

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



Valoración del uso de retinografía como método de diagnóstico precoz de glaucoma crónico en atención primaria : validación para el cribado en población con factores de riesgo

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Soraya Sánchez González

Fecha de lectura: 5 de julio de 2017

Bajo la dirección de los doctores:

Eduardo Molina Fernández

Miguel Pedregal González

Huelva, 2017



UNIVERSIDAD DE HUELVA



Universidad
de Huelva

Valoración del uso de retinografía como método de diagnóstico precoz de glaucoma crónico en atención primaria: validación para el cribado en población con factores de riesgo.

Soraya Sánchez González.

2017

UNIVERSIDAD DE HUELVA



Valoración del uso de retinografía como método de diagnóstico precoz de glaucoma crónico en atención primaria: validación para el cribado en población con factores de riesgo.

Directores: Eduardo Molina Fernández.

Miguel Pedregal González.

Programa de doctorado: Ciencias de la Salud.

Soraya Sánchez González.

2017

ÍNDICE:

ÍNDICE.....	3
RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	15
1. RESUMEN.....	19
2. INTRODUCCIÓN.....	23
3. RECUERDO ANATÓMICO Y FISIOLÓGICO.....	27
a. Anatomía ocular y la papila normal.....	27
i. Anatomía general del globo ocular.....	27
1. Túnica externa.....	28
2. Túnica media.....	30
3. Túnica interna.....	33
ii. Descripción de la papila.....	35
1. Capa superficial de fibras nerviosas de la retina...36	
2. Región preliminar.....	37
3. Región laminar.....	38
4. Región retrolaminar.	38
5. Región intrapapilar.....	39
a. Anillo neuroretiniano.....	39
b. Excavación.....	40
6. Anillo escleral de Elsching.....	40
7. Región peripapilar.....	40
iii. Fisiología normal del humor acuoso.....	42
1. Definición de humor acuoso.....	42
2. Producción del humor acuoso.....	44

a. Transporte activo.....	44
b. Ultrafiltración.....	45
c. Difusión.....	45
3. Eliminación del humor acuoso.....	46
a. Travecular o convencional.....	47.
i. Retículo uveal.....	48
ii. Retículo corneoescleral.....	48
iii. Trama yuxtacanalicular.....	49
b. Uveoescleral.....	51
i. Uveoescleral.....	51
ii. Uveovortcosa.....	51
4. EL GLAUCOMA.....	52
a. Definición de glaucoma.....	52
b. Tipos de glaucoma: clasificación.....	52
i. Localización del daño ocular que lo origina.....	53
ii. Amplitud del ángulo de cámara anterior.....	53
iii. Edad a la que aparece el glaucoma.....	54
iv. Origen del cuadro.....	55
1. Secundario.....	55
2. Primario.....	57
v. Otros factores.....	57
1. Nivel de presión intraocular.....	57
2. Tiempo de evolución del proceso.....	58
a. Agudo.....	58
b. Subagudo.....	58

c. Crónico.....	58
d. Combinado.....	58
3. Mecanismo de elevación de la presión intraocular.....	59
a. Glaucoma de ángulo abierto.....	59
i. Origen en las membranas pretrabeculares.....	59
ii. Origen en anomalías trabeculares.....	59
iii. Origen en anomalías postrabeculares.....	60
b. Glaucoma de ángulo cerrado.....	60
i. Bloqueo pupilar.....	60
ii. Desplazamiento del iris anterior.....	60
iii. Ángulo de acumulación.....	61
iv. Sinequias anteriores periféricas.....	61
c. Epidemiología del glaucoma de ángulo abierto.....	61
d. Impacto económico.....	67
e. Factores de riesgo de glaucoma de ángulo abierto.....	71
i. Factores genéticos y antecedentes familiares.....	71
ii. Edad.....	76
iii. Sexo.....	77
iv. Raza.....	78
v. Presión intraocular.....	80

vi. Factores de riesgo cardiovascular, Diabetes Mellitus, obesidad y síndrome metabólico.....	84
1. Hipertensión arterial.....	84
2. Diabetes Mellitus.....	85
3. Dislipemia e hipertrigliceridemia.....	86
4. Obesidad y síndrome metabólico.....	87
5. Miopía.....	89
6. Otros factores de riesgo de GAA.....	90
a. Otras patologías y condicionantes.....	90
b. Factores ambientales.....	91
c. Consumo de alimentos.....	91
5. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO: ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN / ELIMINACIÓN DEL HUMOR ACUOSO.....	92
a. Teoría mecánica.....	92
b. Teoría vascular.....	92
c. Teoría del mecanismo combinado.....	93
6. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN.....	95
a. Síntomas / signos.....	95
b. Evolución y pronóstico del glaucoma.....	95
7. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO.....	98
a. Criterios de diagnóstico.....	99
b. Estudio morfológico: parámetros de estudio a nivel papilar.....	101
i. Descripción papila glaucomatosa.....	104
ii. Tamaño papilar.....	104

iii.	Forma de la papila.....	106
iv.	Anillo neurorretiniano.....	107
v.	Excavación de la papila.....	109
vi.	Vasos sanguíneos de la papila.....	113
vii.	Capa de fibras nerviosas de la retina.....	114
viii.	Atrofias peripapilares.....	116
ix.	Hemorragias.....	117
x.	Diferenciación entre papila glaucoma de ángulo abierto y miópica.....	119
c.	Medición de presión intraocular.....	121
i.	Tonometría de indentación.....	123
ii.	Tonometría por aplanación.....	123
iii.	Tonometría de aire (air-puff).....	124
iv.	Otros.....	124
d.	Medición de grosor corneal central.....	125
e.	Medición del ángulo cameral anterior.....	126
f.	Estudio funcional.....	129
i.	Evaluación del campo visual.....	129.
g.	Otras técnicas actuales.....	133
i.	Láser confocal de barrido Heidelberg Retina Tomograhpy.....	135
ii.	Tomografía de coherencia óptica.....	136
iii.	Escáner de polarimetría láser.....	138
iv.	Dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna.....	140

8. DIAGNÓSTICO PRECOZ.....	142
a. Importancia y relevancia.....	142
b. Indicaciones del diagnóstico precoz.....	144
c. Herramientas de diagnóstico precoz.....	146
d. Coste efectividad del diagnóstico precoz.....	153
e. Papel de la atención primaria.....	158
f. Antecedentes de cribado de glaucoma.....	161
g. Antecedentes de cribado de glaucoma en España.....	165
9. TRATAMIENTO.....	170
1. Farmacológico.....	171
2. Quirúrgico.....	172
a) Trabeculectomía.....	177
b) Otros procedimientos quirúrgicos.....	178
3. Laserterapia.....	180
a) Trabeculotomía con láser Argon.....	180
b) Iridotomía periférica.....	181
4. Efectividad comparada de los diferentes tratamientos del glaucoma.....	180
10. PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON GAA.....	184
11. LA RETINOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	189
12. HIPÓTESIS.....	193
13. OBJETIVOS.....	194
a. Objetivo principal.	194
b. Objetivos secundarios.	194

14. MATERIAL Y MÉTODO.....	195
a. Diseño.	195
b. Sujetos de estudio.....	195
i. Criterios de inclusión.....	196
ii. Criterios de exclusión.....	196
c. Muestra, muestreo y marco del estudio.....	197
i. Muestra a estudio.....	197
ii. Muestreo.....	197
iii. Marco.....	199
d. Variables.....	199
e. Recogida de datos.....	202
f. Aspectos éticos y legales y consentimiento informado.....	206
15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	208
a. Análisis de los datos.....	208
b. Programas de análisis estadísticos utilizados.....	214
16. RESULTADOS.....	216
a. Análisis descriptivo de la muestra estudiada.....	216
i. Muestra final y sexo.....	216
ii. Edad.....	217
iii. Tensión arterial sistólica y diastólica.....	217
iv. Control de Diabetes Mellitus: HbA1c, tiempo de evolución de DM, tipo de tratamiento.....	219
v. Hallazgos en pruebas oculares.....	222
1. Patologías concomitantes.....	222
2. Diagnósticos de GAA por retinografías valoradas por MAP-1 y MA-2.....	224
3. Resultados en estudio por oftalmólogos.....	224

b. Valoración de la retinografía.....	225
c. Estudio de concordancia.....	229
i. Índice Kappa.....	229
ii. Coeficiente de correlación intraclase.....	230
d. Estudio ampliado: análisis inferencial, contraste de hipótesis y análisis multivariante.....	230
i. Sexo.....	231
ii. Tipo de tratamiento antidiabético.....	232
iii. Otros hallazgos concomitantes en exploración oftalmológica.....	233
iv. Edad.....	233
v. Años de evolución de DM.....	233
vi. Tensión arterial sistólica.....	234
vii. Tensión arterial diastólica.....	234
viii. Hemoglobina Glicosilada.....	234
ix. Excavación papilar.....	234
x. Nivel de Presión Intraocular.....	235
xi. Campimetría.....	236
xii. Análisis multivariante.....	238
17.DISCUSIÓN.....	239
a. Limitaciones del estudio.....	260
18.CONCLUSIONES.....	262
a. Respecto al objetivo principal.....	262
b. Respecto a los objetivos secundarios.....	262
19. CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	264

20. ANEXOS.....	270
21. ÍNDICES DE FIGURAS.....	283
22. ÍNDICE DE TABLAS.	285
23. BIBLIOGRAFÍA.....	286

RECONOCIMIENTOS Y AGRADECIMIENTOS.

Agradecer profundamente a todos los que durante este periodo de tiempo me han mostrado su apoyo, ayuda, escucha e interés, acompañándome en el viaje de elaborar un trabajo de esta envergadura.

A mi familia y amigos, que tantas veces sirvieron para alentar a dar “otro empujoncito”, incluso sin saber muy bien de qué iba el asunto (algunos lo disimulasteis mejor que otros, tengo que confesar); que prestaron oído y hombro cuando parecía que no se podía seguir. Puede que tengáis la sensación de que no hicisteis mucho, pero en realidad hicisteis posible que no tirara la toalla, recargándome las pilas con vuestro ánimo.

Al todo el equipo de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) Molino de la Vega que de algún modo contribuyó a que este estudio pudiera realizarse: al Dr. José Asterio Ortega, director del centro; a D. José Ramón Pérez Espinosa, enfermero coordinador de cuidados de la UGC y colaborador en la realización de retinografías; a la Dra. Jessica Sánchez González, por aquel entonces médico residente, cuya colaboración fue fundamental para el estudio (acabaste siendo experta descifradora de retinografías al finalizar el estudio, te estaré siempre agradecida por tu ayuda). No puedo dejar de hacer una mención especial y muy cariñosa a la vez al Dr. José Calvo Lozano, ya ausente. Mi tutor en mi etapa de residente de medicina familiar y comunitaria; amigo para siempre. Fuiste culpable, en una parte de mi interés por las retinografías, y en otra, del diseño y ejecución de este proyecto. Gracias por no cortar las alas a

“una joven médico” que pretendía alzar un vuelo que ni ella misma sabía si llegaría a algún sitio. Más bien recibí el apoyo que necesitaba, a veces casi como un “padre en la medicina”, incluso después de que el contrato tutor-residente terminara, lo que agradezco de corazón.

A los miembros de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Huelva y mis directores de tesis: Dr. Miguel Pedregal y Dr. Eduardo Molina. Tenéis ganado a pulso una buena recompensa después de tantas correcciones, tantos mails, tantas lecturas y tanta espera hasta ver el resultado.

Al personal de la UGC de Oftalmología del Hospital Infanta Elena, especialmente a D^a Mariló, enfermera experta en campimetrías, el Dr. Manuel Cornejo, director de la UGC y el Dr. Francisco Javier Barral. Hasta tal punto vuestra ayuda fue crucial, que de no haberla tenido, este trabajo nunca habría visto la luz. Agradezco que cuando otros cerraron puertas, vosotros las abrierais desinteresadamente y con una gran sonrisa de colegas de profesión.

A todos los pacientes que colaboraron en el estudio. Me quedo con vuestra cálida sonrisa y agradecimiento en las consultas. Me quedo con la parte de este trabajo que sin duda ayudó a mejorar la salud de aquellos que fueron diagnosticados y posteriormente seguidos.

A la Sociedad Andaluza de Medicina de Familia, por premiar mi trabajo con la Beca Isabel Fernández en el año 2014. No tuve la dicha de conocer a la Dra.

Isabel, pero tendré presente siempre su labor. Conseguir esta beca fue el detonante para creer en este trabajo y completarlo.

A la Universidad de Huelva y el departamento de postgrado, por aceptar mi trabajo y permitirme su exposición.

A Dios sobre todas las cosas, porque cuando todo lo demás puede fallar, él nunca falla. En él, por él y para él son todas mis cosas.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- o GAA: Glaucoma de ángulo abierto o crónico.
- o MAP: Médicos de atención primaria.
- o CCI: Coeficiente de correlación intraclase.
- o IC: intervalo de confianza.
- o E/P: índice excavación / papila
- o OMS: Organización Mundial de la Salud.
- o MIR: médico interno residente.
- o GAC: Glaucoma de ángulo cerrado.
- o WGA: Asociación Mundial del Glaucoma.
- o SEG: Sociedad Española de Glaucoma.
- o WGPA: Asociación Mundial de los enfermos de Glaucoma
- o AGAF: Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares
- o CFNR: Capa superficial de fibras nerviosas de la retina.
- o ANR: Anillo neuroretiniano.
- o PIO: Presión intraocular.
- o ATP asa: Adenosintrifosfatasa.
- o GJ: Glaucoma juvenil.
- o Gen MYOC: gen relacionado con la miociclina.
- o ICE: Síndrome iridocorneal-endotelial.
- o mmHg: milímetros de mercurio.
- o EEUU: Estados Unidos.
- o AAO: Academia Americana de Oftalmología.
- o UK: Reino Unido.

- o EDAD 2008: Encuesta de Discapacidad, Autonomía y situaciones de Dependencia del 2008.
- o INE: Instituto Nacional de Estadística
- o ONCE: Organización Nacional de Ciegos de España.
- o AV: Agudeza visual.
- o FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
- o HIO: hipertensión intraocular.
- o Pro370Leu: mutación de prolina en posición 370 por leucina.
- o Asp380Ala: mutación de ácido aspártico en posición 380 por alanina.
- o ADN: ácido desoxirribonucleico.
- o Gen TIGR: trabecular meshwork induced glucocorticoid response gene.
- o Gen OPTN: gen relacionado con la optineurina.
- o Gen WDR36: gen relacionado con la proteína con 36 repeticiones WD.
- o Gen TBK1: TANK-binding kinase 1- gene.
- o FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
- o HTA: hipertensión arterial.
- o DM: Diabetes Mellitus.
- o NHID: National Health Insurance Database.
- o EuroQol5D: European quality of life scale – 5 dimensions.
- o ISNT: regla inferior-superior-nasal-temporal para descripción del anillo neuroretiniano.
- o OCT: Tomografía de coherencia óptica.

- o LCB-HRT: Láser confocal de barrido- tomografía retiniana de Heidelberg.
- o D: dioptría.
- o NICE: National Institute for Health and Care Excellence.
- o mm²: milímetros cuadrados.
- o AAFP: American Academy of Family Physicians.
- o ICO: International Council of Ophthalmology.
- o SITA: Swedish Interactive Threshold Algorithm (Algoritmos Suecos de Umbrales Interactivos).
- o SWAP: perimetría automática de longitud de onda corta
- o HVFA: analizador del campo visual de Humphrey.
- o FDA: Food and Drug Administration.
- o UBM: biomicroscopía de ultrasonido.
- o TAC: Topographic Change Analysis.
- o GDx-ECC: Scanning laser polarimetry (Polarimetría láser de compensación corneal)
- o NFI: Nerve Fiber Indicator.
- o ONhE: Optic Nerve Hemoglobin.
- o USPSTF: Preventive Services Task Force de EEUU.
- o RNFL- P: Retinal Nerve Fiber Layer photography.
- o FDT: Frequency doubling technology.
- o SAP: Standard automated perimetry.
- o CENTRAL: The Cochrane Central Register of Controlled Trials
- o MEDLINE: National Library of Medicine journal citation database.
- o REP: Rochester Epidemiology Project.

- o NSC: National Safety Council.
- o DMAE: degeneración macular asociada a la edad.
- o IAPB: International Agency for the Prevention of Blindness (Agencia Internacional de Prevención de la Ceguera).
- o AETMIS: Agency for Health Services and Technology Assessment
- o OR: Odds Ratio
- o PDF: perimetría de duplicación de frecuencia (FDT: frequency doubling technology).
- o EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- o NNT: número necesario a tratar
- o 5-FU: 5- fluorouracilo
- o UGC: Unidad de Gestión Clínica.
- o Hba1C: Hemoglobina glicosilada.
- o ADO: antidiabético oral.
- o OD: ojo derecho.
- o OI: ojo izquierdo
- o S: Sensibilidad.
- o E: especificidad.
- o VP: valor predictivo.
- o CP: cociente de probabilidad.
- o VA: Asociación de Veteranos de EEUU

1. RESUMEN

Introducción:

El glaucoma es una neuropatía óptica que se caracteriza por cambios morfológicos oculares y funcionales visuales.

Solo un diagnóstico precoz permite iniciar un tratamiento que frene su evolución a ceguera

Hipótesis:

El uso de imágenes digitales papilares obtenidas en Atención Primaria mediante retinógrafos no midriáticos puede ser una prueba útil en el cribado del glaucoma.

Objetivo:

Determinar la exactitud y comportamiento de la retinografía realizada en Atención Primaria e interpretada por Médicos de Familia como herramienta en el diagnóstico precoz del glaucoma.

Material y método:

a. Diseño:

Estudio observacional, descriptivo y transversal con valoración de forma ciega por dos observadores en paralelo: dos médicos de Atención Primaria (MAP) y un oftalmólogo.

Los MAP evaluaron las papilas ópticas por retinografías valorando los signos de sospecha de glaucoma y la medición del índice *excavación-papila* (E/P).

El Oftalmólogo utilizó las pruebas diagnósticas de referencia para glaucoma: medida de la presión intraocular (PIO), campo visual, gonioscopia y biomicroscopía con lente de Goldmann.

b. Muestra. Sujetos de estudio:

Listados de pacientes incluidos en el Programa Asistencial de Diabetes.

i. Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus
- Diagnóstico de Hipertensión Arterial.
- Edad entre 40-70 años.

ii. Criterios de exclusión:

- Limitación para realizarse las pruebas diagnósticas.
- Existencia de diagnóstico de glaucoma previo y/o retinopatía diabética.

c. Muestra:

El tamaño muestral $n = 196$ pacientes fue calculado según la concordancia esperada entre médico de atención primaria y oftalmólogo, estimando que la proporción de desacuerdo se encontraba alrededor del 15%, con una precisión del 5% para un intervalo de confianza del 95%.

d. Variables:

La variable a estudio fue el diagnóstico de glaucoma. Para el estudio descriptivo de la muestra se analizaron edad, sexo, tiempo de evolución y tratamiento de diabetes, presencia de otros diagnósticos oftalmológicos,

tensión arterial sistólica y diastólica y Hemoglobina Glicosilada (HbA1c). Como variables independientes se estudiaron: índice E/P, nivel de PIO y resultado de campimetría.

Análisis estadístico:

Análisis de frecuencias y cálculo de la media, mediana, desviación típica, valor máximo y mínimo, y rango para las variables cualitativas. Exactitud y comportamiento de las retinografías por la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos (VP), y cociente de probabilidad (CP). Concordancia para la variable cualitativa *diagnóstico de GAA* por el índice kappa. Concordancia para la variable cuantitativa E/P por el coeficiente de correlación intraclase (CCI). Comparación de medias de las variables cuantitativas por el test de t- Student. Comparación de las variables cualitativas por el test de Ji- cuadrado. Las condiciones de aplicación de los test se verificaron teniendo en cuenta la n de las muestras analizadas, las gráficas Q-Q y el Test de Shapiro-Wilk. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el diagnóstico glaucoma y variables independientes el resto.

Resultados.

La prevalencia de GAA fue de 8.76% (IC 5.36-13.39). En la comparación del oftalmólogo con el MAP 1 se obtuvo una sensibilidad del 21% (IC 0-43%), una especificidad del 93% (IC 89-97%), un VP+ del 20% (con IC 0-40%) y un VP- del 94% (IC 90-97%). El CP+ fue de 3.1 (IC 0.9-9.6) y el CP- de 0.8 (IC 0.6-1.1). El índice Kappa fue de 0.1. El CCI fue de 0.7. Los resultados fueron similares en todos los pares comparados.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la relación entre el sexo y el diagnóstico de glaucoma ($p=0.011$), siendo más frecuente en las mujeres. Se encontró relación entre el nivel de excavación papilar y el diagnóstico de GAA, con una $p < 0.001$. No se observó relación estadísticamente significativa entre el nivel de PIO medido en mmHg y el diagnóstico de glaucoma ($p=0.95$) En el análisis multivariante las variables que presentaron relación con el diagnóstico de glaucoma fueron la excavación papilar ($p<0.001$, IC 0-0.046) y la campimetría ($p=0.015$, IC 0.001-0.424).

Conclusión:

La retinografía resultó no ser suficientemente válida como herramienta de cribado del glaucoma, con una sensibilidad baja y una especificidad alta. La concordancia medida por el índice Kappa pobre-débil. La valoración de la concordancia para la medición del índice E/P resultó moderado-substancial medida por el CCI.

2. INTRODUCCIÓN:

Como profesionales en el ámbito de la Atención Primaria de la salud, los médicos de Atención Primaria somos herramientas cruciales para llevar a cabo el objetivo que ésta debe cumplir para la sociedad en cualquier lugar del mundo: asegurar una atención accesible y de calidad para todos basada en la evidencia científica. Como puertas de entrada al sistema nacional de salud para la población y garantes de su cuidado, nuestra labor debe extenderse hacia la prevención, promoción y cuidado de la salud de todos. Este estudio surgió con esta idea como base, ya recogida en la *Declaración de Alma - Ata* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978 ⁽¹⁾.

Los médicos de atención primaria debemos trabajar para garantizar la detección precoz de patologías, especialmente en las que un diagnóstico en fases incipientes podamos evitar desenlaces tan limitantes como la ceguera en el caso que nos ocupa.

Caer en esta cuenta mientras colaboraba atendiendo a un paciente en una consulta de oftalmología en mi etapa de residente (MIR), cuyo diagnóstico fue GAA en fase final (ceguera), fue el primer paso para indagar sobre el glaucoma y desarrollar el presente estudio, buscando poder dar solución a esta necesidad sanitaria no cubierta.

El glaucoma crónico es considerado la segunda causa de ceguera a nivel mundial y múltiples autores coinciden en estimar su infradiagnóstico en un 50%^(2, 3,4). Esto supone que la mitad de los pacientes que lo padecen no se diagnosticarán a tiempo de evitar la ceguera secundaria a GAA. Este hecho se debe a que, por su lenta evolución, no es hasta fases avanzadas cuando aparecen síntomas subjetivos que el paciente pueda identificar y le conducir a solicitar asistencia sanitaria.

Dado que actualmente no existe un tratamiento curativo, sólo un diagnóstico precoz que identifique el cuadro en sus fases iniciales permite frenar la evolución del GAA, mediante la aplicación de diferentes tratamientos farmacológicos y/o quirúrgicos⁽²⁾.

En 2006, Quigley HA y Broman AT, en su artículo *The number of people with glaucoma worldwide*⁽⁴⁾ mostraron cifras más que preocupantes sobre la epidemiología del glaucoma. En su estudio se calcula una estimación del número de GGA y glaucomas de ángulo cerrado (GAC) a nivel mundial para los años 2010 y 2020, a partir de modelos de prevalencia contruidos con datos de edad, sexo y etnia. Según sus resultados, en 2010 habría 60.5 millones de personas con glaucoma de ángulo abierto y cerrado en el mundo, cifra que ascendería a 79.6 millones para 2020. De éstos últimos, 74% serían GAA en 2020⁽⁴⁾.

Consciente de la importancia del tema, la World Glaucoma Association (Asociación Mundial del Glaucoma (WGA), a la que pertenece la Sociedad Española de Glaucoma (SEG), trabaja a nivel internacional, por conseguir la máxima calidad en los estudios y tratamientos del glaucoma. Para ello fomenta la comunicación y cooperación entre las múltiples sociedades internacionales de glaucoma, industrias del ámbito, organizaciones de pacientes y otros grupos sociales.

En octubre de 2004 se creó bajo su patrocinio la World Glaucoma Patient Association (Asociación Mundial de enfermos de Glaucoma (WGPA) para procurar la mejor calidad de vida de estas pacientes, mediando en la cooperación entre las diversas organizaciones de todo el mundo.

En España, en el año 2005 se fundó con el mismo fin la Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares (AGAF) ⁽⁵⁾

Tanto a nivel de atención especializada como atención primaria, en nuestro país y fuera de él, se han llevado a cabo numerosos estudios con el objetivo valorar la necesidad de estudiar estrategias de diagnóstico precoz de GAA y determinar cuáles de ellas serían la más útiles. Los resultados en general no son concluyentes, evidenciando la complejidad del tema que tratamos.

En la actualidad en España no existe un protocolo de diagnóstico precoz de GAA a nivel nacional ni autonómico.

Expuesta la relevancia de los datos epidemiológicos y la importancia del diagnóstico precoz en el GAA, este estudio pretende ser una base para la futura elaboración de programas de cribado de GAA llevados a cabo desde atención primaria, a partir de la valoración de la retinografía como una herramienta actualmente disponible en atención primaria y potencialmente útil para el diagnóstico de glaucoma.

3. RECUERDO ANATÓMICO Y FISIOLÓGICO:

a. ANATOMÍA OCULAR y LA PAPILA NORMAL:

Para comprender más claramente la fisiopatología del glaucoma y las características descriptivas que lo definen a nivel ocular, partiremos de las características anatómicas y fisiológicas de las estructuras oculares en condiciones normales.

i. Anatomía ocular general del globo ocular:

El *globo ocular*, cuyo diámetro mayor es de entre 24-26 mm, está formado por tres capas concéntricas: *túnica externa*, *túnica media* y *túnica interna*.

Se divide en tres compartimentos:

- *Cámara anterior*: localizada entre la cara posterior de la córnea y la cara anterior del diafragma iridopupilar. Contiene humor acuoso (con 0.2 ml de volumen aproximadamente).
- *Cámara posterior*: limitada en su cara anterior por el iris y la pupila y en su cara posterior por la cara anterior del cristalino. Contiene humor acuoso (con 0.06 ml de volumen).
- *Cámara vítrea*: situada entre la cara posterior del cristalino con sus estructuras adyacentes y el resto de la retina. Contiene al humor vítreo (4,5 ml de volumen aproximadamente) ^(6,7).

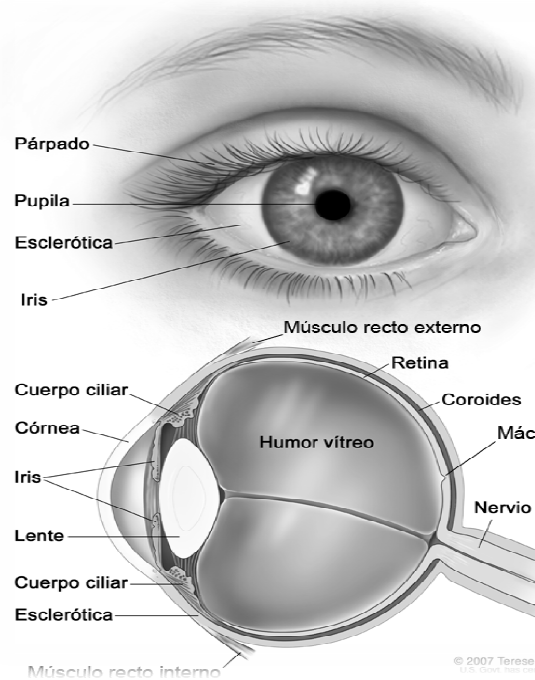


Figura 1. Vista frontal y corte transversal de las estructuras del globo ocular. Eye Anatomy For the National Cancer Institute ©2007 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights. Consultada el 12/10/2016. Disponible en <http://www.teresewinslow.com/portfolio.asp?nxt=13&sid=8443B78B-051E-4959-9C6C-5EA133889BEE&portfolioid={4B56C61F-9C24-47C6-9F4D-9444E1D75BA2}>

1. Túnica externa:

Es la más externa de las tres. Está dividida en dos partes: la *córnea* y la *esclerótica*.

La *córnea* es la estructura transparente, similar a una lente, que se sitúa en el polo más anterior del globo ocular, unida a la esclera por la zona llamada *limbo*.

Su función principal es refractiva, comportándose como una lente convergente con un poder refractivo de unas 42 dioptrías. Permite el correcto enfoque luminoso, además de proporcionar protección de los tejidos y humores intraoculares. Su grosor es de unos 550 μm en la parte más central (0.5 mm).

Está formada por 5 capas diferentes: epitelio (la más externa), *membrana de Bowman*, estroma, *membrana de Descement* y endotelio (la más interna) ^(7,8).

La *esclerótica* es una membrana de color blanco fibrosa, densa, muy resistente formada por colágeno y fibras elásticas. Reviste el polo anterior del globo ocular a continuación de la córnea en la sección más anterior y la dura madre que envuelve al nervio óptico en su sección más posterior. En ella se insertan los músculos oculomotores.

El punto de unión entre esclera y córnea se denomina *limbo esclerocorneal*. Es una zona de transición en la que se sitúan las estructuras de drenaje del humor acuoso ^(7,8).

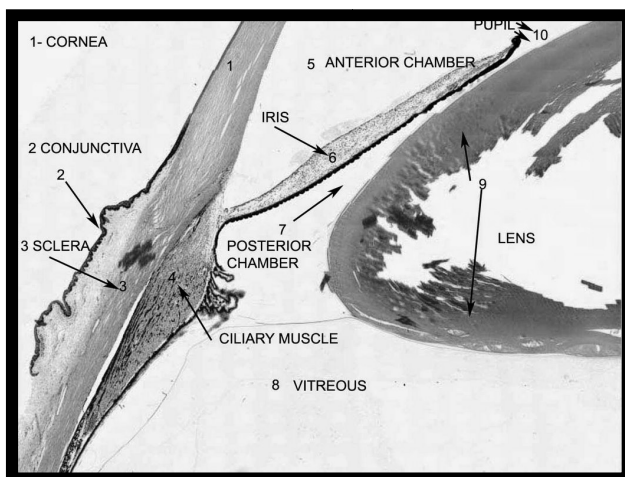


Figura 2. Sección del ángulo iridocorneal al microscopio. Tomada de Mission of Vision. Ocular Pathology: anatomy of the human eye. Consultada el 25/10/2016. Disponible en <http://www.images.missionforvisionusa.org/anatomy/2006/02/eye-microscopic-section-labeled.html>

2. Túnica media:

También llamada *túnica vascular* o *úvea*, situada entre las otras dos. Se divide en dos partes, compuestas por el *iris* y el *cuerpo ciliar* (*úvea anterior*) y la *coroides* (*úvea posterior*).

El *iris* es la porción más anterior. En su zona central se sitúa el orificio pupilar, con un tamaño variable entre 8 mm en midriasis máxima (dilatación máxima respuesta mediada por el sistema nervioso simpático) y 0.5 mm en miosis máxima (contracción máxima regulada por el sistema parasimpático).

Actúa a modo de diafragma regulando la entrada de luz. Recubriendo su cara posterior se encuentra el *epitelio pigmentario posterior* formado por colágeno y diferentes pigmentos que determinan la coloración del iris ^(6,7).

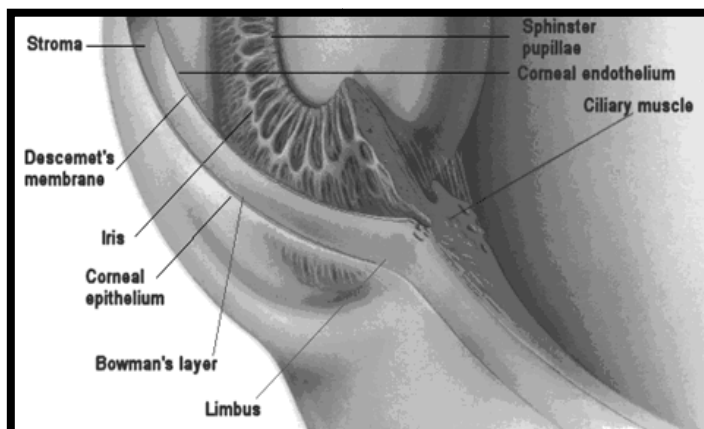


Figura 3. Corte transversal del ángulo irido – corneal y limbo.

Tomada de la Cátedra de Oftalmología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, sección anatomía, Consultada el 13/10/16. Disponible en <http://www.ofthalmologia.fcm.unc.edu.ar/Anatomia.htm>.

La parte más posterior de la úvea anterior es el **cuerpo ciliar**. Se sitúa entre el iris y limbo por delante; la coroides y la retina por detrás. Colabora en el proceso de acomodación, nutrición del segmento anterior y secreción del humor acuoso, de vital importancia para entender la fisiopatología del glaucoma.

En su cara posterior se distinguen la *pars plana* y las *pars plicata*. Ésta última está formada por los *procesos ciliares* cuya función es secretar el humor acuoso. La secreción se produce por varios mecanismos, principalmente el transporte activo, aunque también por difusión pasiva y ultrafiltración, de manera que el volumen total de humor acuoso se reemplaza cada 100 minutos aproximadamente ⁽⁶⁾.

Su disposición plegada y en forma radial cumple el objetivo de ofrecer mayor superficie secretora. En el espesor del cuerpo ciliar se sitúa el *músculo ciliar*, compuesto por una combinación de fibras longitudinales, radiales y circulares, cuya relajación y contracción moviliza las fibras de la *zónula* dispuestas entre los procesos ciliares, contribuyendo a la acomodación del cristalino para la acomodación de visión cercana o lejana.

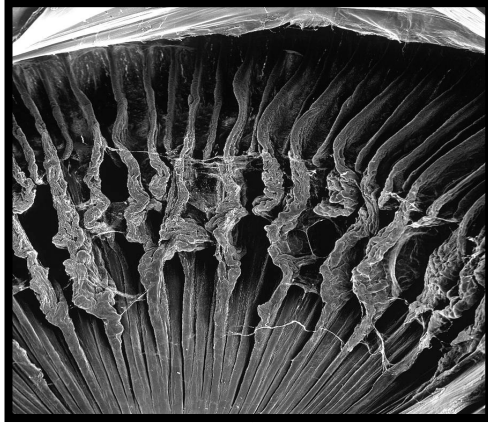


Figura 4. Cuerpo ciliar. Ciliary body. Coloured scanning electron micrograph (SEM) of a section through an eye. Tomada de fineartamerica. Consultada el 24/10/16. Disponible en <http://fineartamerica.com/feature/ciliary-body-sem-steve-gschmeissner.html>

Entre la retina y esclerótica se sitúa *la coroides*, constituyendo la úvea posterior.

Un espacio virtual llamado *espacio supracoroideo* la separa de la esclerótica. Por la parte interna, se fija al epitelio pigmentario retiniano por la *membrana de Brunch*. En su parte externa la coroides está fijada por la esclerótica. En su parte más posterior, se adhiere a los márgenes del nervio óptico.

Es rica en células pigmentarias, otorgándole la función de pantalla a la luz. Debido a su naturaleza vascular, otorgada por tres capas de vasos sanguíneos (los vasos coroidales grandes, coroidales pequeños y coroidales intermedios), la constituye como la membrana nutricia del ojo. Su cara interna se denomina *membrana coriocapilar* ^(6,7).

3. Túnica interna:

Formada exclusivamente por *la retina*. La retina es una capa delgada, semitransparente, de naturaleza neurosensorial, que recubre dos tercios del globo ocular en su cara más interna.

Constituye la parte del sistema nervioso encargada la captación, elaboración y transmisión de los estímulos luminosos.

Está formada por una superposición de 10 capas diferentes de neuronas y tejido estromal. En su parte más anterior se extiende hasta el cuerpo ciliar, uniéndose a este en una zona de superficie irregular llamada *ora serrata*. En su cara más interna limita con el humor vítreo. En su parte central y más posterior se sitúa la *mácula* y *papila de nervio óptico* ^(6,7).

En ella se diferencian dos capas: el *epitelio pigmentario* (más externa) y el *neuroepitelio* o retina sensorial.

El *epitelio pigmentario* está constituido por una monocapa celular adherida a la coroides a través de la membrana de Brunch. Esta adherencia el lábil, dando lugar al espacio *subretiniano*, excepto a nivel del disco óptico y la ora serrata, donde la unión es firme. Las células que la conforman están abundantemente

cargadas de melanina, confiriendo un aspecto granular a la retina al examinar el fondo de ojo ^(6,7).

Desempeña varias funciones:

- Absorción de luz.
- Intercambio metabólico entre coriocapilar y neuroepitelio.
- Renovación de los segmentos externos de los fotorreceptores ^(6,7).

Por su parte, el neuroepitelio está formado por diez capas diferenciadas:

- Capa de *fotorreceptores*: contiene los segmentos externos de los fotorreceptores. Existen dos tipos de fotorreceptores: conos y bastones.
- *Limitante externa*: contiene los desmosomas (uniones desmosómicas) entre fotorreceptores y células de Müller.
- *Nuclear externa*: contiene los núcleos de los conos y bastones.
- *Plexiforme externa o capa de Henle*: capa en la que se producen las sinapsis entre las fotorreceptores y células bipolares.
- *Nuclear interna*: contiene los núcleos de las células ganglionares.
- *Plexiforme interna*: capa donde se produce la sinapsis entre células bipolares y ganglionares.
- *Capa de células ganglionares*.
- *Capas de fibras del nervio óptico*: formada por los axones de las células ganglionares.
- *Limitante interna*: membrana hialina de sostén ^(6,7).

Dos estructuras a destacar en el polo posterior de la retina son la *mácula* y la *papila*, especialmente en relación con el glaucoma.

La *mácula* es la zona del polo posterior de la retina por la que cruza el eje visual. Posee una depresión central llamada *fóvea*. A este nivel las células ganglionares se disponen en una única capa y los fotorreceptores se limitan solo a un tipo: los conos. Entorno a la fóvea, en un área de unos 0.5 mm denominada *zona avascular foveal*, los capilares retinianos se detienen, de manera que la nutrición de la fóvea sólo depende de la coriocapilar.

La *papila* corresponde al punto retiniano de la porción visible del II par craneal: el *nervio óptico*. A este nivel salen de la retina en torno a un millón de axones de las células ganglionares que conformarán dicho par craneal ⁽⁹⁾. El diámetro normal de la papila es de 1-2 mm, presentando una coloración más pálida que el resto de la retina. Carece de células neurosensoriales, por lo que es un área ciega que en el campo visual normal se denomina *escotoma fisiológico* o *mancha ciega* ^(6,7)

ii. Descripción de la papila normal.

La papila o disco óptico es la superficie del nervio óptico observable al realizar un examen mediante fondo de ojo. Se trata de la porción intraocular del nervio óptico, llamada también *cabeza del nervio óptico*. A este nivel mide entre 1,5 - 2 mm. Tras su salida por la lámina cribosa, momento en el que se recubre de

mielina, alcanza unas dimensiones de entre 3-4 mm ⁽⁹⁾. Al observar el fondo de ojo, la papila se localiza nasal a la mácula (posición más medial).

En condiciones normales se distinguen cuatro porciones diferenciadas en el nervio óptico:

- 1. Capa superficial de fibras nerviosas de la retina:**

Los axones de las células ganglionares discurren por la retina hasta converger en la papila, constituyendo las *fibras nerviosas de la retina* (CFNR) ^(9,10).

Los axones procedentes de las células ganglionares de la hemirretina nasal y de las situadas en la fóvea, que forman el haz papilomacular, se disponen con un trayecto lineal hasta llegar a la papila.

Sin embargo, los axones procedentes de las células ganglionares temporales a la mácula lo hacen con un trayecto arciforme. Esto es debido a que la papila se sitúa nasalmente a la mácula, de manera que la disposición en forma de arco con trayectos supra e infra maculares de estas fibras evita que crucen sobre la mácula en su trayecto hacia la papila ^(9, 11,12)

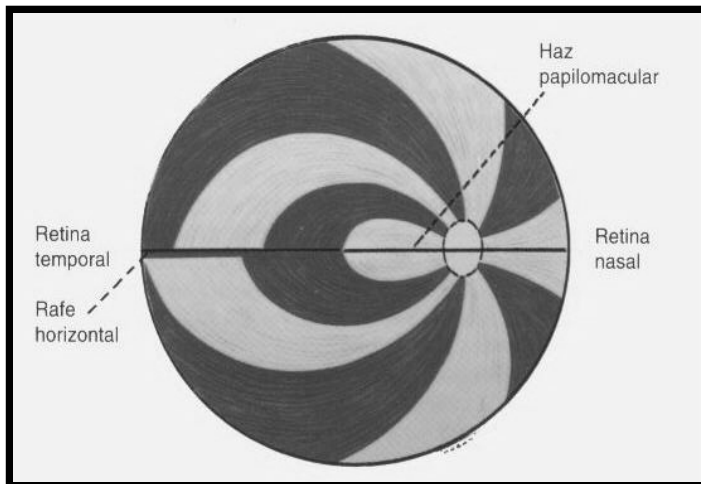


Figura 5: disposición de fibras nerviosas de la retina. Tomada de: Glaucoma: la enfermedad silenciosa. Aguilar Ramos E, Reyes Gómez S. Máster en Optometría y entrenamiento visual. Centro de optometría internacional (COI). 2006. Consultada el 24/10/20017. Disponible en: <http://fundacionvisioncoi.es/TRABAJOS%20INVESTIGACION%20CUI/5/glaucoma.pdf>.

Durante este trayecto, los axones son amielínicos, debido a la ausencia de células oligodendrocíticas en la retina, que en condiciones normales, generan la mielina en el sistema nervioso central. Sí se distinguen astrocitos, que dan soporte a las fibras ^(9,12)

2. Región prelamina:

Se denomina también la región coroidea de la lámina cribosa. Comprende la parte situada anteriormente a la lámina cribosa. En ella, la trayectoria de los axones sufre una curvación de 90° al salir del globo ocular hacia el quiasma óptico. Aquí, los axones se dividen en fascículos separados por tabiques de astrocitos.

Esta región sólo es visible dentro de la excavación central ^(11, 12). Según la densidad, morfología, disposición y modo de agrupación que adoptan los

astrocitos a este nivel, la región preliminar puede subdividirse en región *preliminar anterior o retiniana* y *región preliminar posterior o coroidea* ⁽¹²⁾.

3. Región laminar:

Incluye a la lámina cribosa y los axones que la atraviesan. La *lámina cribosa* es una estructura de tejido conectivo oradado por unas 200-400 estructuras redondo-ovaladas por las que atraviesan los axones de las células ganglionares. A nivel histológico se calcula que el diámetro de los poros varía entre las 10 y las 100 μm , y que éste disminuye hacia la parte posterior de la lámina cribosa ⁽¹³⁾. A su paso, entre el 80-90% de fibras nerviosas describen un trayecto lineal, pero entre un 8-12% de fibras, se desvían describiendo un trayecto angulado, haciéndolos más vulnerables a los daños compresivos existentes en el glaucoma ^(9,11, 12).

4. Región retrolaminar:

Comprende el trayecto desde la lámina cribosa hasta el punto donde la arteria y vena central de la retina se incluyen en el nervio óptico, formando parte del *segmento intraorbitario*.

De esta manera, aparece cubierto por todas las capas meníngeas del sistema nervioso central (duramadre, aracnoides y piamadre), con sus correspondientes espacios (subdural y subaracnoideo), conteniendo al líquido cefalorraquídeo. En esta región aparecen oligodendrocitos, aportando la

mielinización de las fibras nerviosas axonales, proceso que genera un aumento de calibre del nervio óptico hasta los 1.5-3 mm ^(9,11, 12).

A nivel de la papila distinguimos varias partes. Cada una de ellas puede verse afectada en el glaucoma, presentando características más o menos definidas que hagan sospechar la presencia de glaucoma.

5. Región intrapapilar:

Es la zona contenida dentro del *anillo escleral de Elschnig*. Incluye en anillo *neuroretiniano (ANR)* y la *excavación papilar*.

- a. El **anillo neuroretiniano** es el rodete de tejido comprendido entre el anillo escleral de Elschnig y el comienzo de la excavación. Está formado por el conjunto de axones de las células ganglionares procedentes de la retina, junto con vasos sanguíneos, tejido conectivo y glía de sostén, fundamentalmente astrocitos.

En su región temporal, el ANR es más aplanado y pálido mientras que en su porción nasal es más elevado y rosado. Esto es debido a la diferente inclinación y compactación de las fibras nerviosas a cada nivel.

En el ANR, la limitante interna está formada por una fina capa de astrocitos que se engrosa a nivel de la excavación formando el *menisco*

central de Kuhnt. El *tejido intermedio de Kuhnt* es la fina capa de tejido glial que separa al ANR de los distintos estratos de la retina ^(12,13).

- b. La **excavación** es la depresión central fisiológica localizada en la zona central de la papila. Está constituida por la porción papilar libre de fibras nerviosas, y se muestra como un área más pálida que se sitúa por dentro del ANR.

Su grosor depende de la masa de fibras que forman el nervio óptico y el tamaño de la apertura escleral a través de la que éstas pasan ^(7, 13)

6. Anillo escleral de Elschnig:

Es la zona de transición escleral entre la lámina cribosa y la esclera. Separa la pars intrapapilar de la peripapilar. Es visible generalmente como una línea pálida, ligeramente nacarada, bordeando el sector temporal del ANR. En condiciones normales, es menos visible en los sectores temporal inferior o superior y región nasal ⁽¹³⁾.

1. La región peripapilar:

Constituye el área de la retina inmediatamente circundante por fuera del anillo de Elschnig. Muestra con frecuencia un grado de atrofia variable, más evidente conforme avanza la edad. Los cambios de pigmentación, inmediatamente adyacentes al anillo escleral son habituales hasta en un 80% de población sana

y reciben el nombre de *atrofia peripapilar*. Existen dos tipos de atrofia peripapilar:

La *atrofia peripapilar tipo alfa* es una atrofia parcial del epitelio pigmentario y se presenta como un área de hipo o hiperpigmentación irregular del epitelio pigmentario de la retina, puede estar presente en ojos de pacientes sanos y en ojos afectados de glaucoma. En esta zona, la retina está intacta ^(9, 12,14).

La atrofia completa del epitelio pigmentario retiniano y coriocapilar se ha denominado *atrofia peripapilar tipo beta*. Se sitúa por dentro de la zona alfa, inmediatamente adyacente al anillo escleral. A su nivel se hacen visibles la membrana de Bruch, los grandes vasos coroideos y la esclera y no existen fotorreceptores, por lo que se expresará como una gran mancha ciega en la exploración del campo visual.

Esta forma de atrofia es infrecuente en individuos normales, excepto en pacientes miópicos, y es la más relevante de cara al glaucoma, donde aparece más frecuentemente y con mayor extensión de superficie. Su presencia debe considerarse como un dato accesorio más, pero no como un signo claro de glaucoma ^(9, 12,14).

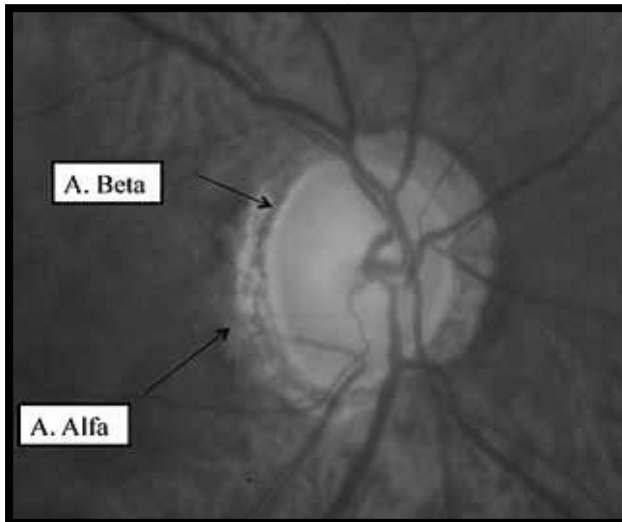


Figura 6. Atrofias alfa y beta.

Tomada de: Güerri N, Larrosa J.M, Polo V, Fuentes J.L, Júlvez L.P. Exploración clínica y fotográfica de la papila. En: Sociedad Española de Oftalmología ediciones. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2013.p.161-170. Consultado el 14/11/2016

iii. Fisiología del humor acuoso:

1. Definición.

El *humor acuoso* es el líquido claro que rellena la cámara anterior y posterior del ojo. Su volumen es de unos 250 µl, siendo producto de un ultrafiltrado de plasma generado en la cámara posterior del ojo por las células del epitelio no pigmentario situado a nivel del *cuerpo ciliar*, más concretamente a nivel del estroma de los procesos ciliares. El cuerpo ciliar se sitúa en el limbo esclerocorneal, punto de transición entre córnea y esclera.

El *limbo esclerocorneal* está limitado en su cara anterior con la *membrana de Bowman* y la *membrana de Descemet*. Las células pigmentarias situadas a este nivel están estrechamente unidas entre sí por uniones denominadas *porosas*, de manera que sus uniones intercelulares forman la llamada *barrera hematoacuosa* ⁽¹¹⁾.

La composición del humor acuoso es similar a la plasmática, con una osmolaridad ligeramente más elevada (hipertónico respecto al plasma) y con un pH algo más ácido (pH 7.2), presentando una concentración mayor de piruvato y lactato, de ácido ascórbico (entre 10 y 50 veces mayor que el plasma), y menor concentración de proteínas, glucosa y urea que el plasma. Los niveles más elevados de ácido ascórbico ejercen una función de protección contra radiación ultravioleta y efecto antioxidante para las estructuras oculares.

La función del humor acuoso es doble: proporcionar nutrientes y eliminar desechos celulares. Es el medio por el que se proporciona a las diferentes estructuras oculares los nutrientes que necesitan (oxígeno, glucosa y aminoácidos) y a la vez, el medio al que estas estructuras eliminan sus desechos metabólicos ^(9, 11).

Su rango de producción de unos 2.5 µl/ minuto, con variaciones en la velocidad de producción a lo largo del día ⁽²⁾, estando sometido a un proceso de constante renovación. Desde la cámara posterior, el humor acuoso pasa a la cámara anterior a través de la pupila y desde ahí circula hacia la malla trabecular situada en el ángulo de la cámara anterior para ser drenado al sistema venoso a través del *canal de Schlemm*. Este canal posee un diámetro de entre 190 y 350 µ.

2. Producción del humor acuoso:

El globo ocular necesita tener en su interior una presión superior a la atmosférica para mantener su forma. Esta presión se denomina presión intraocular (PIO). Su estabilidad es imprescindible para que las funciones ópticas puedan desarrollarse.

El único contenido susceptible de modificar significativamente la presión intraocular es el humor acuoso. Este equilibrio de presiones depende por tanto de los procesos de producción y eliminación del humor acuoso.

La producción de humos acuoso es llevada a cabo por tres mecanismos diferentes:

a. Transporte activo o secreción:

Es el mecanismo principal de producción de humor acuoso. Corresponde a un transporte dependiente de energía a través de adenosintrifosfatasa (ATPasa) y de anhidrasa carbónica trasnmembranales, en el que moléculas de sodio y otros iones son transportadas a la cámara posterior en contra de gradiente.

Es responsable del transporte de más del 70% de sodio que llega al humor acuoso. Genera secundariamente un gradiente osmótico que atare agua hacia el humor acuoso.

Otras moléculas de gran tamaño y / o altamente cargadas, como el ácido ascórbico y aminoácidos, son también transportadas al humor acuoso mediante esta modalidad de transporte ^(9, 11, 15).

b. Ultrafiltración:

Mecanismo de transporte pasivo (no consume energía), dependiente de los gradientes de presión hidrostática y gradiente osmótico. Se produce a través de las fenestraciones capilares hacia el espacio intersticial situado entre los capilares y el epitelio. Este mecanismo media el paso al humor acuoso de agua y pequeñas moléculas hidrosolubles ^(9, 11).

c. Difusión:

Permite el paso de moléculas liposolubles a través de la capa lipídica de la membrana celular hasta la cámara posterior. La difusión está impulsada por gradientes de concentración, de manera que la circulación siempre es desde el compartimento de mayor presión hacia el de menor.

La proporción normal de producción de humor acuoso es de alrededor de 2 µl/min (1,8-4,3 µl/min) ^(9,11).

Existen varios factores que pueden contribuir a la disminución de la tasa de producción:

- La edad: la producción de humor acuoso disminuye un 2% en cada década.
- El sueño: de forma fisiológica durante el descanso (hasta un 45%).

- Defectos de la barrera hematoacuosa, como por ejemplo procesos inflamatorios a ese nivel.
- Anestésicos generales.
- Alteraciones del flujo sanguíneo local.
- Algunos fármacos antiglaucomatosos ^(2,11)

3. Eliminación del humor acuso:

En el proceso de eliminación, un 75% del humor acuoso sale a través de las estructuras del ángulo trabecular y canal de Schlemm, canales colectores y circulación venosa escleral, encontrando bastante resistencia a su salida.

A partir de este punto, el proceso de eliminación hacia la circulación venosa es menos dificultoso.

El 25% restante del acuoso sale por vía uveo-escleral infiltrándose por entre los haces del músculo ciliar, circula entre la esclera y la coroides y se elimina.

La presión ocular es la resultante entre la presión del flujo (producción) y la resistencia a la salida del humor acuoso. En condiciones normales, ambos valores deben estar equilibrados ^(6, 11,15) ya que niveles de PIO elevados pueden originar daños en las estructuras oculares, como ocurre en el glaucoma ^(2, 15).

La hiper-presión ocular aparece por un desequilibrio de una de las dos siguientes variables:

- a) Aumento del flujo (raro)
- b) Disminución de la facilidad de salida o lo que es lo mismo, aumento de la resistencia a la salida, que es lo corriente.

La eliminación del humor acuoso se produce por dos mecanismos diferentes:

b. Trabecular o convencional:

Mecanismo dependiente de presión a través del retículo trabecular. Elimina el 90% de humor acuoso. La contracción de los músculos ciliares es la que determina el tamaño de los poros de drenaje de la malla trabecular, influyendo en la tasa de drenaje del humor acuoso.

El *retículo trabecular* se localiza dentro del surco escleral, situado en la periferia de la cámara anterior. Se encuentra limitado anteriormente por la *Línea de Schwalbe* y posteriormente por el *espolón escleral* ^(2, 6,11).

La *línea de Schwalbe* se localiza en una zona de transición de entre 50 μ y 150 μ (*zona S*) entre el retículo trabecular y el endotelio de la córnea. A su vez, la línea de Schwalde es el límite anterior del retículo trabecular y el posterior de la membrana de Descemet.

A nivel de la zona de máxima curvatura de su pliegue existe una zona que puede presentarse un área hiperpigmentación llamada *línea de Sampaolesi*.

El *espolón escleral* es el límite posterior del retículo trabecular. Posee forma de anillo y está formado por fibras de colágeno que discurren paralelas al limbo. En la exploración ocular mediante gonioscopia se observa como una línea blanca amarillenta. A él se ancla el músculo longitudinal del cuerpo ciliar, que abre el retículo trabecular tirando del espolón ^(2, 6,11).

La malla formada por el retículo trabecular consta de tres capas:

i. Retículo uveal:

Es la capa más interna y cercana al humor acuoso. Está formada por una estructura basal de colágeno cubierta de endotelio con grandes poros intermedios, que no opone resistencia a la eliminación del humor acuoso. Se extiende desde el cuerpo ciliar hasta la línea de Schwalbe y cubre la cara interna del cuerpo ciliar, el espolón escleral y el retículo trabecular.

Mayoritariamente se presenta como una estructura incolora difícil de ver. En pacientes jóvenes, puede presentarse como un velo reluciente en el ángulo. En el resto de casos, el retículo uveal es denso y pigmentado y a veces esconde partes del espolón uveal ^(2, 6,11).

ii. Retículo corneoescleral:

Capa inmediata al retículo uveal en profundidad. Se localiza desde el espolón escleral hasta la pared anterior del surco de la esclerótica. Está compuesta por una estructura de entre cinco y nueve láminas de colágeno cubierto de endotelio perforadas por agujeros ovalados de entre 5 y 50 μ . Al igual que el

retículo uveal, esta capa no proporciona resistencia significativa a la eliminación del humor acuoso ^(2, 6,11).

iii. **Trama yuxtacanalicular:**

Capa más profunda del retículo trabecular. Es la última capa que el humor acuoso cruza antes de entrar en el canal de Schlemm. Posee dos caras, en una de ellas se sitúa el endotelio trabecular; en la otra el endotelio de Schlemm; entre las que existe tejido conjuntivo libre. La trama yuxtacanalicular proporciona la mayoría de la resistencia a la eliminación del humor acuoso ^(2, 6,11).

Principalmente, la eliminación del humor acuoso tiene lugar a través de la parte posterior del retículo trabecular que cubre el canal de Schlemm. Las células endoteliales a este nivel sufren cambios de manera que su número va disminuyendo, mermando la eliminación del humor acuoso con la edad ^(2, 6,11).

Una vez atravesado el canal de Schlemm, el humor acuoso sigue su circulación pasando a los sistemas venosos de la esclerótica, la epiesclerótica y finalmente la conjuntiva. Sigue una circulación centrípeta entre iris y cristalino, atravesando la pupila, desde la cámara posterior, hacia la cámara anterior y finalmente sale del ojo al torrente circulatorio ^(2, 6,11).

En su lado trabecular, del canal de Schlemm existen numerosas vacuolas, que junto con los núcleos prominentes de las células endoteliales de la cara

trabecular dan al canal de Schlemm una apariencia rugosa. A través de las vacuolas, el humor acuoso atraviesa las células endoteliales.

En el lado escleral del canal de Schlemm, el endotelio es mucho más liso y está intermitentemente perforado por entre 25 y 35 canales colectores del humor acuoso que lo conducen hasta los plexos intraesclerales y los plexos esclerales profundos. Desde ambos plexos, pasa a través de las venas acuosas hasta el sistema venoso.

En ocasiones la estructura del canal de Schlemm forma un plexo, no un canal único. Al ser una estructura flexible, a niveles de PIO altas el canal se hunde y aumenta la resistencia a la eliminación del humor acuoso.

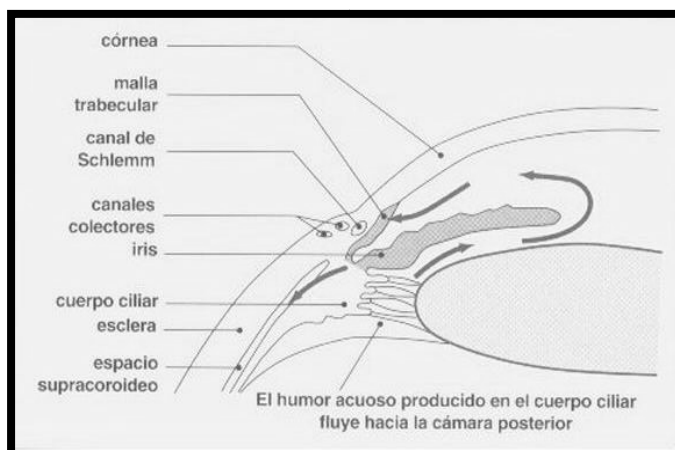


Figura 7. circulación del humor acuoso. Aguilar Ramos E, Reyes Gómez S. Glaucoma: la enfermedad silenciosa. Máster en Optometría y entrenamiento visual. Centro de Optometría Internacional (COI). 2006. Consultada el 24/11/16 Disponible en: <http://fundacionvisioncoi.es/TRABAJOS%20INVESTIGACION%20COI/5/glaucoma.pdf>.

Esta vía de circulación es muy dependiente del nivel de PIO. Para que esta circulación tenga lugar, la PIO debe ser más alta que la presión de las venas episclerales. Con presiones inferiores a la presión de las venas episclerales

(entre 8 y 12 mmHg), toda la eliminación del humor acuoso debe realizarse a través de vías no convencionales.

b. Uveoescleral o no convencional:

El 10% de humor acuoso restante se elimina por este mecanismo no dependiente de presión. El humor acuoso pasa directamente a ser absorbido por los vasos venosos pasando directamente por el cuerpo ciliar y coroides hacia los espacios supracoroideos, mediante la difusión a través de diferentes tejidos oculares ^(2, 9, 11,15). El trayecto uveal es la mejor estudiado de todos ellos.

Se han distinguido dos rutas: la *uveoescleral* y la *uveovortica*.

i. **Uveoescleral:** La principal es a través de la cara del cuerpo ciliar y a través de la raíz del iris hacia el espacio supracoroideo, y desde ahí al tejido epiescleral.

ii. **Uveovortica:** que drena hasta las venas del vórtice. El humor acuoso pasa a través de los vasos sanguíneos del iris, el músculo ciliar y la coroides.

4. EL GLAUCOMA:

a. Definición de glaucoma:

El glaucoma incluye un grupo de patologías ópticas en las que existe una degeneración neuronal que afecta a las células de la retina y nervio óptico ^(8,16-18).

Se considera una neuropatía óptica y su proceso fisiopatológico se caracteriza por la aparición de cambios morfológicos oculares y funcionales visuales ^(2-4,8,16, 17).

Entre los cambios morfológicos el más destacado es la excavación y palidez a nivel papilar. Desde el punto de vista funcional, el cambio más destacado es la pérdida progresiva del campo visual, que característicamente se inicia en la periferia, progresando hasta restringir el campo a la llamada “visión en cañón de escopeta”. La evolución final sin tratamiento es a ceguera irreversible ^(2-4,8,16, 17).

Entre los diferentes tipos de glaucoma que existen, el glaucoma crónico simple o GAA supone el 90% de los glaucomas ⁽²⁾, siendo el más frecuente de los glaucomas ⁽⁷⁾.

b. Tipos de glaucoma. Clasificación:

Existen alrededor de 40 tipos de glaucoma diferentes ⁽¹⁵⁾, que pueden agruparse en relación a diferentes factores como edad de aparición, fenómeno que lo origina, tiempo de evolución,... ^(2, 15,18).

Esta gran variabilidad podrían explicar las diferencias en cuando a manifestaciones clínicas que presentan unos pacientes con glaucoma respecto a otros ⁽²⁾.

Atendiendo a lo anterior, Ferreiro S. y Ruiz R. clasifican el glaucoma según ⁽¹⁵⁾:

i. Localización del daño ocular que lo origina:

Teniendo en cuenta que la principal causa del glaucoma es una alteración del correcto flujo del humor acuoso, según donde se localice el defecto que lo altera diferencian:

- *Glaucomas pretrabeculares*: la alteración del flujo se sitúa delante del trabéculum.
- *Glaucomas postrabeculares*: cuando la alteración se origina en un aumento de presión en las venas epiesclerales (Ej. glaucoma corticoideo).
- *Glaucomas trabeculares*: son los más frecuentes y se originan en un defecto a nivel del trabéculum ^(2, 15,18).

ii. Amplitud del ángulo de cámara anterior:

Éste ángulo es el formado entre la raíz del iris y la córnea. Se consideran ángulos cerrado aquellos que aparecen cuando las dos estructuras están en íntimo contacto, y de ángulo abierto aquellos que aparecen cuando ambas estructuras no mantienen dicho contacto ^(2,15).

iii. Edad a la que aparece el glaucoma:

- *Congénito*: si aparece desde el nacimiento. Salmon J.F ⁽²⁾ divide este grupo en:
 - o *Congénito primario*.
 - o *Congénito secundario a anomalías del desarrollo intraocular*:
 - Síndromes de segmentación de la cámara anterior
 - Síndrome de Axenfeld-Rieger.
 - Síndrome de Peter.
 - Aniridia.
 - o *Glaucoma asociado con anomalías del desarrollo extraocular*:
 - Síndrome de Sturge-Weber.
 - Síndrome de Marfan.
 - Neurofibromatosis 1.
 - Síndrome de Lowe.
 - Rubéola congénita.
- *Infantil*: si aparece durante la etapa pediátrica (antes de los 10 años).
- *Juvenil* ^(2,18, 19) : El glaucoma juvenil (GJ) es una variante dentro del GAA que se inicia entre los 10 y 35 años de edad, asociado a

niveles de PIO entre 40-60 mmHg y desarrolla precozmente los cambios típicos de la neuropatía crónica del glaucoma.

Entre el 10-30% de los casos presenta asociadas mutaciones del gen relacionado con la miociclina (gen MYOC). Como característica de su patrón hereditario dominante, las familias presentan casos de glaucoma juvenil en todas sus generaciones.

- *Adulto*: si se inicia a partir de los 35 años.

iv. Origen del cuadro:

Teniendo en cuenta si existe o no relación con otros procesos causales patológicos:

1. Secundario:

Si aparece en el contexto o como consecuencia de otra patología ocular o sistémica ^(2,15).

Entre los relacionados con procesos patológicos del globo ocular según la *localización* del defecto ocular se diferencian:

- o *Glaucomas asociados a trastornos del endotelio corneal*: síndrome iridocorneal endotelial (ICE), distrofia polimorfa posterior, distrofia endotelial de Fuchs.

- o *Glaucomas asociados a trastornos del iris y del cuerpo ciliar:* glaucoma pigmentario, iridosquiasis, iris en meseta.
- o *Glaucomas asociados a trastornos del cristalino:* síndrome de exfoliación, glaucomas de ángulo abierto inducidos por el cristalino, glaucomas asociados a intumescencia y dislocación del cristalino.
- o *Glaucomas asociados con trastornos de la retina, la coroides y el vítreo:* glaucomas asociados a desprendimiento de retina y alteraciones vitreoretinianas, glaucoma neovascular ^(2,18).

Estas lesiones secundarias pueden originarse a partir de diferentes procesos fisiopatológicos oculares:

- o Glaucomas asociados con *tumores* intraoculares.
- o Glaucomas asociados a *queratitis, episcleritis y escleritis*.
- o Glaucomas asociados a *uveítis*.
- o Glaucomas asociados a *traumatismos oculares*.
- o Glaucomas asociados a *hemorragias*.
- o *Glaucomas secundarios a procesos post- cirugía ocular:*
 - Glaucoma por bloqueo ciliar.
 - Glaucomas en la afaquia y pseudoafaquia.
 - Proliferación epitelial, fibrosa y endotelial.
- o Glaucomas asociados con la cirugía corneal.
- o Glaucomas asociados a la cirugía vitreoretiniana ^(2,18).

2. *Primario:*

Si no existe la relación anterior con otras patologías oculares o sistémicas.

Incluye:

- o Glaucoma de ángulo cerrado, explicado anteriormente.
- o Glaucoma de ángulo abierto:
 - Glaucoma de ángulo abierto primario (glaucoma de ángulo abierto crónico, glaucoma simple crónico, GAA)
 - Glaucoma de tensión normal (también llamado glaucoma de baja tensión).

v. Otros factores:

Algunos autores añaden otros grupos más a esta clasificación, en relación a otros factores relacionados: el nivel de presión intraocular, tiempo de evolución y mecanismo de elevación de la PIO ^(2,18).

1. *Nivel de presión intraocular:*

La PIO viene determinada por la presión ejercida en el globo ocular por los diferentes humores de su interior (acuoso en la cámara anterior y vítreo en la posterior) y la tensión superficial de las estructuras del globo ocular.

Se considera una PIO normal hasta 21 milímetros de mercurio (mmHg). Aunque la PIO elevada es el factor más importante para desarrollar glaucoma, no es determinante ni aparece en todos los casos. Se diferencian:

- *Glaucoma normotenso*: cuando aparecen lesiones campimétricas y defectos de la cabeza del nervio óptico sugestivos de glaucoma con niveles de PIO por debajo de 21mmHG.
- *Glaucoma hipertenso*: cuando dichos signos y síntomas sugestivos de glaucoma aparecen en el contexto de valores de PIO por encima de 21mmHg ^(15, 18).

2. Tiempo de evolución del proceso fisiopatológico:

Atendiendo al tiempo en el que tiene lugar el desarrollo patológico del cuadro glaucomatoso. Se distinguen:

- a. *Agudo*: si el proceso tiene lugar en un corto periodo de tiempo (horas- días).
- b. *Subagudo*: si el periodo es de duración intermedia (días- meses).
- c. *Crónico*: si el proceso es lentamente progresivo a lo largo de largos periodos de tiempo (meses- años).
- d. *Combinado*: si presenta fases o episodios de duración por combinación de los anteriores ^(2,18).

3. Mecanismo de elevación de la presión intraocular:

Se puede diferenciar entre:

a. Glaucoma de ángulo abierto:

Según la localización del mecanismo desencadenante de la elevación de la PIO se distingue:

i. Origen en las membranas pretrabeculares:

Todas pueden progresar a glaucoma de ángulo cerrado a causa de la contracción de las membranas trabeculares. Incluye:

1. Glaucoma neovascular.
2. Glaucoma por subcrecimiento epitelial.
3. Glaucoma secundario a síndrome de ICE.

ii. Origen en anomalías trabeculares:

1. Glaucoma de ángulo abierto primario.
2. Glaucoma congénito.
3. Glaucoma pigmentario.
4. Glaucoma secundario a Síndrome de exfoliación.
5. Glaucoma inducido por esteroides.
6. Glaucoma secundario a hifema.
7. Glaucoma secundario a contusión o recesión angular.

8. Glaucoma secundario a iridociclitis (uveítis).
9. Glaucoma facolítico.

iii. Origen en anomalías postrabeculares:

Incluye cuadros secundarios a presión venosa episclerótica elevada.

b. Glaucoma de ángulo cerrado:

Puede originarse por:

- o **Bloqueo pupilar** (iris abombado): puede aparecer en contexto de cuadros como:
 - i. Glaucoma de ángulo cerrado primario.
 - ii. Seclusión pupilar por sinequias posteriores.
 - iii. Cristalino intumesciente.
 - iv. Dislocación del cristalino anterior.
 - v. Hifema.
- o **Desplazamiento del iris anterior:** como ocurre en casos de :
 - i. Glaucoma del bloque ciliar.
 - ii. Oclusión de la vena retiniana central.
 - iii. Escleritis posterior.
 - iv. Después de cirugía de desprendimiento de retina.

- o **Ángulo de acumulación:** aparece en cuadros como:
 - i. Iris plano
 - ii. Cristalino intumesciente
 - iii. Midriasis para examen de fondo de ojo.

- o **Sinequias anteriores periféricas:** adherencias que bloquean el correcto flujo del humor acuoso pueden aparecer en:
 - i. Glaucoma de ángulo cerrado crónico.
 - ii. Secundarias a cámara anterior plana.
 - iii. Secundarias a iris abombado.
 - iv. Contracción de membranas trabeculares ⁽²⁾.

c. Epidemiología:

Aunque durante años se ha considerado al glaucoma como la segunda causa más importante de ceguera ^(7,10), los informes más recientes de la OMS respecto a las causas de ceguera a nivel mundial sitúan al glaucoma como la tercera causa más frecuente de ceguera (2%), por detrás de los errores de refracción no corregidos (43%) y las cataratas no intervenidas (33%, predominantes en países de ingresos medios- bajos) ⁽²⁰⁾

Se estima que en torno a 60 millones de personas padecen glaucoma en todo el mundo y que alrededor de 6 - 8.4 millones padecen ceguera secundaria a glaucoma ^(2, 3, 10,16).

Cook C. y Foster P. publicaron en 2012 una revisión sobre la epidemiología del glaucoma en la que se estima que para 2020 el número de personas que padecerán una neuropatía glaucomatosa será de 80 millones de personas, de los que 11.2 millones acabarán desarrollando ceguera secundaria ⁽³⁾.

En los países desarrollados el glaucoma constituye una de las principales causas de ceguera, junto con la degeneración macular senil y la retinopatía diabética, considerándosele responsable de más de un 10% de los nuevos casos de ceguera ⁽²¹⁾.

En torno a 100 mil estadounidenses presentan ceguera secundaria a glaucoma ⁽²⁾. Se considera la principal causa de ceguera prevenible en Estados Unidos (EEUU), donde alrededor de 2 millones de personas padecen glaucoma, estando el 50 % de ellos infradiagnosticado. Se prevee que para 2020 el número de casos aumente a 3.3 millones de casos ⁽¹⁶⁾. La prevalencia de glaucoma estimada por la Academia Americana de Oftalmología (AAO) en EEUU en 2014 para adultos de 40 años o más era del 2% ⁽¹⁶⁾.

En Reino Unido (UK) el glaucoma afecta entorno al 1% de la población mayor de 40 años, siendo el glaucoma de ángulo abierto el tipo más frecuente. El

glaucoma origina en UK entre el 15-25% de derivaciones a oftalmología, con la consiguiente sobrecarga de trabajo y gasto de recursos.

Se estima un aumento de estas cifras en los próximos años debido al envejecimiento poblacional, mejora en el diagnóstico precoz del glaucoma y toma de conciencia social y profesional sobre el glaucoma ⁽²²⁾

Recientemente un grupo de investigadores ha realizado un análisis de los cambios en la prevalencia e incidencia del glaucoma en Taiwan, tanto de GAA como GAC ⁽²³⁾. Se utilizaron los datos registrados en la base de datos National Longitudinal Health Insurance Database 2000 (LHID2000), que recoge información de todos los pacientes diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto y cerrado.

Los pacientes se incluyen en esta base de datos según los criterios de la International Classification of Diseases (9th Revision, Clinical Modification codes 365). Los grupos se estratificaron a partir de la edad y el sexo, comparándose entre ellos los datos sobre incidencia entre los años 2001 y 2010.

Entre sus conclusiones destacan que la prevalencia de diagnóstico de glaucoma en todos los grupos ha ido aumentando a lo largo de los años, superando la prevalencia del GAA a la del GAC, que inicialmente estaban

invertidas. Por sexos, el GAC fue más prevalente en mujeres, mientras que el GAA fue más prevalente en hombres.

Los investigadores concluyen que la mayor incidencia de diagnóstico a lo largo de los años es debida a una mejora en las herramientas y estrategias de diagnóstico precoz del glaucoma ⁽²³⁾ y se estima que mientras la prevalencia del GAC descenderá entre la población taiwanesa en los próximos años, debido a los avances en la cirugía de la miopía y cataratas, la prevalencia del GAA aumentará, en la relación especialmente al envejecimiento poblacional ⁽²³⁾.

La Encuesta de Discapacidad, Autonomía y situaciones de Dependencia del 2008 (EDAD 2008) realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), estimó en 979.200 personas (incluidos a partir de 6 a años de edad,) las que en España padecían alguna discapacidad visual en ese año. De ellas 920.900 presentaban baja visión y 53.800 ceguera legal, de manera que la prevalencia de discapacidad visual en España en 2008 era de 2.14% ⁽²⁴⁾.

Por comunidades autónomas, las que registran mayor discapacidad visual fueron Extremadura (3.59%), Castilla la Mancha (3,20%), Castilla y León (2,93%), y Galicia (2,76%), en posible relación con el mayor envejecimiento poblacional, mayor prevalencia de diabetes y mejor registro de la enfermedad ⁽²⁴⁾.

Según la EDAD 2008, el glaucoma se asocia al 31% de casos de discapacidad visual, siendo Galicia la comunidad autónoma con mayor prevalencia de glaucoma (6,1%) ⁽²⁴⁾.

De acuerdo con los datos de afiliados en 2011 con ceguera legal en España de la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), la mayor prevalencia de ceguera por comunidades se localiza en Extremadura y Andalucía (1´82%), Murcia (1´73%), Islas Canarias (1´68 %), y en Castilla y León (1´61%), seguidos por Aragón, Cantabria, Asturias y Madrid (en torno al 1.5%), con una prevalencia media de 1% por cada 1000 habitantes.

La diferencia en los datos puede deberse a que los utilizados por la ONCE solo incluyen a sus afiliados, que cumplen el requisito de padecer ceguera legal (presentar bilateralmente agudeza visual (AV) menor de 0.1 con la mayor corrección óptica posible, y/o campo visual reducido al menos 10º). De ellos, el 43% son mayores de 65 años ⁽²⁴⁾.

En su informe de 2007 sobre la etiología de los casos de ceguera o baja visión en nuestro país, la ONCE afirma que el 3,59% de casos de baja visión o ceguera en España se debían glaucoma ⁽²⁵⁾.

De los 70.770 afiliados a la ONCE en 2011, el 3´88% presentaban ceguera secundaria a glaucoma ⁽²⁴⁾.

La prevalencia del glaucoma en España es similar a la de otros países europeos ⁽⁹⁾, que algunos autores la sitúan entre el 0.4-8.8% en mayores de 40 años ⁽²¹⁾, dependiendo de las características de los grupos poblacionales estudiados y de los estudios consultados.

En 1987 Gimeno Ortiz et al concluyó que la prevalencia del glaucoma en España era del 1,33% en la población general y del 2,09% en mayores de 40 años ⁽²¹⁾.

Ferreiro López y Ruiz Navarro, situaron la prevalencia general del glaucoma (incluyendo todos los tipos de glaucoma) entre el 1.5-2% en individuos mayores de 40 años, siendo mayor a partir de los 60 años ⁽¹⁵⁾.

En 2004, Antón A. y colaboradores determinaron la prevalencia del GAA en Segovia, estudiando a una muestra 569 sujetos de entre 40- 79 años, obteniendo resultados similares (2.1%) ⁽²⁶⁾.

Datos publicados sobre el número de pacientes con glaucoma en Extremadura en 2009 afirman que entre los mayores de 50 años el número ascendía a 25.000 casos (3% de la población extremeña), con una previsión de aumento hasta entorno al 34% de la población para el 2019 ⁽²⁷⁾

Entre todos los tipos de glaucoma, el GAA es el más frecuente ^(2, 21, 22, 28). Supone el 80-90% de los casos ⁽²¹⁾. Suele presentarse de forma bilateral aunque frecuentemente evoluciona de forma asimétrica en cada ojo en el mismo individuo ^(10,28)

Gran número de pacientes permanecen asintomáticos hasta estadíos muy avanzados ⁽²⁻⁵⁾, debido a su lenta e insidiosa evolución en el tiempo, que hace que el paciente no perciba subjetivamente sus síntomas.

Se estima un infradiagnóstico de hasta en un 50% de los casos de GAA ^(2, 9,17).

d. Impacto económico:

Los costos a asumir tanto para el seguimiento y tratamiento del glaucoma GAA como los derivados de la asistencia a pacientes con GAA que han alcanzado la fase de ceguera legal secundaria a GAA, son elevados.

Aunque los datos varían según los estudios consultados, todos coinciden en que los gastos del costo relacionado con el GAA siempre son menores en las fases más incipientes de evolución.

En 1994 se realizó un estudio sobre el coste del glaucoma en EEUU, en el que se estima el coste anual del glaucoma para el sistema sanitario de EEUU es de 2.5 billones de dólares: 1.9 billones en costes directos y 0.6 billones en costes indirectos ⁽²⁹⁾.

Kymes S.M et al estimaron en 2010 que cada nuevo paciente diagnosticado de GAA en EEUU tiene un costo de 1688 dólares más para el sistema sanitario que un paciente sin éste diagnóstico. Con una estimación de 2.2 millones de pacientes con GAA diagnosticados en EEUU (según la prevalencia del GAA en EEUU), supone una sobrecarga de 300 millones de dólares al año además de los costos ya derivadas de las pruebas realizadas rutinariamente en sus programas de cribado (medición de PIO y campo de visión) ⁽³⁰⁾

A nivel europeo, en el estudio realizado por Traverso C.E et al en 2005 ⁽³¹⁾ (estudio multinacional a largo plazo sobre los recursos y costes directos relacionados con el glaucoma y su progresión en el tiempo), se estudiaron un total de 194 pacientes, procedentes de Italia, Alemania, Francia y U.K, clasificados en cuatro grupos: con tensión ocular normal, con hipertensión ocular, con sospecha de glaucoma y con GAA, de al menos 5 años de evolución del diagnóstico, con un seguimiento de los recursos utilizados por persona durante un año. Se encontró una tendencia creciente lineal, estadísticamente significativa entre la severidad de la progresión y los costes asociados en todos los casos ($p= 0.018$).

Con variaciones entre los diferentes países, haciendo un cálculo a nivel europeo, se observó que el coste directo del tratamiento aumentó en base a una estimación de 86 € por cada fase evolutiva, yendo desde los 455 € por paciente/año en los que se encontraban en estadio 0 hasta los 969 € en aquellos que se encontraban en estadio 4 ⁽³¹⁾.

Entre 2009-2010, Lorenz K. et al ⁽³²⁾ estudiaron los costos asociados al tratamiento así como la identificación de indicadores y factores predictivos del costo en varias regiones de Alemania, tanto en pacientes con hipertensión ocular como GAA.

En su estudio observacional, descriptivo y transversal se evaluaron los recursos utilizados en ambos grupos de 154 pacientes (17.5 % con hipertensión ocular, 27.9 % con GAA en estadio precoz, 22.7 % moderado, y 31.8 % avanzado), con media de edad 67 años, procedentes de 2 hospitales Universitarios y 13 consultas de oftalmología en las regiones alemanas de Bavaria, Rhineland-Palatinate, North Rhine-Westphalia, Hamburg y Mecklenburg-Western Pomerania.

Los modelos de tratamiento y costes directos se analizaron de forma retrospectiva durante 5 años, evaluando medicación, hospitalizaciones, revisiones en consultas y cirugías oculares de glaucoma.

Los factores predictivos del costo se analizaron mediante un análisis regresivo multivariante. El promedio del coste anual directo para pacientes con hipertensión ocular fue de 226€, para GAA incipiente 423 €, moderado 493€ y avanzado 809€, observándose un claro aumento de los costos a mayor fase de evolución hasta duplicarse en costo.

Los dos factores más importantes relacionados con el GAA resultaron las medicaciones asociadas al tratamiento del GAA y las hospitalizaciones. Según sus resultados, los factores predictivos del incremento del coste total incluyen el número de ingresos hospitalarios ($p < 0.0001$), la progresión de la patología desde el inicio del tratamiento ($p = 0.05$) y el estadio actual de la enfermedad ($p = 0.05$)⁽³²⁾

Investigadores australianos determinaron en 2010 que al igual que la progresión de la prevalencia de glaucoma en Australia era creciente, pasando de 208.000 en 2005 a 379.00 pacientes con GAA en 2025, la previsión del incremento del costo asociado al glaucoma para el sistema sanitario también sería creciente, pasando de 355 millones de dólares a 784 millones de dólares en ese mismo intervalo de tiempo. El total de costos para el sistema sanitario, tanto costes indirectos como derivados del mantenimiento del bienestar, aumentará de 1.9 billones a 4.3 billones de dólares en el mismo periodo⁽³³⁾.

e. Factores de riesgo de glaucoma:

Aunque clásicamente la PIO elevada ha sido considerada el factor de riesgo más importante para el glaucoma, las líneas actuales de investigación al respecto señalan que son múltiples los factores relacionados y que en conjunto determinan tanto el desarrollo como la progresión del glaucoma.

Podemos clasificar los factores de riesgo de mayor relevancia para el desarrollo de glaucoma en dos grupos: *generales*, como los antecedentes familiares de glaucoma, la edad, el sexo, la raza, el consumo prolongado de algunos fármacos (uso de corticoides, antihipertensivos), la hipertensión arterial, la diabetes y en general los factores de riesgo cardiovascular (FRCV); y estrictamente *oculares*: la miopía de alta graduación, grosor corneal, relación excavación-papila (E/ P) y especialmente la hipertensión intraocular (HIO) ^(21,34).

i. Factores genéticos y antecedentes familiares:

La identificación de genes relacionados con el glaucoma contribuye en diferentes aspectos importantes:

- o Ayuda a comprender su patogénesis.
- o Orienta la investigación de nuevas herramientas terapéuticas facilitando el desarrollo de tratamientos.
- o Abre nuevas opciones para la detección temprana, mediante la identificación de portadores de dichos genes de riesgo.

- o Otorga valor pronóstico, en tanto en cuanto el hallazgo de algunos tipos de mutaciones se relaciona con una progresión más agresiva del GAA. Así, la mutación *Pro370Leu* (de prolina en posición 370 por leucina) se relaciona con un glaucoma juvenil altamente agresivo, de inicio antes de los 12 años y con PIO muy elevadas, resistentes al tratamiento.

En nuestro país la mutación *Asp380Ala* (de ácido aspártico en posición 380 por alanina) es muy frecuente. Se relaciona con un glaucoma juvenil que característicamente responde bien al tratamiento farmacológico en las fases iniciales, pero se hace resistente progresivamente. En ambos casos el tratamiento quirúrgico es necesario para evitar la progresión ^(19, 35).

Entre la comunidad científica los factores genéticos asociados a una mayor predisposición familiar para el desarrollo de glaucoma han sido ampliamente conocidos y estudiados, considerándose uno de los más potentes factores de riesgo. En general podemos decir que el comportamiento hereditario del GAA es complejo, siendo en la mayoría de casos resultado de la combinación de varios factores genéticos y ambientales ^(19, 35). Esta gran complejidad dificulta el uso del cribado genético para el diagnóstico precoz del GAA.

En la actualidad se conoce la localización alélica o locus de alrededor de una decena de genes que causan GAA ⁽¹⁹⁾. Los más conocidos son el *gen MYOC*, *gen de la optineurina (OPT)* y la *mutación WDR 36*.

Las variaciones relacionadas con estos genes pueden agruparse en:

- o Polimórficas: cuya frecuencia es >1 %.
- o Variantes raras: con una frecuencia < 1%.
- o Aún desconocidas ⁽¹⁹⁾.

Los primeros estudios sobre la implicación genética – familiar en el GAA y GJ se iniciaron en 1986 en la Universidad de Iowa. En 1996, Johson inició la descripción familiar del paciente caso y un equipo de investigadores dirigido por el Dr. Stone realizaron los estudios de ADN (ácido desoxirribonucleico).

Describieron el gen implicado, al que inicialmente denominaron trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene (gen TIGR) ^(36, 37, 38).

El *gen MYOC* o *TIGR*, es el primer gen descrito en relación al glaucoma y el más estudiado ^(22, 37, 39). Se localiza en el *locus GLC1A* del cromosoma *1q21-q31* ^(37, 39). Codifica para una proteína extracelular, la *miocilina*, que se encuentra tanto en estructuras oculares como la retina, el humor acuoso, el iris, la malla trabecular y el cuerpo ciliar, como en diferentes tejidos y órganos extraoculares como el corazón o músculo esquelético ^(37, 39).

Su función no es aún bien conocida. El mecanismo por el que la mutación de la miocilina genera la enfermedad tampoco es bien conocido, pero si se sabe que la proteína codificada por el gen mutante se acumula intracelularmente, generando citotoxicidad que podría precipitar la muerte celular por mecanismos de apoptosis.

El componente genético es claro en el GAA primario *monogénico* ^(36, 37, 39). Supone en torno al 5% de los GAA y se hereda con un patrón de carácter autosómico dominante.

Dentro de este grupo se encuentra el *glaucoma juvenil (GJ)* que se relaciona con el gen MYOC ^(19, 36, 39). Se caracteriza por presentar una elevada heterogeneidad genética, en relación al fenómeno conocido como *heterogeneidad de locus*. Este fenómeno explica el hecho de que diferentes genes en diferentes familias puedan producir la misma enfermedad, pero que dentro de la misma familia la alteración genética sea idéntica en todos sus miembros.

Otro hecho que lo hace aún más complejo es el de la heterogeneidad alélica, presente también en la genética del GAA. Ésta produce que el mismo gen puede presentar diferentes mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias, aunque también se mantiene que dentro de la misma familia se herede la misma mutación alélica ⁽¹⁹⁾.

Por su comportamiento genético se distingue además otro tipo de glaucoma: el GAA de *herencia compleja*. A diferencia del GJ, se presenta en edad por encima de los 40 años y suele aparecer de forma esporádica ^(19, 37).

La mutación de MYOC se ha encontrado no solo en pacientes con GJ, si no también conglaucoma normotenso y GAA de inicio en edad adulta ⁽³⁶⁾.

Desde el inicio de su estudio, se han descrito múltiples mutaciones del gen MYOC presentes en pacientes con GAA, siendo la más frecuente la mutación GLN368STOP ⁽³⁶⁾.

La prevalencia de la mutación de MYOC entre 2 - 4% en todos los pacientes con GAA ^(19, 35, 36).

En España, en el estudio realizado por López F. et al en 2007 en Albacete, se describe que el 2.7% de los pacientes estudiados presentaron mutaciones en heterocigosis para el gen MYOC ⁽³⁹⁾.

Otra mutación relacionada con el glaucoma es la del *gen OPT*. Se asocia al GAA *dominante*. Se localiza en el locus GLC1E y codifica para una proteína extracelular denominada *optineurina*, presente en diferentes tejidos y órganos. Aunque su función no es totalmente clara, parece estar relacionada con disminuir el estrés a nivel de la malla trabecular, ejerciendo por lo tanto una protección contra el GAA en condiciones normales ^(19, 35, 40). Su mutación parece activar procesos de autofagocitosis celular ⁽⁴¹⁾.

En el caso de la mutación *WDR 36*, su función no es totalmente clara, aunque la teoría más aceptada es la codificación para una proteína que participa en la proliferación y activación de células T. Igual que los anteriores, éste gen se expresa en tejidos oculares y no oculares. Se ha identificado en familias con GAA y GAA normotensivo ^(19, 35, 40).

El componente genético ha sido también estudiado en otros tipos de glaucoma, como el glaucoma congénito primario, relacionado con los genes *CYP1B1* y *LTBP2*. Sus mutaciones originan del 20 al 80% de los casos de glaucoma congénito primario ⁽³⁵⁾. La mutación de TBK1 (TANK-binding kinase 1), inicialmente asociada al glaucoma normotenso, presenta mayor prevalencia entre los pacientes con glaucoma exfoliativo ^(40, 42). Recientes estudios indican que mutaciones a nivel de TBK1 precipitan mecanismos de autofagocitosis celular ⁽⁴¹⁾

A pesar de la amplia literatura e investigaciones de la que actualmente se dispone en relación al carácter genético–familiar del glaucoma, Jaén Díaz ⁽²¹⁾, en su estudio de las características epidemiológicas del GAA en una población de Toledo no encontró asociación significativa entre glaucoma y la existencia de antecedentes familiares de esa patología.

En su estudio se concluye, al igual que lo hacen otros autores, que las características socioculturales de la población estudiada, las propias de la patología en sí (baja prevalencia, lenta progresión en el tiempo...), juegan a favor del sesgo de memoria que en la práctica dificulta los estudios familiares y poblacionales para el GAA ⁽³⁶⁾.

ii. Edad.

Clásicamente se han establecido la edad y el nivel de PIO elevada como factores de riesgo independientes para GAA ⁽⁴³⁾.

Los estudios epidemiológicos realizados muestran que la prevalencia de GAA y su progresión aumenta proporcionalmente a la edad ⁽¹⁶⁾, de manera que algunos autores lo consideran hasta un factor más importante que la PIO elevada ⁽¹⁸⁾.

El grupo etario más estudiado por GAA es el de más de 40 años ⁽¹⁸⁾. Los estudios Nigeria National Blindness y Visual Impairment Survey consideran el GAA como un problema de salud pública para $\geq$ de 40 años ⁽⁴³⁾. Si bien el grueso de estudios se han realizado en grupos de esta franja de edad es debido a las características del propio GAA, dada su lenta progresión del GAA y su evolución asintomática hasta edades avanzadas ^(16, 44).

Se ha detectado un aumento hasta de un 5% en la incidencia a partir de los 80 años, siendo variables los datos según las poblaciones estudiadas ⁽²⁸⁾.

En el estudio de caracterización epidemiológica realizado por la facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos (Cuba) por Díaz Alfonso y colaboradores, se detectó un aumento de la incidencia directamente proporcional a la edad, con una incidencia de 41,5 % en los pacientes de 41 – 60 años, y 51,9 % en los de 61 y más años similar al descrito por otros investigadores en diferentes poblaciones ⁽²⁸⁾.

iii. Sexo:

La mayoría de estudios de prevalencia muestran una predominancia del GAA en el sexo *femenino* ^(3,4) recomendándose incluso reforzar su diagnóstico en

este grupo poblacional. Sin embargo, Jaén Díaz no encuentra diferencias por sexos respecto al nivel de PIO en su estudio, aunque no presentan datos sobre el diagnóstico de GAA como tal, solo sobre el nivel de PIO ⁽²¹⁾.

En el estudio de una población taiwanesa a lo largo de 10 años de Chiu y colaboradores se describe mayor prevalencia en el sexo femenino para el GAC y mayor en el sexo masculino para el GAA ⁽²³⁾.

iv. Raza.

Un gran número de estudios sobre el glaucoma muestran claras diferencias étnicas en relación con su prevalencia ^(3,9, 10, 16, 21,23, 45).

La población de origen asiático es con diferencia la que mayor prevalencia de glaucoma presenta, si se tienen en cuenta todos los tipos de glaucoma en global (47% del total de todos los tipos de glaucoma y 87% respecto al GAC) ⁽³⁾.

Hay que señalar que el tipo de glaucoma más frecuente entre asiáticos e Inuits es el GAC. Mientras que este tipo de glaucoma supone el 90% de los glaucomas en China, en la población de raza blanca caucásica solo alcanza el 10-15%. Entre la población japonesa, el tipo de glaucoma más frecuente es el normotenso ⁽⁴⁵⁾.

Respecto al GAA, los grupos de origen africano presentan mayor prevalencia de glaucoma, siendo ésta la primera causa de ceguera entre afroamericanos⁽⁴³⁾. En relación a la prevalencia de GAA encontrada en etnias blancas-no latinas, se siguen en este orden por grupos de población de mayor a menor prevalencia: de origen afro-caribeño, hispano-latinos y asiáticos, más concretamente procedentes de China^(9, 10, 16, 23).

En EEUU, la prevalencia de glaucoma en población afroamericana e hispano-mejicana es 3 veces mayor que la prevalencia entre razas blancas no hispanas⁽¹⁶⁾ y la ceguera secundaria a glaucoma en afroamericanos es seis veces mayor que la que se encuentra en caucásicos americanos⁽¹⁶⁾.

Las personas de raza negra presentan a su vez un riesgo mayor de inicio precoz de glaucoma que los de raza blanca, con mayor pérdida de campo visual y diagnóstico más tardío⁽⁴⁵⁾. Es probable que este último hecho esté relacionado más con factores sociales y económicos que con factores étnicos.

Estudios internacionales demuestran que la prevalencia del GAA es similar entre razas blancas procedentes de América, Europa y Australia⁽³⁾.

Africanos procedentes de África, el Caribe o EEUU presentan una prevalencia mayor de GAA que asiáticos o europeos⁽³⁾.

v. Presión intraocular (PIO):

Aunque su patogenia sigue estando aún poco clara, se ha considerado la existencia de un valor de PIO elevado por encima de 21 mmHg (considerado valor límite de la normalidad) como factor de riesgo principal para glaucoma ^(15, 46).

En condiciones normales, el valor de PIO se sitúa entre 11 y 21 mmHg, aumentando fisiológicamente con la edad siguiendo una distribución en curva de Gauss con desviación a la derecha. En edades avanzadas, el promedio de PIO es 24 mmHg ⁽²⁾

Pacientes con valores de PIO mayores de 21 mmHg se consideran hipertensos oculares y sospechosos de glaucoma especialmente si el valor asciende a >25 mmHg ⁽¹⁵⁾.

Tradicionalmente se ha relacionado el aumento de la PIO con la producción de una situación de isquemia mantenida sobre la cabeza del nervio óptico que originaría tanto las alteraciones neuroretinianas como otros de carácter macroscópico observables en el fondo de ojo a nivel del tamaño y la forma de la excavación papilar (atrofia y aumento de excavación).

Múltiples estudios muestran una relación directa entre los niveles de PIO elevados y el aumento de prevalencia del glaucoma ^(2, 16, 21).

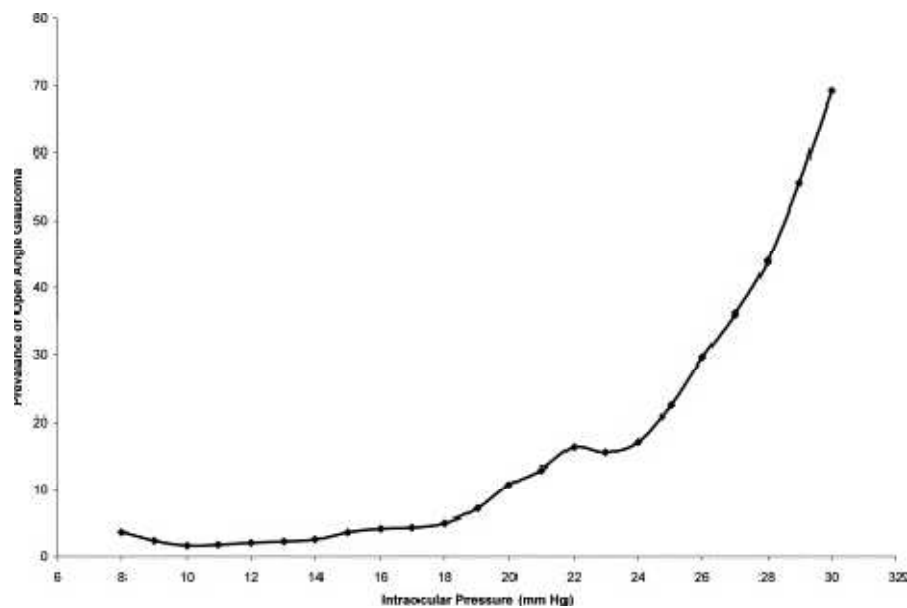


Figura 8. Relación entre nivel de pio en mmhg y prevalencia de gaa. The relationship between prevalence of open-angle glaucoma and intraocular pressure (measured using Goldmann applanation tonometry) in Latinos (n=5970) in the Los Angeles Latino Eye Study. Tomada Bruce E. Prum et al. Primary Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology; 2015. ISSN 0161-6420/16 Publicación online el 12 de noviembre de 2015 [consultado el 24 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optha.2015.10.053>

Hasta un 40% de los pacientes con valores de PIO elevados desarrollarán glaucoma en los siguientes 10 años ⁽¹⁵⁾.

No obstante, un elevado porcentaje de glaucomas presentan PIO inferiores a 21mmHg, y 9 de cada 10 personas con valores superiores a 21 mmHg nunca desarrollarán la enfermedad ⁽²¹⁾.

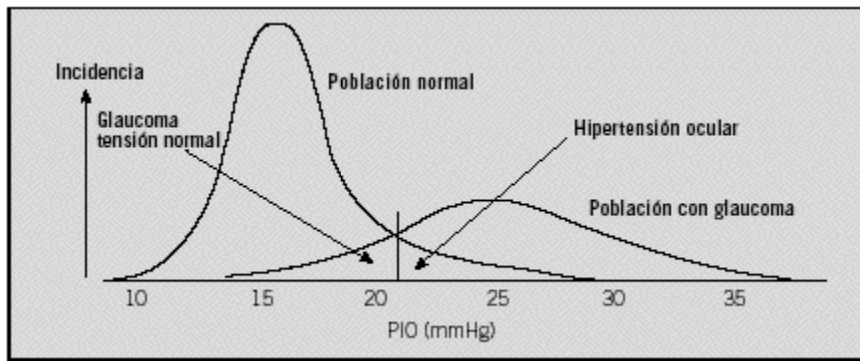


Figura 9: distribución de la pio en población normal y glaucomatosa. Tomado de González de la Rosa M. Glaucoma crónico de ángulo abierto. *Med Clín (Barc)*. 2005; 124 (12):461-6.

Resultados obtenidos en diferentes estudios poblacionales muestran una relación variable entre niveles de PIO > 21 mmHg y el desarrollo de la enfermedad. Este hecho se ha relacionado con la variabilidad interindividual del nervio óptico a ser susceptible de los daños secundarios a cifras elevadas de PIO ⁽¹⁶⁾.

Respecto a la PIO como factor de riesgo, parece haber una relación más estrecha con el ritmo de variación circadiana de los niveles de PIO que con el valor basal de PIO en mmHg ⁽⁴⁶⁾.

En condiciones normales, el valor de PIO es de 15 mmHg ⁽¹⁵⁾ y su variación circadiana es de entorno a 6 mmHg a lo largo del día, pero es mucho mayor en ojos con glaucoma. Dicha fluctuación excesiva y continua es la que parece

agravar la progresión del daño en el nervio óptico en el caso del glaucoma ^(15, 47).

Deokule et al realizaron en 2009 un estudio comparando las variaciones de PIO durante 24h comparando pacientes con glaucoma en diferentes estadios (papila concéntrica y no concéntrica).

Se detectaron variaciones entre la PIO diurna y nocturna en ambos grupos, pacientes con papila concéntrica y no concéntrica, corroborando el patrón del ritmo circadiano fisiológico de este valor.

Se encontraron diferencias significativas en los pacientes con crecimiento concéntrico de la papila, hallazgo que se correlaciona con GAA precoz ⁽⁴⁸⁾.

La mayoría de autores coinciden en confirmar que el pico máximo de PIO al comienzo de la mañana, es un factor determinante para desarrollo de GAA, aunque se necesitan más estudios para corroborar claramente qué parámetro en relación con la PIO es el más perjudicial: el pico matutino de PIO, la fluctuación excesiva o la PIO media en sí misma ⁽⁴⁷⁾.

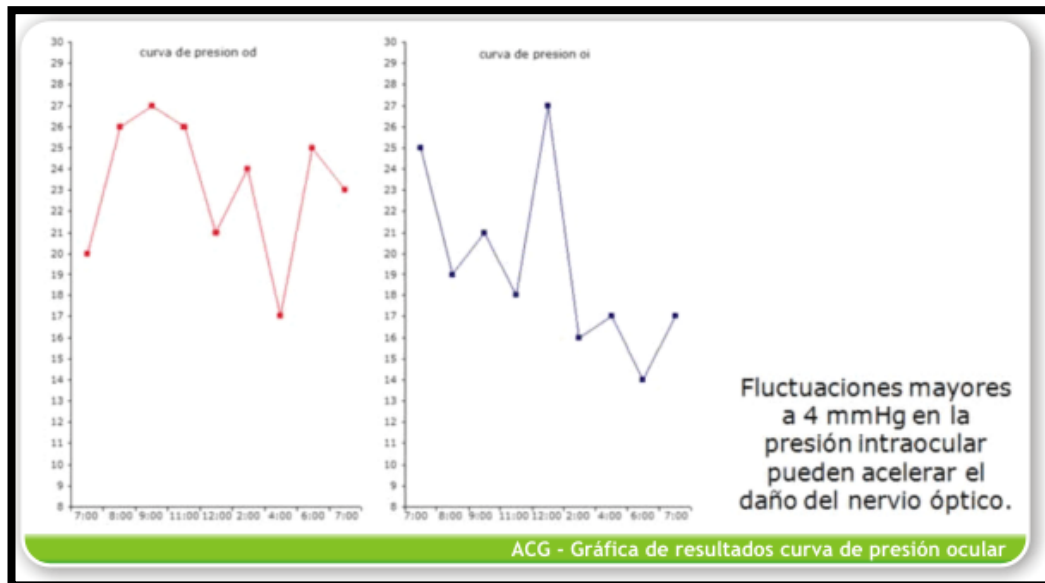


Figura 10: medición de la variación de pio en un paciente ambos ojos durante 24h. Gráfica consultada el 03/02/2017, disponible en <http://www.glaucoma.org.co/curva%20de%20presion.html>

vi. Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial, dislipemia e hipetrigliceridemia, Diabetes Mellitus, obesidad y síndrome metabólico.

La relación entre el GAA y los clásicamente denominados factores de riesgo cardiovascular (FRCV): hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad y dislipemia (DL), ha sido valorada en numerosos estudios a nivel mundial ⁽⁴⁹⁾.

1. Hipertensión arterial:

La relación de la HTA como factor de riesgo para GAA no es clara. Según el estudio realizado por Belzunce y Casellas para comparar las posibles diferencias en la distribución de distintos FRCV entre pacientes con GAA y

pacientes sin glaucoma, la HTA se presenta como el FRCV más frecuente en los dos grupos comparados: los pacientes con GAA y sin GAA (grupo control). No se obtuvo asociación con significación estadística de la HTA como factor de riesgo para GAA. Se concluyó que aunque existe relación entre el GAA y las variaciones en cifras de tensión arterial (tanto hiper como hipotensión), esta no es estadísticamente significativa ⁽⁵⁰⁾.

En el estudio de Jaén Díaz se obtuvo igualmente una relación no concluyente de la HTA como factor de riesgo para glaucoma ⁽²¹⁾.

Sin embargo en los estudios Nigeria National Blindness y Visual Impairment Survey se muestra entre sus conclusiones que la HTA por encima de 140/90 mmHg se asocia a GAA. Tanto la HTA moderada como la severa tuvieron una mayor y más significativa asociación con el GAA en el análisis univariante ⁽⁴³⁾.

2. Diabetes mellitus:

La relación entre GAA y DM parece ser bidireccional. Estudios poblacionales muestran a la DM tipo 2 como un factor de riesgo para el GAA ⁽¹⁶⁾ y a su vez el glaucoma puede ser una causa de ceguera en pacientes con DM.

Con el fin de determinar la relación entre DM y glaucoma, se realizó en 2009 un estudio descriptivo y prospectivo en el que se estudió a 200 pacientes con DM pertenecientes al municipio Cerro de Ciudad de La Habana. Se encontró que el

40,5% de ellos padecía algún tipo de glaucoma y asociación estadísticamente significativa entre DM y GAA ⁽⁵¹⁾.

En el estudio sobre la relación de la DM tipo 2 y la incidencia de GAA realizado por Pasquale y colaboradores también se encontró asociación entre la DM tipo 2 y un mayor riesgo de GAA en mujeres ⁽⁵²⁾.

En su estudio Jaén y Díaz encuentra la asociación entre glaucoma y diabetes cuestionada, considerándola como no concluyente ⁽²¹⁾

Otros tipos de glaucoma asociado a la DM son el glaucoma de células fantasma y el glaucoma hemorrágico ⁽²⁵⁾.

Algunos autores afirman que la posible relación de la DM con el glaucoma puede atribuirse exclusivamente a que éstos pacientes presentan niveles mayores de PIO ⁽⁴⁶⁾.

Parece también existir relación entre glucemias postprandiales elevadas y una mayor prevalencia de GAA, de manera que algunos autores recomiendan prestar mayor atención para el cribado de GAA en estos pacientes si asocian además a obesidad ⁽⁵³⁾.

3. Hiperlipemia e hipertrigliceridemia:

Aunque existen pocos trabajos sobre la relación de la hipertrigliceridemia (no considerada un FRCV como tal en la actualidad) y glaucoma, parece existir

asociación entre niveles elevados de triglicéridos y elevada prevalencia de GAA ⁽⁵³⁾.

La explicación a la relación entre ambos no es bien conocida. Existen algunas evidencias de que los fármacos beta-bloqueantes no selectivos, como el timolol, usado en el tratamiento del glaucoma, pueden aumentar las cifras de triglicéridos. En un estudio realizado en el ámbito de atención primaria en Santa María de Benquerencia (Toledo) en 2001 se analizó la relación del glaucoma con varios factores de riesgo. Se encontró hipertrigliceridemia en solo dos pacientes glaucomatosos de un total de 99 estudiados. Ninguno de los dos realizaba tratamiento con betabloqueantes tópicos ⁽²¹⁾.

Por otra parte, el uso prolongado de estatinas a altas dosis parece ejercer un efecto protector, según el estudio realizado por Stein y colaboradores en 2012, en el que se encontró una asociación significativa entre la toma de estatinas y la reducción del riesgo de GAA en personas con hiperlipemia ⁽⁵⁴⁾.

4. Obesidad y síndrome metabólico:

La relación entre síndrome metabólico y el GAA ha sido analizada en diferentes estudios. Aunque el síndrome metabólico aparece ligado a los FRCV y obesidad en la mayoría de pacientes, la relación de la obesidad con el GAA no es tan clara. Recientemente Hyun-Ah y colaboradores han estudiado la asociación entre síndrome metabólico y GAA en función de la presencia o no

de obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC) en población asiática adulta.

Se detectó una prevalencia de GAA mayor entre el grupo de los no obesos respecto a los obesos (4.22% entre los participantes no obesos; 3.25% en los obesos). Se encontró también que la prevalencia de GAA aumentaba significativamente a la vez que aumentaba la presencia de componentes del síndrome metabólico en pacientes no obesos, hallando mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, niveles elevados de glucemia postprandial, hipertensión arterial y síndrome metabólico significativamente mayor en los pacientes con GAA ⁽⁵³⁾.

Con el objetivo de determinar la relación entre los FRCV y el GAA, un reciente estudio realizado con población procedente de Taiwan (con elevada prevalencia de GAA) valoró si los pacientes con GAA poseían mayor riesgo de eventos isquémicos cardíacos ⁽⁴⁹⁾. Para ello se diseñó un estudio de cohortes poblacional y retrospectivo a partir de datos obtenidos de la National Health Insurance Database (NHID) entre el 2001 y 2011. Se compararon 3510 pacientes con glaucoma y 14040 sin glaucoma. El grupo de pacientes con GAA presentó una incidencia acumulada de eventos isquémicos cardíacos significativamente mayor. Yu-Yen y colaboradores concluyeron en este estudio que los pacientes con GAA sufren eventos isquémicos cardíacos con más frecuencia que pacientes sin GAA ⁽⁴⁹⁾.

5. Miopía:

Desde hace años la relación entre miopía y el GAA es motivo de estudio.

Amplios estudios con base poblacional en diferentes partes del mundo y con población de diferentes etnias han valorado esta relación, mostrándose tanto una elevada prevalencia de GAA entre los pacientes con miopía ⁽¹⁶⁾, asociación estadísticamente significativa entre la miopía y GAA como factor de riesgo de GAA y factor influyente en la progresión del daño del nervio óptico y campo visual, así como una mayor incidencia de miopía entre los pacientes con GAA ^(21, 55).

El estudio Blue Mountains, uno de los más importantes en este campo, fue realizado en Australia con una muestra de 3654 pacientes de entre 49 y 97 años. Se observó una fuerte relación entre miopía y glaucoma tras encontrar que el GAA estuvo presente en el 4.2% de los ojos con baja miopía, 4.4% de los ojos con moderada y alta miopía (mayor a 8 dioptrías) frente al 1.5% de ojos no miopes.

El riesgo de padecer glaucoma en los miopes fue entre 2 y 3 veces superior a los no-miopes según este estudio, siendo la miopía un factor de riesgo independiente de otros factores de riesgo para GAA incluido el nivel de PIO ⁽⁵⁶⁾.

Aunque estudios poblacionales apoyan la importancia de la miopía en la patogénesis del GAA, a nivel individual, la relación entre miopía y la susceptibilidad para o progresión del GAA parece ser controvertida ⁽⁵⁷⁾.

El peso de los niveles de PIO en la patogenia del GAA no se ve superado por el de la miopía de manera que para un determinado nivel de PIO en pacientes con glaucoma, los pacientes con miopía de alta graduación presentan una susceptibilidad mayor a daños en el nervio óptico que los no miópicos ⁽⁵⁷⁾.

Algunos autores recomiendan que ante los pacientes con miopía, y más aún la miopía de alta graduación, se realice una evaluación específica para descartar la presencia de glaucoma y actualmente con mayor relevancia, debido al aumento generalizado de los casos de miopía especialmente a edades tempranas y en poblaciones asiáticas ⁽⁵⁸⁾.

6. Otros factores de riesgo para GAA:

a. Otras patologías y condicionantes anatómicos:

Grosor corneal: se ha considerado que un menor grosor corneal central podría ser un factor de riesgo independiente tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma, además de poder causar errores en la medición de PIO con los diferentes métodos de tonometría, donde influye no solo el grosor

corneal central, sino también el periférico y la propia biomecánica de la córnea (9, 54).

b. Factores ambientales:

Algunos estudios han relacionado determinados factores ambientales de tipo atmosférico con la aparición de síntomas en pacientes con predisposición anatómica, como ángulo cerrado de cámara anterior ⁽⁴⁴⁾.

La incidencia de síntomas en los pacientes con GAC es mayor en ambientes de temperaturas extremas, días de tiempo atmosférico inestable, incluso se ha postulado cierta relación con número de “manchas solares”, a su vez influyente en las variaciones del tiempo atmosférico terrestre ⁽⁴⁴⁾.

c. Consumo de algunos alimentos:

Se ha descubierto cierta relación entre el consumo de algunos alimentos y determinados tipos de glaucoma. Aunque es conocido que el café aumenta el nivel de PIO de forma estadísticamente significativa, sólo se ha demostrado su relación con el glaucoma pseudoexfoliativo ⁽⁴⁶⁾.

9. FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO: ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN / ELIMINACIÓN DEL HUMOR ACUOSO.

La fisiopatología del glaucoma ha sido durante años tema de investigación y controversia. Aunque la PIO elevada es el mayor factor de riesgo para desarrollar GAA y su relación con la pérdida de células ganglionares es clara, el proceso fisiopatológico final parece ser consecuencia de una combinación de diferentes fenómenos patológicos no siempre relacionados con elevación del nivel de PIO, los cuales varían en intensidad, duración y mecanismo que lo desencadena según el tipo de glaucoma ^(10, 18).

Las principales teorías para explicar el proceso fisiopatológico que genera el daño neuronal en el glaucoma son:

1. La **teoría mecánica**: defiende que el daño ganglionar se genera por presión producida por niveles elevados de PIO directamente sobre el axón en su salida a través de la esclera ^(10, 15, 59, 60).
2. La **teoría vascular**: sitúa el origen en un bloqueo mecánico circulatorio local producido por el aumento de PIO, que afectaría a la retina y principalmente a la microcirculación del nervio óptico.

Éste produciría una incorrecta suplencia de las necesidades metabólicas celulares así como el acúmulo de metabolitos potencialmente tóxicos como el glutamato, radicales libres o estrés oxidativo ^(10, 15,18, 59, 60).

3. Más recientemente se ha estudiado la posibilidad de un mecanismo **combinado** de ambos procesos ^(10, 59).

Cuando el proceso de drenaje del humor acuoso no es el correcto, se genera un aumento de presión en la cámara anterior que se transmite a la cámara posterior a través del humor vítreo ^(15,18).

En los pacientes con GAA puede observarse un aumento de la resistencia al flujo del humor acuoso a nivel trabecular, en la mayoría de casos asociado a niveles de PIO por encima de 21mmHG mantenidos en el tiempo. Esto produce además una elevación del gradiente de presión a nivel de la lámina cribosa que genera una deformación y estrés mecánicos progresivos que afectan también a los axones las células ganglionares ^(9,10).

En el glaucoma crónico o GAA, la PIO no suele sobrepasar los 30 mmHg, de manera que el daño neuronal es progresivo y se acumula a lo largo de un periodo de años.

(2).

En modelos experimentales se ha comprobado que la presión ejercida sobre los axones de células ganglionares activa en ellas el bloqueo de proteínas transportadoras impidiendo el correcto transporte de factores tróficos ^(9,10).

El bloqueo del transporte neural fisiológico a través del axón que se genera en estas condiciones es tanto anterógrado como retrógrado ^(9,10). Esto explica cómo la pérdida neuronal se extienden más allá de la retina, anterógrada y retrógradamente a las células ganglionares y sus axones en la vía óptica, afectando a neuronas en el núcleo geniculado lateral y corteza visual, incluyendo células gliales y astrocitos además de las ganglionares ^(9,10).

Estos procesos patológicos conducen finalmente a una degeneración secundaria al defecto de transporte axonal, que activará mecanismos de apoptosis celular, principalmente en las células ganglionares de la retina situadas en la limitante interna ^(10, 59).

La disminución progresiva del campo visual en el glaucoma se explicaría entonces por la pérdida axonal, somática y dendrítica a nivel del nervio óptico y fibras nerviosas de la retina ^(2, 10). Esto se traduce en hallazgos exploratorios a nivel ocular como el decrecimiento en la anchura del anillo neuroretiniano y aumento de la excavación papilar ⁽¹⁰⁾.

6. CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN.

i. Síntomas / signos.

Es sabido que hasta el 50% de los casos de GAA está infradiagnosticado. Se debe a que en el GAA los síntomas no aparecen hasta fases tardías de evolución. Los síntomas de pérdida de agudeza visual no aparecen hasta que se pierden más del 40% de fibras nerviosas ⁽⁶⁰⁾

Habitualmente, el paciente comienza a notar afectación visual sintomática cuando la pérdida de campo visual y el grado de atrofia del nervio óptico son muy acusados ^(8, 18).

La pérdida visual afecta inicialmente a la periferia del campo de manera que la visión central es habitualmente la última en alterarse. Origina la llamada visión *en cañón de escopeta o en túnel* ^(18, 60).

Algunos pacientes consultan por síntomas que describen como problemas al bajar escaleras, (en los casos donde se afecta el campo visual inferior), dificultad para conducir o leer ⁽¹⁸⁾.

ii. Evolución y pronóstico del glaucoma.

X. Sun et al en su revisión sobre el GAA, usan la clasificación propuesta por Ji et al en 1966 para describir la diferencia en las fases evolutivas de su historia de progresión tanto para el GAC como para el GAA ⁽⁶¹⁾.

Para el GAC, Ji diferencia varias fases ⁽⁶¹⁾:

10. Fase preclínica: previa a la aparición de síntomas o signos.
11. Ataque de glaucoma: incluyendo ataque de glaucoma agudo, subagudo o intermitente.
12. Glaucoma intermitente: fase de resolución del ataque agudo, pero de riesgo para nuevos ataques.
13. Progresión crónica: lesión progresiva generada por una elevada PIO.
14. Glaucoma absoluto: fase de pérdida de función ocular y dolor refractario.

Sin embargo, en el caso del GAA, cuya evolución es crónica y progresiva, el iris lentamente va cubriendo la malla trabecular tramo a tramo, mediante la formación de sinequias periféricas anteriores. Inicialmente las sinequias serán multicéntricas, pero evolucionarán a fusionarse.

De este modo, la elevación de PIO en el GAA es progresiva a lo largo del tiempo, siendo un proceso indoloro y asintomático, al dar al globo ocular suficiente tiempo para acomodarse a la elevación de PIO ⁽⁶¹⁾.

Sin tratamiento, la evolución natural del glaucoma es a ceguera. Se estima que la prevalencia de síntomas depresivos entre los pacientes con glaucoma es entre 10-20%, atribuibles tanto a los efectos secundarios de la medicación (uso habitual de betabloqueantes) y de los síntomas discapacitantes de pérdida de AV ⁽⁶²⁾.

El impacto que la evolución del glaucoma genera en los pacientes con glaucoma, tanto en su calidad de vida como en su salud mental, fue estudiado por Jung and Park en 2016, en una muestra de 12.976 pacientes mayores de 40 años, pertenecientes al KNHANES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey). La valoración se realizó a través de la escala EuroQol5D (European quality of life scale – 5 dimensions). En sus resultados se muestra que los pacientes con glaucoma sintomático presentan respecto a no glaucomatosos mayor proporción de problemas en las 5 dimensiones estudiadas, incluyendo ansiedad y depresión (20.4 % respecto al 11.7 % de prevalencia que se encontró en pacientes no diagnosticados de glaucoma, con $p < 0.01$) así como ideación suicida ($p < 0.05$)⁽⁶²⁾.

7. DIAGNÓSTICO DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO.

La evolución en el diagnóstico del GAA en los últimos años ha pasado de considerar imprescindible la presencia de PIO elevada para hablar de glaucoma a la actual identificación de la presencia de signos sugestivos de daño glaucomatoso en el nervio óptico tanto a nivel papilar como de la CFNR.

De esta manera, el diagnóstico del GAA incluye la valoración de aspectos cualitativos y cuantitativos tanto anatómicos como funcionales a nivel ocular, así como atención al aspecto progresivo y la evolución de los mismos en el tiempo ⁽¹³⁾.

Los daños de la neuropatía glaucomatosa comienzan mucho antes de que los síntomas se manifiesten y antes de que puedan objetivarse los signos clásicos tanto a nivel papilar como de la CFNR.

Los hallazgos sugestivos de GAA en la exploración papilar no pueden considerarse como diagnóstico precoz, sino más bien de diagnóstico “temprano”, permitiendo iniciar la toma de medidas necesarias que aseguren una evolución más favorable ⁽¹³⁾.

La guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) de 2009 ⁽⁶³⁾ para el diagnóstico del GAA establece que el diagnóstico de GAA requiere la evaluación de:

- Valoración del **nervio óptico** por estereoscopia, mediante lámpara de hendidura, con dilatación pupilar para examen de fundus.
- Valor de **PIO** mediante tonometría de aplanación.
- Medida del **grosor corneal central**.
- Valoración del tipo y profundidad de **ángulo de cámara anterior** mediante gonioscopia.
- Valoración del **campo visual** usando perimetría automatizada estandard

⁽⁶³⁾.

a. Criterios de diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto:

En su definición de los criterios diagnósticos de GAA del 2015, la AAO habla de “sospecha de GAA”. De este modo, según la AAO, se debe sospechar presencia de glaucoma en todo individuo con hallazgos clínicos (morfológicos o funcionales) y / o presencia de factores de riesgo que indiquen un aumento de la probabilidad de desarrollar GAA ^(64, 65).

Los hallazgos clínicos que definen al paciente con sospecha de glaucoma se caracterizan por la presencia de ángulo abierto en la cámara anterior, medido por gonioscopia, y uno de los siguientes hallazgos en al menos uno de los ojos:

- Apariencia sospechosa de daño glaucomatoso a nivel del disco óptico o CFNR:
 - o Agrandamiento del E/P.
 - o E/P asimétrico.
 - o Muecas o estrechamiento del borde neuroretiniano.
 - o Hemorragias papilares.
 - a. Defectos en la CFNR.
- Campo visual sospechoso de daño glaucomatoso en ausencia de signos clínicos de otras neuropatías que los justifiquen:
 - o Defecto arqueado de los haces de fibras nerviosas de la retina valorado por campimetría.
 - o Escotoma paracentral en campimetría.
 - o Defecto altitudinal.
 - o Mayor patrón promedio de desviación estándar del umbral en test de campo visual.
 - o Escalón nasal en el ANR.
- Elevada PIO asociada con una apariencia normal del disco óptico y CFNR con evaluación del campo visual normal ^(64, 65).

Entre los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar GAA, la AAO en su guía de GAA del 2010 enumera los siguientes:

- PIO elevada.
- Edad avanzada.
- Historia familiar de glaucoma.
- Baja presión de perfusión ocular.
- Baja presión arterial sistólica y diastólica.
- Delgadez corneal central.
- Hemorragias de disco.
- Aumento del E/P
- Gran desviación de los umbrales estimados en los test de campo visual (65).

En esta definición se excluyen el GAC y los glaucomas secundarios a causas conocidas como el síndrome exfoliativo, dispersión pigmentaria y retracción traumática del ángulo cameral (64, 65).

b. Estudio morfológico: parámetros de estudio a nivel papilar:

Para la valoración morfológica de la cabeza del nervio óptico (papila) la exploración mediante funduscopia u oftalmoscopia con lente de contacto de Goldman sigue siendo un pilar fundamental tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del glaucoma (9,66).

Consiste en la observación del polo posterior e interior del globo ocular a través de la pupila en midriasis máxima (dilatación máxima). Requiere gran destreza del examinador, por el escaso tiempo de que se dispone dada la incomodidad de la exploración para el paciente.

La exploración descriptiva de la papila por biomicroscopía, funduscopia directa o indirecta, utilizando lentes adecuadas, depende exclusivamente de la observación del profesional. Es poco reproducible y es dependiente de la subjetividad de interpretación del observador. En la determinación de E/P, existen variaciones interobservador de hasta 0.2 ^(9,14, 66).

El examen *oftalmoscópico directo* es un método transportable, sencillo y de bajo coste. Permite una observación directa del fondo de ojo con una relativa ampliación y visión monocular, pero no permite una visión estereoscópica para la valoración tridimensional. ^(14, 67, 68)

La *oftalmoscopia indirecta* es un el método fácilmente transportable, y útil en la exploración de niños, pero no se recomienda para el estudio del glaucoma ya que no permite detectar pequeños cambios estructurales papilares ^(14, 67, 68)

La *biomicroscopía* con lámpara de hendidura y lentes auxiliares se considera el método más adecuado para la evaluación de la cabeza del nervio óptico y

CFNR. No es transportable y requiere mayor inversión económica. Permite visión iluminada, estereoscópica y una ampliación del tamaño que facilita una detallada visualización de las estructuras a estudiar ^(14, 69, 70).

Se recomienda usar la misma lente o similares en las sucesivas evaluaciones del mismo paciente. Las más usadas son: la lente de contacto (de Goldman, de Zeiss...), que requieren una superficie intermedia como metilcelulosa; las lentes de condensación sin contacto (+60 dioptrías (D), +78D o +90 D) ^(14, 69, 70).

La *estereografía* es otro método de exploración basado en la fotografía funduscópica. Permite obtener pares de imágenes de las papilas en color, simultáneas o secuenciales, con un cambio espacial entre ellas, a partir de las que se obtiene una imagen tridimensional de la papila al fusionar las imágenes individuales ⁽¹⁴⁾.

Se ve limitada por la presencia de opacidad de medios (cataratas, lesiones corneales,...), sobreexposición, infraexposición de la imagen, y necesidad de equipo y personal especialmente cualificados. En la práctica clínica, no suele utilizarse ⁽¹⁴⁾.

La exploración de la papila glaucomatosa debe incluir los siguientes puntos:

- Identificación de los márgenes papilares: evaluación del *tamaño papilar* y de la *excavación*.
- Forma y tamaño del *ANR*: evaluación de su adelgazamiento.
- Evaluación de los vasos retinianos que salen de la cabeza del nervio óptico.
- Descripción de la *CFNR* peripapilar: descartar pérdida de fibras nerviosas.
- Evaluación de la región adyacente a la papila: valorar *atrofias peripapilares*.
- Descartar *hemorragias* en la papila o CFNR ^(14, 67, 70)

i. Descripción papila glaucomatosa: tamaño y márgenes.

Ante la sospecha de GAA, es fundamental en todos los casos comparar con el ojo contralateral y tener en cuenta el contexto clínico y funcional en cada caso. Valorar la presencia de signos sugestivos de glaucoma a nivel papilar debe incluir los siguientes aspectos:

ii. Tamaño de la papila:

La papila glaucomatosa es por definición “*grande*”. El tamaño papilar depende del diámetro del foramen escleral. Se consideran normales las papilas con áreas entre 2,1 y 2,8 mm².

El tamaño papilar puede determinarse mediante oftalmoscopia directa, examen con lentes de +78 dioptrías (o +66), exploración biomicroscópica o lentes de contacto corneales especiales que permiten una visión papilar en tres dimensiones. Con dichas lentes, las medidas realizadas con el dial de medición que posee el biomicroscopio permiten obtener valores fiables ^(9, 69).

En la práctica clínica la herramienta básica para medir el diámetro de la papila y la excavación es la lámpara de hendidura usando una lente de contacto o de alto poder convergente. Otros métodos más actuales son los planimétricos aplicados a fotografías o diapositivas, imágenes digitales, o los aplicados a instrumentos como la tomografía óptica de coherencia (OCT) o el oftalmoscopio con láser confocal de barrido (LCB) ^(9, 69).

Papilas con diámetros verticales superiores a 1,9-2,0 mm (E/P mayor de 0.9) se consideran grandes, las inferiores a 1,2 mm (E/P menor de 0.1), pequeñas ^(9, 56, 69).

Áreas superiores a 2,8 mm² se denominan megalopapilas (como en los grandes miopes). Los inferiores a 2,1 mm², micropapilas (ocurre en grandes hipermétropes) ^(13, 69).

Las papilas grandes presentan excavaciones grandes, de manera que las fibras nerviosas se extienden desde la periferia hacia el centro del disco. Su área central de lámina cribosa visible es amplia. En ellas, el ANR aparece como un rodete delgado alrededor. Son fácilmente confundibles con papilas

glaucomatosas, como ocurre en los casos de ojos miopes de más de 8 dioptrías ^(9,13, 14, 69).

Las micropapilas muestran una excavación mínima o ausente, ya que las fibras nerviosas discurren más comprimidas y llenan toda el área papilar. Ocultan fácilmente signos de glaucoma hasta fases muy avanzadas, debido a la alta densidad de tejido por unidad de superficie papilar. Para etiquetarlas como “normales” en ambos casos deben existir una función visual dentro de los límites de la normalidad ^(9,13, 14, 69).

Las megalopapilas poseen excavaciones grandes, y frecuentemente se confunden con papilas glaucomatosas.

Las micropapilas dificultan objetivar daños glaucomatosos hasta fases avanzadas de la enfermedad, ya que la hiperdensidad tisular por unidad de superficie impide identificar los signos de sospecha de glaucoma de forma incipiente ⁽¹³⁾.

iii. Forma de la papila:

El disco óptico normal presenta una forma ovalada con eje mayor vertical. La presencia de papilas *inclinadas o de predominio del diámetro horizontal* exigen descartar astigmatismo. En miopías elevadas es frecuente observar múltiples variaciones en la forma papilar ^(13, 70).

iv. Anillo neuroretiniano:

Es el elemento más importante a valorar ⁽⁷⁰⁾. En condiciones normales presenta un área que depende del tamaño papilar y canal escleral. Las megalopapilas muestran superficies de ANR mayores; las micropapilas más pequeño en comparación con papilar normales.

El ANR muestra una fuerte correlación con el área de la excavación, de manera que por cada milímetro cuadrado (mm^2) que aumenta la excavación del disco, el área del anillo crece 0.5 mm^2 . Cuanto mayor es el nervio óptico, mayor es el área del ANR. En la medida que progresa el daño glaucomatoso, existe un aumento del área de excavación que se corresponde con un decrecimiento en el área del ANR ⁽⁷⁰⁾.

Fisiológicamente, el ANR presenta una distribución de grosor circunferencial variable. Dicho grosor es máximo en el sector temporal inferior, disminuye ligeramente sobre el sector temporal superior y es menor sobre el sector nasal. El grosor mínimo se observa en el sector temporal a ambos lados del rafe medio retiniano ^(9, 13,14).

Este orden decreciente en grosor se conoce con la regla nemotécnica **ISNT**, según la cual, una papila normal presenta un ANR con grosor mayor en el sector temporal superior que en temporal inferior, a su vez mayor que el nasal, y éste, mayor que el temporal ^(9,13,14).

Posee un importante valor orientativo para identificar formas papilares sospechosas de patológicas, a pesar de que en torno a un 10% de los sujetos normales no cumplen esta regla, Transgresiones de ISNT deben hacernos sospechar de papilas patológicas ^(9,13, 14).

Característicamente en el glaucoma se produce pérdida progresiva de *ANR*, objetivándose una *disminución progresiva de su grosor*. El *patrón* de adelgazamiento es variable, detectándose con mayor frecuencia como hallazgo inicial la disminución del espesor de los sectores *temporal inferior y nasal inferior*, más próximo al polo papilar inferior. Cuando el grosor del ANR temporal inferior o superior es igual o inferior a cualquier otro de los sectores nasal o temporal del ANR, se establece una sospecha de valor patológico sospechoso de glaucoma ^(9,13, 14)

Las papilas que presentan áreas de ANR reducidas, general o sectorial, muestran un mayor riesgo de progresión funcional patológica ^(9,13).

En los casos de PIOs muy elevadas mantenidas, se objetiva una reducción concéntrica del ANR, con adelgazamiento *simétrico* en todos los sectores, correspondientes a barotraumas ⁽¹³⁾.

Un signo indirecto de adelgazamiento del ANR es la presencia de vasos *circumlineares desnudos*. Se trata de pequeñas arteriolas o vénulas que se apoyan sobre el borde más interno del ANR. Aunque pueden objetivarse en el 50% de ojos normales, su presencia acompañados de falta de tejido de soporte

(“suspendidos” o “desnudos”), se considera un signo precoz de adelgazamiento adquirido de ANR ⁽⁹⁾.

Otro elemento a valorar en el ANR es la *coloración*. Un ANR pálido aumenta la probabilidad de que la causa de neuropatía óptica no sea glaucomatosa, especialmente cuando el grado de palidez es más destacado que el tamaño de la excavación ⁽¹⁴⁾.

También debe valorarse la presencia *muecas* en el ANR. Consisten en pérdidas o adelgazamientos focales en el ANR localizados en el borde que linda con la excavación papilar ⁽⁷⁰⁾.

v. Excavación de la papila:

La excavación presenta un valor relativo en el diagnóstico precoz del glaucoma ya que el tamaño de esta depresión central fisiológica del disco óptico depende de la densidad de fibras que forman el nervio óptico en relación con el tamaño de la abertura esclerótica a través de la que discurren ^(13, 69).

Su valor es independiente de la edad, el sexo, errores de refracción, profundidad de la cámara anterior y la longitud axial del globo ocular ⁽⁷⁰⁾

El *índice E/P* es el más utilizado para determinar el nivel de excavación papilar debido a su fácil aplicación e interpretación. Permite una valoración objetiva y numérica de la relación entre el tamaño de la excavación y el de la papila ⁽⁷¹⁾.

El concepto de E/P fue desarrollado por Armaly en 1967 como *Cup/Disc Ratio (CDR)* con el fin de establecer una forma estandarizada de estudio de la papila (71).

Aunque la ampliación de la proporción excavación/papila está sin duda vinculada con la pérdida glaucomatosa, este sistema no tiene en cuenta la influencia del tamaño del disco óptico basal ni tampoco los cambios focales propios de la neuropatía óptica glaucomatosa. También es bien conocida la existencia de un error intra e inter observador significativo con este método (72).

El E/P se calcula por biomicroscopía estereoscópica con la media del diámetro vertical y horizontal, respectivamente. Es un valor fiable, fácil de obtener y no requiere sucesivas medidas. Su limitación principal es la gran variabilidad del tamaño papilar dentro de la normalidad si se usa como indicador aislado (9, 13, 14, 69).

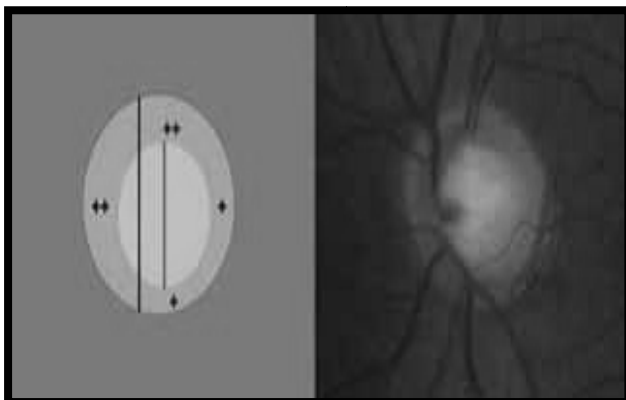


FIGURA 11: Diámetro papilar vs diámetro de la excavación. Imagen de papila glaucomatosa "tipo".

Tomada de Güerri N, Larrosa J.M, Polo V, Fuentes J.L, Júlvez L.P. Exploración clínica y fotográfica de la papila. En: Sociedad Española de Oftalmología ediciones. Disponible en: http://www.ofthalmoseoformacion.com/wpofthalmoseo/documentacion/cap_00b_paginas_iniciales_1.p

La excavación normal media en décimas por el cociente E/P se halla entre 0,4 y 0,5. Se considera excavación pequeña de $E/P = 0.1$ y excavación grande de $E/P = 0.9$ o superior. La probabilidad de glaucoma aumenta cuanto mayor es el tamaño de excavación papilar. Cuanto más cerca del valor 1 se encuentre el decimal obtenido, mayor será el daño glaucomatoso ^(9, 13, 69).

Valores de E/P mayores de 0.5 con defectos del campo visual y/o valores elevados de PIO, y/o asimetría en el valor de E/P entre ambos ojos, son signos sugestivos de daño glaucomatoso ⁽⁶⁹⁾

En 2002, Spaeth *et al* idearon la escala DDLS (Disc Damage Likelihood Scale), que incorpora el efecto del tamaño del disco y la amplitud del borde focal en una escala de clasificación clínica ⁽⁷²⁾.

Es altamente reproducible y se correlaciona fuertemente con el grado de pérdida de campo, aunque su aplicación como método es más compleja. Presenta también limitaciones, como la valoración de papilas miópicas, seguimiento de anomalías congénitas o de los casos en los que durante la evolución se produzcan cambios glaucomatosos en el disco y en el anillo no proporcionales, ya que presentarán valores DDLS mantenidos en el tiempo a pesar de los cambios ⁽⁷²⁾. La DDLS es una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma, pero menos usada en nuestro medio.

DDLS Stage	Narrowest width of rim (rim/disc ratio)			DDLS Stage	Examples		
	For Small Disc <1.50 mm	For Average Size Disc 1.50-2.00 mm	For Large Disc >2.00 mm		1.25 mm optic nerve	1.75 mm optic nerve	2.25 mm optic nerve
1	.5 or more	.4 or more	.3 or more	0a			
2	.4 to .49	.3 to .39	.2 to .29	0b			
3	.3 to .39	.2 to .29	.1 to .19	1			
4	.2 to .29	.1 to .19	less than .1	2			
5	.1 to .19	less than .1	0 for less than 45°	3			
6	less than .1	0 for less than 45°	0 for 46° to 90°	4			
7	0 for less than 45°	0 for 46° to 90°	0 for 91° to 180°	5			
8	0 for 46° to 90°	0 for 91° to 180°	0 for 181° to 270°	6			
9	0 for 91° to 180°	0 for 181° to 270°	0 for more than 270°	7a			
10	0 for more than 180°	0 for more than 270°		7b			

FIGURA 12: Escala DDLS. Tomada de Cobb C. Disc Damage Likelihood Score (DDLS). 2012 [consultado el 29/03/2017]. Optic-disc. org. Disponible en <http://www.optic-disc.org/>

Se debe valorar no solo el tamaño de la excavación sino también su *forma*. La excavación fisiológica presenta forma ovalada con eje mayor horizontal. Las excavaciones redondeadas con ISNT no preservado, deben ser consideradas como sospechosas ⁽¹³⁾.

La *profundidad* de la excavación aumenta a medida que la lámina cribosa es desplazada hacia detrás, observándose también un desplazamiento nasal de los vasos. En las fases finales, la imagen papilar que se observa se denomina comúnmente en “bean-pot” (forma de olla), donde no se observa ningún reborde neuronal ^(13, 67).

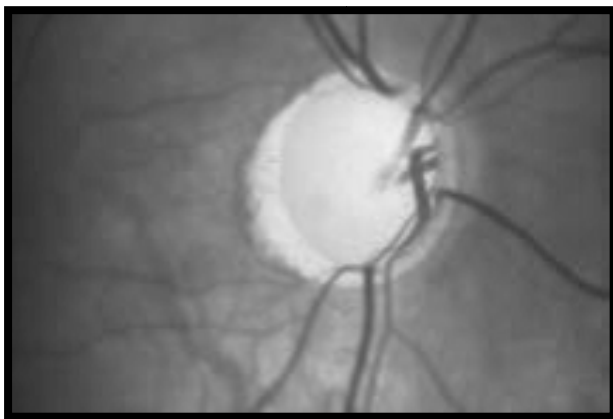


FIGURA 13: Papila glaucomatosa con forma “bean-pot” y desplazamiento nasal de vasos sanguíneos. Tomada de Salmon J.F. Glaucoma. En: Riordan-Eva P, Cunningham E.T. Jr, editors. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. Mc Graw Hill; 2011.p.235.

La excavación papilar tiende a ser simétrica en ambos ojos de un mismo individuo. La *asimetría* de la excavación papilar interocular es otro factor para considerar. Si la asimetría interocular de la excavación superior a dos décimas ($E/P > 0.2$) debe ser considerada como sospechosa ^(9, 13).

vi. Vasos sanguíneos de la papila:

En condiciones normales, los vasos sanguíneos retinianos llegan a la papila por el sector nasal de la excavación. Su curso y patrón se ve modificado en la medida que la excavación va creciendo, de manera que los vasos se van desplazando nasalmente ⁽¹⁴⁾.

El aumento de excavación produce, en algunos casos, un giro brusco de los vasos generando una imagen conocida como vasos en bayoneta. En los casos muy evolucionados de neuropatía glaucomatosa, el calibre de los vasos puede llegar a disminuir ⁽¹⁴⁾.

vii. Capa de fibras nerviosas de la retina:

El estudio de la CFNR constituye una de las pruebas más importantes en el diagnóstico precoz del glaucoma, ya que estudios han demostrado que los defectos de la CFNR preceden en el tiempo a los defectos del campo visual y a los defectos del anillo neuro-retiniano ^(9, 70).

La CFNR se objetiva a la exploración como una imagen estriada, ligeramente brillante, que se asemeja a la cola de un cometa. Se extiende desde la papila, tanto en sentido superior como inferior, hacia la retina temporal ^(9,13, 14).

Está formada por axones de las células ganglionares, los astrocitos que envuelven de manera incompleta dichos axones, capilares sanguíneos y procesos de células de Müller ⁽¹³⁾.

Debido a la pérdida fisiológica de axones con la edad (entre 4.000 y 5.000 por año), la visibilidad de la CFNR disminuye progresivamente. Este fenómeno también explica la disminución en la sensibilidad luminosa perimétrica que se objetiva a mayor edad ⁽⁹⁾.

En el glaucoma es habitual la pérdida en la CFNR, pero no patognomónica ⁽⁹⁾.

Pérez – Oliván et al clasificaron los defectos de la CFNR observados en el glaucoma en tres tipos

- **Defectos en hendidura:** son áreas más oscuras en las que la cantidad de estriaciones se reduce o se pierde , con una anchura no mayor que una rama venosa de primer orden. Carecen de significación patológica, ya que pueden objetivarse en individuos sanos.
- **Defectos en sector o cuña:** son áreas oscuras donde desaparece la estriación normal y que son más anchas que una rama venosa de primer orden.
- **Defectos difusos:** alteración generalizada de la normal estriación de la CFNR, por lo que la retina muestra un reflejo blanco grisáceo, granular y uniforme ⁽⁷³⁾



FIGURA 14. Atrofia difusa de CFNR. Tomada de Pérez Oliván S, Pablo L, Gómez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A et al. Utilidad de la oftalmoscopia láser de barrido en la detección de defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con hipertensión ocular. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2003 .Consultada el 21/03/2017. Disponible en : http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003000100005

Un adelgazamiento de la CFNR no sólo expresa pérdida de fibras nerviosas, sino cambios más complejos. La pérdida puede ser difusa o localizada y su pérdida precede al daño papilar en los casos de glaucoma. En la pérdida focalizada, más frecuente en el glaucoma (20-30% de ojos examinados con glaucoma), puede objetivarse como una sombra arqueada que parte desde la papila y aumenta de amplitud al alejarse de ella, con una anchura máxima siempre superior a la de un vaso sanguíneo grueso ^(9,13).

viii. Atrofias peripapilares:

Como se describió anteriormente, la atrofia más característica y frecuente en el glaucoma es la atrofia tipo *beta*. Su presencia supone un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma, y su crecimiento es un indicativo de progresión de glaucoma ⁽⁹⁾.

La presencia de atrofias es más sugestiva de glaucoma si se localizan en el sector nasal ⁽¹⁴⁾.

Las características de la zona *beta* permiten también diferenciar entre diversos tipos de glaucoma. En el GAA que se observa en miopes magnos esta zona *beta* es más ancha que la que aparece en el glaucoma esclerótico senil. La zona *beta* es significativamente mayor en el glaucoma esclerótico senil que en ojos con glaucoma de ángulo abierto secundario como el pseudoexfoliativo y pigmentario ^(9, 14, 70).

En ojos normales, las zonas alfa y beta son más largas y están localizadas , en orden decreciente de frecuencia, en el sector temporal horizontal, seguido del temporal inferior y finalmente del temporal superior. Son pequeñas y están raramente presentes en la región nasal ^(9, 14)

ix. Hemorragias papilares:

Se desconoce su naturaleza. Algunos estudios muestran cierta relación posible con alteraciones en la coagulación, aunque parecen influir elementos vasculares, modificaciones tensionales (fluctuaciones de PIO) o alteraciones de la compleja arquitectura de la cabeza del nervio óptico ^(13, 14, 74).

Existen datos no concluyentes respecto a la frecuencia de las hemorragias papilares en el glaucoma (entre 4-80% según diferentes estudios) ^(13,75). La prevalencia de pequeñas hemorragias en las proximidades de la papila se ha estimado en torno al 0,21% en la población normal, y entre el 2,2 y el 4,1% de los pacientes glaucomatosos ⁽⁹⁾.

Pueden aparecer en forma de llama cuando se producen en la superficie del ANR o redondeadas y pequeñas, cuando se producen en el espesor del ANR ^(13, 70).

Para su estudio, la retinografía ha demostrado visualizar con más sensibilidad las hemorragias papilares que la oftalmoscopia simple ^(13, 75).

La presencia de hemorragias papilares no es sinónimo de hipertensión ocular o de glaucoma. Donald L. y colaboradores, en su estudio sobre la detección y significado pronóstico de las hemorragias papilares, encontraron que aunque la aparición de hemorragias papilares se asoció a un aumento del riesgo de desarrollar GAA, en el 86.7% de los casos que estudiaron que desarrollaron hemorragias papilares, no se desarrolló GAA ⁽⁷⁵⁾

Las hemorragias papilares adquieren especial valor cuando se producen sobre papilas sospechosas de glaucoma. Su presencia es signo de cambios en la evolución del glaucoma siendo importantes como indicadores de riesgo de progresión tanto en glaucomas diagnosticados como en individuos con PIO elevada ⁽¹⁴⁾.

Al preceder a la aparición de otros daños, permiten predecir la zona donde aparecerán defectos de CFNR o muescas en el ANR ⁽¹³⁾.

Con respecto a la función visual, el riesgo de empeoramiento funcional cuando aparece una hemorragia papilar se multiplica por 3. El intervalo de tiempo entre su aparición y el desarrollo de un cambio funcional es muy variable, y puede oscilar desde meses hasta años ⁽¹³⁾.



FIGURA 15: Hemorragia papilar ojo izquierdo. Tomada de Goñi F.J, Guarro M. Diagnóstico a tiempo del glaucoma: evaluación del nervio óptico. Información, Théa innovación. 2010 (35): 13

x. Diferenciación entre papila glaucoma de ángulo abierto y miópica.

Dado que la miopía de alta graduación es un factor de riesgo para desarrollar glaucoma y existe una relación estrecha entre ambos, conviene conocer las características que las diferencian ⁽¹³⁾.

En la papila miópica es característico encontrar signos secundarios a las modificaciones debidas al crecimiento del globo ocular (relación nervio óptico-globo ocular).

Las inserciones oblicuas provocan cambios de la orientación papilar y expansión del foramen escleral, con desarrollo de megalopapilas adquiridas.

Las papilas miópicas no cumplen las reglas descriptivas antes expuestas lo que hace muy difícil detectar la presencia de una neuropatía glaucomatosa inicial.

En el miope es posible observar cualquier variación morfológica papilar: diversiones, rotaciones, inclinaciones, aplanamientos, atrofas coriorretinianas peripapilares extensas, etc. ⁽¹³⁾.

Entre los signos más útiles para sospechar glaucoma en el miope, destacan:

- Signo de los poros laminares: la observación de poros laminares próximos al anillo escleral de Elschnig.
- Un anillo escleral de Elschnig prominente, de borde visible y desnudo, es sugestivo de pérdida de fibras.
- La presencia de bayonetas vasculares de vasos pequeños es sugestiva de pérdida de ANR.

En ocasiones, son las pruebas funcionales las que finalmente aportan claridad para el diagnóstico del glaucoma en el miope ⁽¹³⁾.

En miopías elevadas (superiores a 8 dioptrías) es frecuente observar megalopapilas adquiridas. Éstas son fácilmente confundibles con papilas glaucomatosas ⁽⁷⁶⁾.

Recientemente Vianna J. y colaboradores han realizado un estudio con pacientes pertenecientes a la Clínica del Glaucoma del Eye Care Centre Queen Elizabeth II (QEII) del Health Sciences Centre en Halifax (Canadá). Con el objetivo de conseguir mejoras en el diagnóstico de glaucoma en pacientes miopes, se estudió la validez del estudio papilar mediante OCT diferenciando las atrofas papilares ⁽⁷⁶⁾.

Aunque sí se ha visto que permite una mejora en la clasificación de los diferentes subtipos de atrofas, la OCT no supone una mejora en el diagnóstico de glaucoma en ojos miopes, lo que es muestra de la gran complejidad del diagnóstico en estos casos ⁽⁷⁶⁾.

c. Medición de presión intraocular:

Siguiendo las indicaciones de la guía NICE para el glaucoma, el estudio del glaucoma debe incluir (además de lo anterior expuesto): valor de PIO mediante tonometría de aplanación, medida del grosor corneal central (paquimetría), valoración del tipo y profundidad de ángulo de cámara anterior (gonioscopia), y valoración del campo visual ⁽⁶³⁾.

Diferentes guías de práctica clínica como la guía para el manejo del GAA de la Academia Americana de Oftalmología ⁽¹⁶⁾, la guía para el glaucoma de la European Glaucoma Society ⁽⁶⁸⁾, Guía de diagnóstico y tratamiento del paciente

adulto con glaucoma de ángulo abierto del Sistema Nacional de Salud de México ⁽⁷⁷⁾, guía clínica de la Academia Americana de médicos de familia (AAFP) ⁽⁶⁰⁾ y las Guías del consejo internacional de oftalmología para el glaucoma del International Council Of Ophthalmology (ICO) ⁽⁷⁸⁾ entre otras), aconsejas pautas similares.

La guía del ICO incluye entre sus recomendaciones para la evaluación del glaucoma el estudio de ⁽⁷⁸⁾:

- La agudeza visual: descartar afectación de la visión central que puede aparecer en fases avanzadas de glaucoma.
- Los errores de refracción: descartar posibles errores de miopía o hipermetropía y corregirlos.
- Examen pupilar: descartar defecto pupilar aferente, relacionado con glaucoma asimétrico moderado / avanzado.
- Examen de los párpados, esclerótica y conjuntiva: descartar signos indirectos de PIO elevada.
- Examen de la córnea: edema corneal, precipitados corneales.
- El grosor corneal.

- Nivel de PIO: en cada ojo y antes de la gonioscopia (sin dilatación farmacológica).
- Segmento anterior: valor del ángulo y cámara anterior.

Para la medición de la PIO, la tonometría forma parte de la exploración rutinaria en oftalmología. Existen varios instrumentos para realizar esta medida, que pueden clasificarse en instrumentos con o sin contacto corneal directo ^(15, 68):

i. Tonometría de indentación (desplazamiento):

Se realiza mediante el tonómetro de Schiötz. Posee un vástago con el que se indenta la córnea a partir de un sistema de pesas. La fuerza que sea necesario aplicar en dicho procedimiento es con la que se determina el valor de la PIO mediante unas tablas de equivalencia a mmHg. A mayor PIO, menor indentación. Es poco fiable en pacientes con rigidez escleral y más complejo e incómodo de realizar que la tonometría de aplanación (requiere que el paciente esté en decúbito supino). Su uso es limitado en la práctica clínica actual. Requiere contacto directo corneal y aplicación de anestesia local. ^(15, 79).

ii. Tonometría por aplanación:

Consiste en medir la PIO por la fuerza requerida para lograr un grado standard de aplanamiento de la córnea ⁽⁷⁹⁾. Requiere aplicar anestésico local y fluoresceína. Puede realizarse acoplando a la lámpara de hendidura (tonómetro de Goldmann, considerado de referencia e indicado en las recomendaciones

internacionales) ^(63, 68, 78), o mediante un instrumento manual (tonómetro de Perkins). Utiliza un doble prisma truncado con un área de 3.06mm. Mide la PIO en base a la fuerza que hay que realizar para aplanar un área corneal de la misma superficie. Es el método más preciso, fiable y utilizado pero se influye por la rigidez corneal ^(2,15, 79).

iii. Tonometría de aire (air-puff):

Se basa en la medición del valor de PIO a partir de la aplicación de un chorro de aire corneal. Requiere aparataje más complejo y no transportable. Es útil para el cribado poblacional ⁽¹⁵⁾.

iv. Otros:

- Tonometría transparpebral: permite tomar la PIO a través del párpado, evitando el contacto corneal directo (tonómetro Diaton®) ⁽⁶⁸⁾.
- Tonómetro pulsair.
- Tonómetro tono-pen: portátil, utilizado también en el ámbito veterinario. Requiere calibración diaria.
- Tonómetro de perfil dinámico de Pascal: no influenciado por la rigidez corneal.
- Neumotonómetro: mediante uso de una lente blanda, permite medición de PIO en córneas irregulares.

- Tonómetro de aplanación de Perkins: también portátil, similar al de Goldmann ^(2,15, 68 79).
- Sensimed (Triggerfish®): se trata de un método mínimamente invasivo que utiliza una lente de contacto con sensor de titanio y platino incrustado, que permite monitorizar la PIO durante 24h.

Permite calcular el nivel de PIO y detectar los picos máximos de riesgo. Los pacientes que más podrían beneficiarse de su uso son aquellos que presentan una rápida progresión de glaucoma o ausencia de respuesta a los tratamientos habituales. En la actualidad, su uso ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) pero no se utiliza de forma generalizada en la práctica clínica ^(68, 80).

d. Medición de grosor corneal central:

Dado que el grosor corneal puede sesgar el valor de la medición de PIO, especialmente si se determina mediante tonometría de aplanación de Goldmann, es necesario realizar la medición del grosor corneal central mediante paquimetría ^(2, 16, 34, 68).

El espesor corneal influye en la precisión de la medición de PIO, de manera que córneas gruesas y rígidas sobreestimarán la medida y córneas delgadas la infraestimarán, como ocurre en pacientes que han recibido previamente cirugía

refractiva ^(2, 16, 34, 68). Algunos autores apoyan el uso de un algoritmo de corrección del valor de PIO en función del grosor corneal ⁽⁶⁸⁾.

Determinar el grosor corneal permite también estratificar el riesgo ya que se ha visto relación entre la presencia de córneas delgadas (menores de 555 micras) y el riesgo de desarrollar glaucoma ^(16, 63)

e. Medición del ángulo cameral anterior.

El procedimiento de referencia por el que se examina la anatomía del ángulo de la cámara anterior se denomina gonioscopia. Requiere amplificación binocular y goniolentes especiales ^(63, 81).

La valoración del ángulo camerular puede realizar de manera directa o indirecta mediante gonioscopía con o sin indentación ⁽⁸¹⁾.

La exploración de la cámara anterior debe incluir siempre la valoración de las siguientes estructuras:

- Nivel de inserción de iris, real y aparente.
- Forma del perfil periférico del iris.
- Anchura del ángulo de la cámara, medida por la separación angular entre el endotelio corneal y la superficie anterior de la periferia del iris.
- Grado de pigmentación trabecular.

- Áreas de aposición trabecular o sinequias ⁽⁶⁸⁾.

Existen varios métodos para determinar el grado de cierre angular: gonioscópicos y no gonioscópicos:

- El test de *Van Herick* (no gonioscópico) mide la profundidad periférica de la cámara anterior (tabla 1).
- La clasificación de *Shaffer-Etienne* (tabla 2).
- La biomicroscopía de ultrasonido (UBM).
- La tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (OCT).
- Otros ^(63, 81).

Grado	Carcaterísticas
0	Contacto irido-corneal
I	Espacio libre entre iris y el endotelio corneal menor de $\frac{1}{4}$ del espesor corneal.
II	Espacio libre mayor de $\frac{1}{4}$ pero menor de $\frac{1}{2}$ del espesor corneal.
III	Considerado no ocluíble: espacio mayo a $\frac{1}{2}$ del espesor corneal.

TABLA 1: TEST DE Van Herick PARA VALORACIÓN DE LA PROFUNDIDAD PERIFÉRICA DE LA CÁMARA ANTERIOR. Tomado de: Castañeda- Díez R, Mayorquin- Ruíz M, Jiménez- Román J. Glaucoma de ángulo cerrado: perspectiva actual. Rev Mex Oftalmol. 2007; 81(5):272-282

Grado	Structuras visibles	Características
0	Ninguna	Ángulo cerrado
1	Línea de Schwalbe	Cierre posible
2	Línea de Schwalbe y trabéculo	Cierre posible
3	Línea de Schwalbe, trabéculo y espolón.	Cierre imposible.
4	Línea de Schwalbe, trabéculo, espolón y esclera.	Cierre imposible.

TABLA 2: Clasificación de Shaffer-Etienne. Tomado de: Castañeda- Díez R, Mayorquin- Ruíz M, Jiménez-Román J. Glaucoma de ángulo cerrado: perspectiva actual. Rev Mex Oftalmol. 2007; 81(5):272-282

En la gonioscopia *indirecta* (más usada en nuestro medio), las lentes más utilizadas son las de Goldmann (de tres espejos) y la de Posner- Zeiss (de cuatro espejos), cuyos espejos especiales angulados permiten una exploración estereoscópica, ya que el ángulo de la cámara anterior no es accesible a observación directa ^(11, 15,79, 81).

Requiere aplicar anestesia local al paciente, y que se sitúe sentado frente a la lámpara de hendidura, colocándose la goniolente en el ojo a explorar. Necesita también la aplicación de colirio midriático y un medio viscoso intermedio sobre el que colocar la lente en la córnea. Los giros realizados con la lente-espejo, permiten examinar el ángulo en 360° ^(11, 79, 81)

La goniolente de Koeppe es utilizada para el estudio *directo*. Requiere una fuente especial de iluminación y un microscopio binocular manual adicional. Se utiliza con el paciente en decúbito supino y se puede emplear en el consultorio o el quirófano (para diagnóstico o cirugía). Es menos utilizada en la práctica

clínica de nuestro medio ^(15, 79). Otras lentes usadas en el estudio directo son las de Swan- Jacob, Workshop, Barkan y Thorpe.

La lente ideal para realizar una gonioscopía de indentación es una lente de cuatro espejos con una cara anterior plana y una cara posterior con un radio de curvatura de 7.7 mm, que permite el contacto con la córnea sin utilizar solución viscosa ⁽⁸¹⁾.

f. Estudio funcional.

i. Evaluación del campo visual :

Dentro del estudio funcional del glaucoma, el nivel de afectación del campo visual se evalúa a partir de la campimetría. Se recomienda la campimetría automatizada como técnica para la evaluación del campo visual (nivel de evidencia A). Cuando ésta no puede realizarse, la alternativa aceptada es una prueba manual estática y cinética (nivel de evidencia A) ⁽⁷⁷⁾.

Es útil tanto para confirmar el diagnóstico y estratificar el daño, como para el seguimiento. Existen diferentes herramientas que permiten el análisis del campo visual, como son el *perímetro automático* o analizador del campo visual de Humphrey (HVFA), Octopus o Henson; el *analizador de campo de Friedman*, el *perímetro de Goldmann* o el *cribado tangencial* ^(2, 16, 82).

El más usado en nuestro ámbito es el HVFA. Se considera el “gold standard” en campimetría debido a sus cualidades ^(63, 83). Es un método computerizado, versátil y fiable, con capacidad de almacenamiento, mayor sensibilidad y facilidad de operación ^(2,15, 83).

Entre los programas de análisis que ofrece, el más completo y utilizado es el test 24-2 SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm) de umbral completo. Requiere corrección del defecto refractivo que presente el paciente para su correcta realización. Otros test de campo son el Henson, Dicon u Octopus ^(63, 68, 77, 83).

La prueba consiste en someter al paciente monocularmente a un test de sensibilidad a estímulos luminosos blancos sobre fondo blanco, de diferentes intensidades, frecuencias y localizaciones en la amplitud del campo visual ^(34, 77, 83). Se cuantifica la extensión e intensidad del daño en función de la respuesta mecánica del paciente (objetivada por pulsaciones mecánicas manuales que el paciente efectúa por cada estímulo luminoso emitido) a los diferentes umbrales luminosos emitidos, medidos en decibelios ^(34, 77, 83).

Los datos resultantes se comparan con la desviación media para cada punto explorado y para las características de cada paciente recogidas previamente (edad, sexo y antecedentes). El programa genera una representación gráfica de la sensibilidad de cada punto en una escala de grises y numérica ^(34, 77, 83).

Con esta técnica, los defectos en el campo no son detectables hasta que no exista al menos un 40% de pérdida de células ganglionares. Los cambios más tempranos son detectables utilizando otros medios como la *perimetría de azul sobre amarillo* o *perimetría automática de longitud de onda corta (SWAP)* ^(2, 15, 77, 83).

Los defectos campimétricos que se objetivan en el glaucoma (el patrón de pérdida, la naturaleza de su progresión y la correlación con los cambios en la papila) son característicos, pero no patognomónicos ⁽²⁾. Para que un daño objetivado se considere sugestivo de glaucoma, debe ser reproducible y presentarse en un contexto de concordancia clínica con glaucoma ⁽¹⁵⁾.

Según la fase de evolución del glaucoma se objetivara:

- FASES INICIALES:

Los más precoces son los escotomas sobre o bajo la mancha ciega, con tendencia a unificarse ^(2,15).

- PROGRESIÓN:

Posteriormente aparecen el escalón nasal y defectos paracentrales aislados ^(2,15).

- FASES AVANZADAS:

A medida que el daño progresa, las lesiones tienden a fusionarse de manera que en estadios avanzados aparece el llamado *escotoma arqueado*

de Bjerrum, denominado así por objetivarse como un defecto campimétrico que nace en la mancha ciega siguiendo el haz de fibras de Bjerrum y se extiende en sentido nasal respetando la línea media horizontal ⁽⁸³⁾.

Se debe a que este haz de fibras nerviosas, que supone un tercio de los axones de la retina, nunca atraviesa la línea media horizontal en su disposición fisiológica en la retina ⁽⁸³⁾. Áreas focales de pérdidas más pronunciadas a este nivel se denominan *escotoma de Seidel* ^(2,15)

- ESTADÍOS FINALES:

Se verán afectados el campo periférico temporal y el central entre 5-10°.

El campo visual se reduce a la visión macular, dando la llamada visión en *túnel o cañón de escopeta*, de manera que la evaluación de la agudeza visual central en estos pacientes no es un parámetro fiable.

En fases terminales, el campo se limita a un resquicio temporal, de manera que el paciente sólo verá lo que se sitúe frente a él, pero desplazado al sector temporal ^(2, 15).

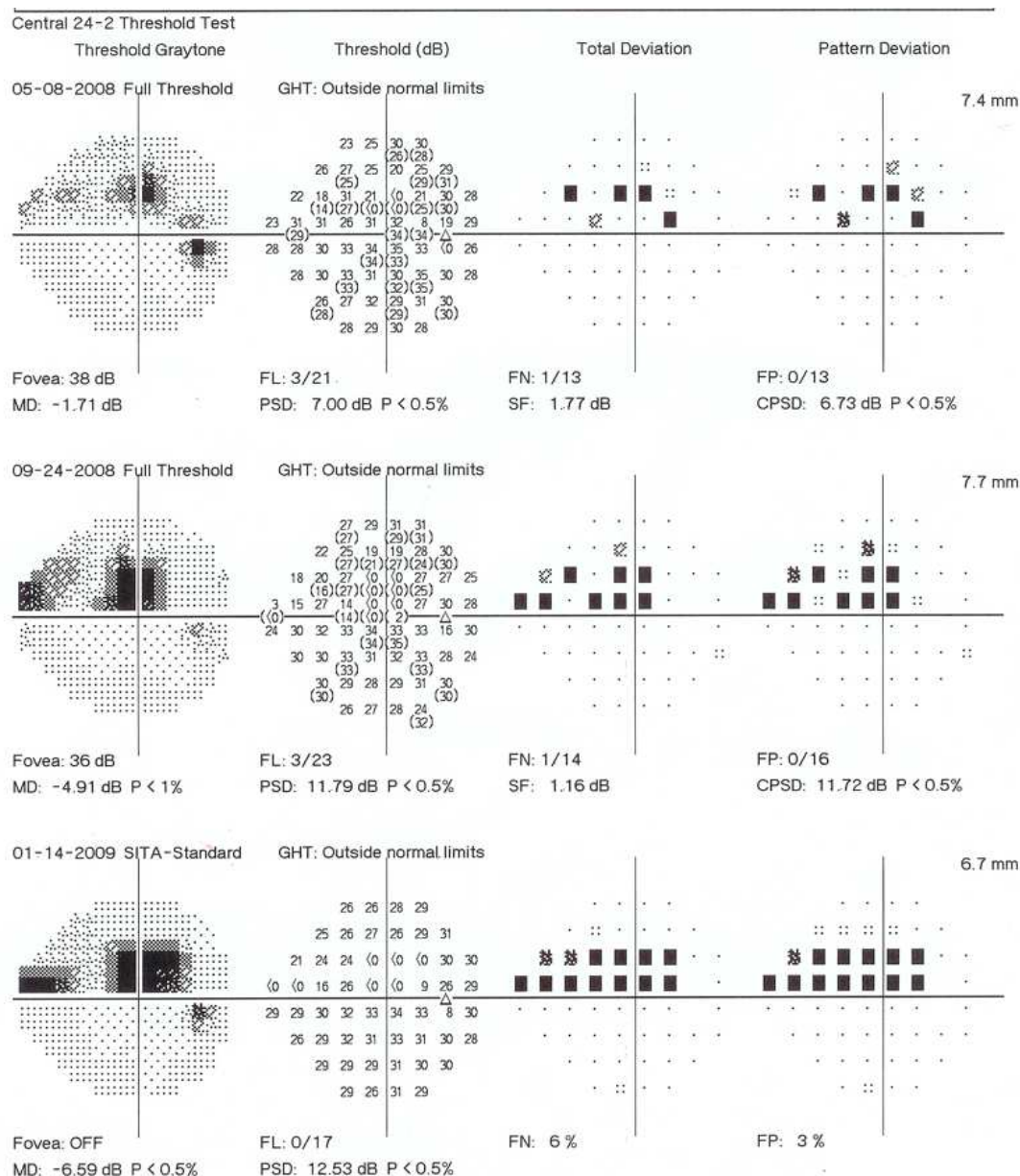


FIGURA 16: Progresión del defecto campimétrico en el glaucoma. Tomado de: Gupta N, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S et al. Guías del consejo internacional de oftalmología (ICO) para el glaucoma. San Francisco (California). International Council Of Ophthalmology. Disponible en http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/glaucoma.html

g. Otras técnicas actuales:

Las técnicas computerizadas de estudio papilar y de CFNR ofrecen la ventaja de permitir objetivar hallazgos sugestivos de glaucoma mucho antes de que los

daños funcionales aparezcan ⁽¹⁶⁾. Se recomienda almacenar las imágenes de la papila en algún modo de registro gráfico especialmente de cara al seguimiento de su progresión ^(16, 68).

Actualmente se dispone de tres herramientas que permiten tanto la evaluación inicial como el seguimiento de las características papilares, la excavación y la CFNR cuyo uso está ampliamente extendido: la tomografía de coherencia Óptica (OCT), láser confocal de barrido (HRT-II) y polarimetría láser (GDx).

En un estudio descriptivo y transversal realizado por Pueyo y colaboradores, incluyendo a 427 pacientes, estas tres técnicas fueron estudiadas y comparadas con el fin de evaluar su capacidad diagnóstica ⁽⁸⁴⁾.

Los investigadores concluyen que los parámetros que proporcionan mayor rentabilidad diagnóstica a partir de estas herramientas son la función discriminante FSM del HRT-II, el espesor medio de la CFNR del OCT y el Nerve Fiber Indicator (NFI) en el caso del GDx, sin detectarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos ⁽⁸⁴⁾.

El HRT-II, el OCT y el GDx proporcionan parámetros morfométricos de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la cabeza del nervio óptico con una elevada capacidad discriminativa en el glaucoma ⁽⁸⁴⁾.

i. Láser confocal de barrido: Tomografía retinal de Heidelberg:

La Tomografía retiniana de Heidelberg (Heidelberg Retina Tomography (HRT) consiste en un tomógrafo confocal de escaneo láser que permite obtener imágenes tridimensionales de la anatomía de la papila y tejidos colindantes. Detecta además progresiones en los cambios de la superficie topográfica ^(9, 68, 66, 85).

El principio de la imagen confocal se basa en la utilización de diafragmas conjugados. Realiza tres series de barridos de 32 cortes tomográficos equidistantes, a partir de los que el programa informático realiza una reconstrucción tridimensional de las estructuras, obteniéndose una imagen con valor topográfico ^(9, 66).

Existen varios tipos de HRT potenciados y mejorados a los largo del tiempo: el HRT- I o clásico, el HRT-II y HRT III ^(9, 66).

Permite usar tres métodos diferentes para clasificar la papila en su examen inicial: el Moorfields Regression Analysis (MRA), la escala de probabilidad de glaucoma (Glaucoma Probability Score, GPS) o fórmulas de discriminación lineal ^(66, 68, 85).

El MRA es un análisis de regresión incluido en el software del HRT permite calcular la probabilidad de glaucoma en función de los parámetros papilares analizados, comparando los valores del área de anillo neuroretiniano de un paciente con los valores de normalidad incluidos en la base normativa, corregida para la edad y tamaño papilar. Clasifica la papila estudiada en normal, patológica o sospechosa al compararla con los parámetros de normalidad incluidos en su sistema operativo ^(9, 66, 68, 85).

El GPS proporciona un valor de probabilidad de que una papila se ajuste a un modelo de glaucoma en función de su morfología papilar y de la retina peripapilar. La principal ventaja del GPS respecto al MRA es que este indicador no necesita el trazado de una línea de contorno ^(66, 68, 85).

Para el análisis de la progresión, el software ofrece un mapa de la superficie comparando con los datos basales (Topographic Change Analysis, TAC) ⁽⁶⁸⁾

ii. Tomografía de coherencia óptica:

Es una herramienta de gran precisión que permite la obtención de imágenes de cortes transversales de la retina de forma rápida, con alta resolución y buena calidad y reproducibilidad ^(66, 8, 86).

Es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la progresión del GAA. En el análisis de la progresión de las lesiones, evalúa los cambios a nivel de la papila, peripapilar, mácula, CFNR y los complejos de células ganglionares (9, 68, 86).

Se basa en el principio de interferometría de baja coherencia y su fundamento físico son las propiedades de la luz y coherencia de las ondas al atravesar los diferentes medios del globo ocular. A partir de pulsos luminosos cortos de luz infrarroja de muy baja coherencia, emitidos por un diodo, obtiene información de las estructuras oculares de manera no invasiva (66, 84, 86).

Existen varios tipos y formatos de OCT: OCT- SD Cirrus (OCT de dominio de espectro), OCT conbinada, OCT- TD (de dominio –tiempo), OCT– RT Vue, con angiografía láser, OCT Spectralis... El formato el más usado es una exploración circular de 3.4 mm de diámetro que se centra en la cabeza del nervio óptico para medir el grosor de la CFBNR peripapilar. Realiza un barrido de 360° partiendo de la retina temporal. Permite comparar los resultados del paciente con una base de datos normalizada (85, 86).

Una variante mejorada de la OCT es la OCT de muy alta resolución, que además permite una visualización intrarretiniana in vivo (86).

En el análisis estructural que permite la OCT destaca:

- **En la topografía del nervio óptico** aporta datos sobre el tamaño del disco óptico, del anillo neuroretiniano y de la excavación.
- **En el grosor de la CFNR** ofrece datos cuantitativos de la CFNR peripapilar que incluyen el estudio del espesor medio global y de los cuadrantes retinianos superior, nasal, inferior y temporal.
- **En el grosor retiniano de la región macular** que se correlaciona con los parámetros del campo visual ⁽⁸⁵⁾.

iii. Escáner de polarimetría láser :

Conocida también como Scanning laser polarimetry (GDx). Permite medir el espesor de la CFNR y la papila y obtener imágenes de la retina, detectando daños estructurales hasta 6 años antes de que los daños funcionales aparezcan ^(9,66, 85, 87). Obtiene imágenes de:

- Imagen de fondo.
- Mapa de espesor.
- Mapa de desviación patrón: localización y magnitud de los defectos de la CFNR sobre el mapa completo de espesor.
- Mapa TSNIT (Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal): Muestra los valores del espesor de la CFNR a lo largo de la papila en sus diferentes sectores según la regla ISNT ⁽⁶⁶⁾.

Se fundamenta en las propiedades polarizantes de los microtúbulos contenidos en los axones que conforman la CFNR. Mide el grosor de la CFNR utilizando una iluminación láser de luz polarizada con una longitud de onda de 780 nm ^(85, 87).

El haz emitido atraviesa la CFNR y se refleja en las capas más inferiores, de manera que al ser devuelto con birrefringencia y modificaciones en el estado de polarización, de nuevo atraviesa la CFNR y se divide en dos haces que viajan a diferente velocidad. Este retardo se relaciona directamente con el espesor de CFNR ^(9,87).

Es una herramienta fácil de usar, rápida, reproducible y precisa que permite un diagnóstico bilateral sin requerir dilatación pupilar. Los resultados se interpretan a partir de tablas de referencia sencillas. Permite tanto el diagnóstico como el seguimiento ⁽⁸⁷⁾.

Debido a que estructuras como la córnea y el cristalino tienen cierta capacidad de polarización de la luz, los modelos más recientes de GDx incorporan una compensación del retraso que éstos producen y que puede falsear los resultados de retraso que se obtengan de estructuras intraoculares. Existen varios tipos de analizadores de fibras en función del mecanismo de compensación que utilicen ^(9, 85):

- Analizador de CFNR con compensación fija: modelos iniciales, se denomina GDx FCC.
- Analizador de CFNR con compensación variable: incorpora una compensación de aplicación individualizada a cada paciente. Se conoce como GDx VCC.
- Analizador de CFNR con compensación corneal mejorada: GDx ECC. Minimiza los artefactos que produce la polarización de la iluminación láser de algunas estructuras oculares ^(68, 85).

iv. Dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ONhE (Optic Nerve Hemoglobin):

Una herramienta más novedosa para el estudio papilar es el dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna ONhE. Se trata de una herramienta que permite localiza de forma automática la papila en una retinografía, ampliándola y delimitándola en sus bordes. Establece además los ejes vertical y horizontal de la papila, su orientación y su tamaño ⁽⁸⁸⁾.

Una vez realizados estos cálculos descriptivos papilares y dados por válidos, el dispositivo genera automáticamente los resultados de diferentes análisis de la hemoglobina (Hb), entre ellos la pendiente de concentraciones de Hb en el meridiano vertical papilar. El valor de E/P se calcula por una estimación de las concentraciones de Hb de las regiones papilares del eje vertical, basándose en que en condiciones normales, la Hb disminuye desde la periferia hacia el centro

La pendiente de Hb ha demostrado estar correlacionada con el cociente vertical E/P medido con OCT y la valorada por un experto en glaucoma ⁽⁸⁸⁾.

8. DIAGNÓSTICO PRECOZ:

a. Importancia y relevancia.

La OMS afirma que el 80% de las causas de discapacidad visual a nivel mundial se pueden evitar o curar ⁽⁸⁹⁾.

El diagnóstico precoz del glaucoma consistiría en identificar a los enfermos en la fase más incipiente, antes de que aparezcan las alteraciones típicas del daño glaucomatoso en el nervio óptico y de que se produzca la pérdida del campo visual ⁽⁹⁰⁾.

Existe controversia sobre la utilidad, aplicabilidad y rentabilidad del cribado en población general del GAA así como sobre el método más efectivo a utilizar ^(59, 64, 77, 91, 92).

Según Honrubia y García, tras su revisión de la literatura sobre el diagnóstico precoz del glaucoma, no ha sido hasta finales del siglo XX y comienzos de XXI cuando se ha comenzado a tomar conciencia de la importancia del diagnóstico precoz del glaucoma y realizado avances en el mismo ⁽⁹⁰⁾.

Actualmente se acepta que el diagnóstico y tratamiento precoz del glaucoma retrasa la evolución hacia problemas más importantes de visión, mejorando el pronóstico final de estos pacientes ⁽²¹⁾.

La importancia de considerar el diagnóstico precoz del GAA es doble: los pacientes con GAA permanecen asintomáticos hasta estadios avanzados del proceso, dando lugar a una morbilidad significativa, y sólo un diagnóstico precoz permite iniciar un tratamiento adecuado que frene la evolución del proceso y prevenga la progresión de la pérdida del campo visual, ya que una vez establecida ésta, es irreversible ^(64, 93, 93).

La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) destaca la importancia del diagnóstico precoz del glaucoma por ser una de las principales causas de ceguera a nivel mundial y que solo el 50% de los pacientes con glaucoma son diagnosticados ⁽⁹³⁾

Hattenhauer y colaboradores realizaron uno de los primeros estudios sobre la importancia del diagnóstico precoz del glaucoma y la prevención del daño ocular. Diseñaron un estudio retrospectivo y descriptivo de seguimiento de pacientes pertenecientes a la base de datos del Rochester Epidemiology Project (REP) de la Clínica Mayo y el Olmsted Medical Center durante 15 años. Comprobaron que el riesgo de desarrollar ceguera asociada al GAA, independientemente del tratamiento, era elevado, especialmente en aquellos pacientes con evidencias de daño papilar y defectos del campo visual en el momento del diagnóstico ⁽⁹⁴⁾.

El objetivo del diagnóstico precoz del GAA según las indicaciones de la AAO incluye tanto preservar el campo visual como mantener la calidad de vida ⁽⁶⁴⁾.

En su enfoque internacional para disminuir la morbilidad asociada a la discapacidad visual, la OMS coordina trabajos a nivel mundial para la identificación de servicios y políticas contra el glaucoma, entre otras patologías oculares ⁽⁸⁹⁾.

Actualmente en nuestro país no existen estrategias definidas de cribado de GAA. En su informe anual sobre la ceguera en España, la fundación Retina + y el equipo de Ciencias de la Salud de Ernst & Young no reconocen ninguna estrategia de cribado de GAA a nivel nacional en la actualidad. A nivel autonómico, sí existen diferentes estrategias para el cribado de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y DM ⁽²⁴⁾.

b. Indicaciones de diagnóstico precoz:

Según la guía de manejo del GAA de la AAO, el cribado del glaucoma en la población general no sería un procedimiento rentable, de manera que la realización de un screening solo sería costo-efectivo si se realizara en una población con alto riesgo de glaucoma (ancianos, con antecedentes familiares de GAA, afroamericanos e hispanos según la AAO) ^(64, 91). Mejoras en las tecnologías de diagnóstico precoz permitirían ampliar la población indicada para screening ^(64, 91).

Para la AAO, el screening del GAA podría incluirse en los programas de diagnóstico precoz de enfermedad ocular ^(64, 91).

La guía clínica para el tratamiento farmacológico del glaucoma de Chile indica que hasta el momento no hay acuerdo sobre un determinado screening poblacional coste-efectivo para el glaucoma, recomendando que dada la evidencia hasta el momento, el diagnóstico del glaucoma se limite al realizado por el médico oftalmólogo a través de un examen completo especializado ⁽⁹²⁾.

El Preventive Services Task Force de EEUU (USPSTF) concluye en su última revisión que no hay suficiente evidencia científica para determinar los beneficios o perjuicios potenciales de un screening del GAA en adultos sin signos o síntomas de glaucoma, u otros problemas de visión, aunque ante esta ausencia, sí sugiere a pacientes de alto riesgo, especialmente afroamericanos y adultos ancianos, consultar con sus médicos de atención primaria o especialistas para un diagnóstico precoz ⁽⁹⁵⁾.

Respecto al diagnóstico precoz del GAA, la USPSTF concluye que ^(95, 96):

- No existe recomendación para el cribado del glaucoma en adultos sin síntomas que hayan sido valorados en atención primaria.
- Los factores de riesgo más importantes para el glaucoma son la PIO elevada, edad avanzada, historia familiar de glaucoma, y raza afroamericana.
- Como herramientas concluyentes de diagnóstico precoz para el glaucoma se requieren la combinación de varios test, que incluyan el estudio de estructuras oculares, la función del nervio óptico y el nivel de

PIO. Otros test disponibles en atención primaria no han demostrado precisión para la detección del glaucoma.

- El objetivo fisiológico inmediato del tratamiento del GAA es la reducción de la PIO, que además permite monitorizar el seguimiento de la respuesta al tratamiento. El tratamiento puede incluir medidas farmacológicas, laserterapia y cirugía. Estos tratamientos también presentan riesgos potenciales y su efectividad en reducir la percepción de discapacidad en relación a la pérdida de función visual es incierta.
- La evidencia en la precisión de los test de diagnóstico precoz, especialmente en el contexto de atención primaria, y el beneficio del screening o el tratamiento para retrasar o prevenir la discapacidad visual o mejorar la calidad de vida es inadecuado. Por tanto, la certeza global de la evidencia es baja y la USPSTF no puede determinar el balance de los beneficios o perjuicios del screening en adultos asintomáticos ⁽⁹⁶⁾.

Otras guías nacionales del manejo del GAA reconocen como buena práctica clínica enfocar los recursos de detección precoz del glaucoma a población con factores de riesgo, con el objetivo de realizar un diagnóstico oportuno y minimizar el riesgo de ceguera ⁽⁷⁷⁾.

c. Herramientas de diagnóstico precoz :

Múltiples estudios de los últimos años indican que el daño estructural precede al funcional en el glaucoma ^(9, 13, 59, 63-66, 85,87, 92)

Las recomendaciones en el diagnóstico precoz del GAA apoyan la utilización de varios métodos combinados, que examinen tanto la anatomía ocular y la función visual ^(90, 91, 93, 95, 96).

En 2012, la USPSTF realizó un amplio estudio sobre la evidencia existente en cuanto a la seguridad y efectividad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico precoz de GAA a partir de revisiones sistemáticas en MEDLINE (National Library of Medicine journal citation database) y CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) ⁽⁹³⁾.

Se compararon los diferentes métodos de diagnóstico de GAA usados de forma aislada o combinados, entre programas de diagnóstico (no de screening, como consultas habituales, hallazgos de casos...) y programas de cribado del GAA. Los métodos de cribado fueron también comparados con las medidas consideradas como herramientas de referencia en el diagnóstico del GAA, aunque no existe un consenso definido al respecto. Se calculó la sensibilidad y especificidad para cada prueba ⁽⁹³⁾.

Las herramientas usadas en el diagnóstico precoz encontrados en la bibliografía revisada fueron:

- o Para evaluar las estructuras oculares:
 - Tomografía retinal de Heidelberg (láser confocal de barrido):

No es una herramienta transportable, su manejo requiere personal cualificado en el manejo del software y hardware, incluyendo las destrezas para capturas de imagen adecuadas.

Tres de los estudios revisados la indicaron como una herramienta diagnóstica de interés, con una sensibilidad acumulada del 86% (CI 55-97) y especificidad acumulada del 89% (66-98) ^(90, 93).

- Oftalmoscopia:

Valorada por la medida del E/P, presentó una sensibilidad acumulada del 60% (IC 34-82) y especificidad acumulada del 94% (IC 76-99) y una ODDS ratio de 25.7 (IC 5.79-109.50) ^(14, 93).

- Tomografía de coherencia óptica:

Posee algunas versiones transportables. Necesita conexión a una computadora para el análisis de la imagen. Requiere personal entrenado en su manejo.

Su precisión como herramienta fue valorada en 47 de los estudios, con una sensibilidad acumulada de entre el 24-96%, lo que sugiere gran heterogeneidad entre los estudios ^(90, 93).

- Fotografía del disco óptico (estereografía):

Las cámaras funduscópicas actuales disponen de objetivos con lentes esféricas alineadas con cámaras digitales. Su sistema óptico proyecta sobre la papila a través de la pupila dilatada.

Existen dos métodos de estereofotografía: simultánea y secuencial, que permiten tomar imágenes papilares únicas o pareadas. La estereografía simultánea posee mayor reproductibilidad que la secuencial.

Las fotografías en estéreo mejoran las habilidades del observador de evaluación del nervio óptico. Actualmente se utiliza tecnología digital para las capturas de imagen que junto a la computerización de los sistemas y mejora en las herramientas ópticas, permite que las habilidades requeridas para obtener una imagen papilar de calidad sean menores hasta el punto de que algunos equipos de telemedicina no requieren operadores especialmente entrenados.

Existen varias aplicaciones informáticas para la captura de las imágenes. La más usada en nuestro medio es la *EyeCap*.

Aporta menos información cuantitativa que la OCT o el HRT, y requiere entrenamiento y habilidades del observador para su evaluación.

Los 6 estudios revisados sobre estereografía presentaron una sensibilidad entre el 65-77% y especificidad del 59-98%. Los estudios que utilizaron la escala DLS para la descripción papilar presentaron mayor efectividad para la discriminación entre sanos y enfermos ^(14, 93).

- Fotografía de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer photography):

Es una técnica de fotografía especializada, usando una luz verde para la captura de imágenes de la CFNR. Permite detectar defectos difusos y comparar imágenes. Suele ser dificultosa en su realización e incómoda para el paciente. Requiere equipo especializado y entrenamiento fotográfico. No suele usarse en la práctica clínica debido además a su interpretación dificultosa.

La Odds ratio acumulada de los estudios revisados fue de 23,1 (IC al 95% de 4.41- 123.50) y sensibilidad y especificidad acumulada del 75 y 88% respectivamente ^(90, 93)

- Escáner de polarimetría láser (GDx):

Necesita entrenamiento especializado para su manejo.

Se encontraron 27 estudios de investigación sobre el GDx, ocho de ellos lo utilizaron para el diagnóstico precoz del glaucoma. La sensibilidad objetivada en los diferente estudios fue de entre 29.8- 81.63%, y la especificidad más baja reportada para IC al 80,90 y 95% fue de 66.36% ⁽⁹³⁾.

o Para evaluar la función visual:

- Perimetría de duplicación de frecuencia (Frequency doubling technology, FDT):

Es una herramienta de perimetría que analiza estímulos visuales alternativos para evaluar el campo visual. Es transportable y puede aplicarse como herramienta de screening en 45- 90 segundos. Su versión más actual es el HVFA. Requiere también entrenamiento para su utilización y es menos sensible que la perimetría convencional.

Los estudios revisados mostraron una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico (92 y 94% respectivamente).

- Tonometría de aplanamiento de Goldmann:

Requiere un biomicroscopio sobre el que montar el dispositivo, lo que lo hace no portátil. Necesita previamente un análisis corneal evitar falseamientos de los valores de PIO y entrenamiento técnico del personal que lo utilice.

La sensibilidad y especificidad de los estudios revisados fue muy heterogénea (10-90 y 81-99% respectivamente) ⁽⁹³⁾..

- Tonometría sin contacto: o tonometría air- puff:

Mide el valor de PIO por el tiempo necesario de insuflación del chorro de aire para conseguir aplanar la córnea. No necesita anestesia local, el entrenamiento para su uso es sencillo y puede transportarse ⁽⁹³⁾..

La revisión de estudios al respecto mostró gran heterogeneidad, de manera que usando el criterio diagnóstico de $PIO > 21$ mmHg mostró elevada sensibilidad y especificidad (92%) mientras que otros autores reportan una sensibilidad del 22.1% como herramienta diagnóstica al utilizarse como medida aislada y combinada con otras herramientas diagnósticas ⁽⁹³⁾..

- Perimetría estándar automatizada (SAP: Standard automated perimetry):

Permite analizar el campo visual de cada ojo de forma sistemática presentando estímulos luminosos que varían de intensidad y localización. Los instrumentos actuales para esta técnica son el HFA, el Octopus y el SWAP. Son todos instrumentos automatizados que requieren entrenamiento para su uso. Presenta un alto componente subjetivo por parte del paciente ⁽⁹³⁾.

Para el SAP, la sensibilidad y especificidad de los estudios revisados fue.....
(93).

Otra técnica utilizada para el diagnóstico funcional en fases iniciales, no incluida en la revisión de la USPSTF, son el potencial evocado visual topográficos (PEV) y la electroretinografía (ERG) ^(59, 90, 97).

El ERG es una técnicas electrofisiológica que detecta alteraciones funcionales en la retina y nervio óptico. A partir de respuestas bioeléctricas, estudia de la integridad de las células ganglionares ^(59, 90, 97, 98).

El PEV recoge la actividad bioeléctrica del córtex visual primario producida tras una estimulación visual, transmitida a través de las células ganglionares. Detecta la disminución de amplitud y la latencia de las estimulaciones. En el glaucoma, la latencia estará aumentada ^(59, 90, 97).

A pesar de las herramientas tecnológicas disponibles, no se encontró suficiente evidencia para establecer un test o combinaciones de tests adecuados par a su uso en el cribado del GAA en población general, persistiendo barreras como la falta de un estrategia diagnóstica de referencia para el GAA o la heterogeneidad en el diseño y el desarrollo de los diferentes estudios al respecto ⁽⁹³⁾.

d. Coste efectividad del diagnóstico precoz:

Existe controversia sobre la efectividad y rentabilidad de las estrategias de cribado del glaucoma ^(64, 77).

En 2007, Burr y colaboradores realizaron un estudio sobre el coste-efectividad de programas de diagnóstico precoz para GAA en UK.

Según Burr, una estrategia de diagnóstico precoz de GAA ideal debería ser segura, fácil de aplicar e interpretar, transportable, rápida de realizar, con buena aceptabilidad por los pacientes, y suficientemente válida para distinguir entre pacientes con y sin GAA ⁽⁹⁹⁾.

Los objetivos de su estudio fueron: determinar si el cribado del GAA cumplía los criterios del Comité Nacional de cribado de UK, desarrollar un modelo comparando estrategias de cribado con los casos encontrados, estimar los parámetros a través de revisiones sistemáticas, realizar un modelo de estimación del coste-beneficio e identificar áreas de futuras investigaciones ⁽⁹⁹⁾.

Para ello se compararon dos estrategias de cribado alternativas con la situación común de diagnóstico oportunista de GAA. El diagnóstico oportunista consistió en un solo test ocular realizado por optometristas. Los pacientes con test positivos para GAA, fueron derivados a segundo nivel (oftalmólogos) ⁽⁹⁹⁾.

Las estrategias de cribado desarrolladas fueron planteadas en un encuentro con la Sociedad Europea de Glaucoma en 2005, una reunión con pacientes representantes de la Asociación internacional del Glaucoma en 2005 y una tercera con un grupo de consultores de cribado de GAA del National Safety Council (NSC) en UK en 2005 ⁽⁹⁹⁾.

La primera estrategia planteada fue realizada por optometristas con un entrenamiento adicional acreditado por especialistas. La exploración completa incluía medición de PIO, examen del nervio óptico y del campo visual usando equipamiento disponible en la práctica optometrista habitual. Los pacientes con GAA o alta sospecha de GAA fueron derivados a oftalmología para un diagnóstico definitivo ⁽⁹⁹⁾.

En la segunda estrategia el cribado fue realizado en atención primaria por medida de PIO por tonometría de aplanación y un único test de cribado realizada a los pacientes con PIO < de 26 mmHg por un técnico o enfermero /a entrenado.

Para el estudio económico se utilizó el modelo de Márkov, que permite representar la secuencia lógica y temporal de eventos siguiendo la implementación de estrategias de cribado alternativas y realizar los estudios de coste-efectividad representando la historia natural de la enfermedad.

Encontraron que:

- El mayor determinante del coste-efectividad fue la prevalencia. Para un enfoque coste- efectivo, la prevalencia del GAA en mayores de 40 años debería situarse en torno al 3-4% con intervalos de cribado de 10 años.
- Los cribados generales a cualquier edad no son costo-efectivos.
- El cribado en grupos de alta prevalencia (considerados como tal los pacientes de raza negra y con antecedentes familiares de GAA) podría ser útil aunque solo cubriría al 6 % de la población. La consideración de otros grupos de riesgo (pacientes miopes, diabéticos), lo ampliaría hasta un 37% de la población general, aunque la prevalencia sería tan baja, que el coste–efectividad decaería en gran manera.
- Los resultados de coste- efectividad de un programa de cribado del GAA resultaron altamente sensibles a la perspectiva del costo. Se estimó el costo de la discapacidad visual en £669. Siendo el costo social anual de £8800, el cribado de GAAA sería costo-efectivo para una cohorte de 40 años de edad, con una prevalencia de GAA de un 1% asumiendo una voluntad de pago de £30,000 por calidad ajustada por año de vida.
- El estudio de coste–efectividad no presentó adecuada sensibilidad para a la precisión de los test dentro de los rangos observados. Se requeriría un test de alta especificidad para reducir el número de falsos positivos.
- Los hallazgos de que un cribado poblacional de GAA no resultaron costo- efectivo, basados en un modelo económico cuyos parámetros estimados se consideraron inciertos.
- La detección del GAA podría mejorar aumentando la atención en el examen ocular y mejorando el rendimiento de los actuales test bien

mejorando su práctica o añadiendo una herramientas tecnológicas en la primera valoración (opción más costo efectiva) ⁽⁹⁹⁾.

Wittenborn y Rein realizaron en 2011 un estudio sobre coste- efectividad del glaucoma. Compararon dos poblaciones con alta prevalencia de glaucoma, procedente de Ghana y de Barbados, con características y predisposición genética similares.

El objetivo fue proveer información para el desarrollo de políticas de control de ceguera en países desarrollado. Se incluyeron datos de impacto visual, utilidad, discapacidad, coste médico y productividad perdida según el tratamiento utilizado. Los datos de un modelo de visión obtenidos previamente de la población de Ghana, fueron modificados mediante un modelo de análisis de simulación de la progresión de la incidencia y resultados económicos de glaucoma para Barbados. ⁽¹⁰⁰⁾.

Según sus resultados, una actuación inmediata en la incidencia comparada con los resultados de “no tratamiento” suponía un coste diario de 7738 \$ al día para las recomendaciones de cuidados de las guías clínicas y 1528 \$ para terapia con láser. Concluyeron que la carga social de glaucoma es mayor en países desarrollados debido al incremento de la esperanza de vida, un perfil de población más envejecida y un aumento del producto interior bruto. La

disminución de tasas de mortalidad y el aumento de renta per cápita aumenta el coste- efectividad relativos del cribado y tratamiento de intervenciones orientadas a mitigar la carga asociada al glaucoma ⁽¹⁰⁰⁾.

Para analizar la estrategia más costo-efectiva en el cribado del GAA y la hipertensión ocular para oftalmólogos, Peeters y colaboradores llevaron a cabo un estudio utilizando el modelo de simulación de Márkov de coste- efectividad. Se proponía la búsqueda de casos desde la consulta de oftalmología como alternativa al cribado poblacional, presuponiéndole menor costo y mayor efectividad, ya que se limita el grupo a estudio a una población con mayor cantidad de factores de riesgo, se dispone de herramientas diagnósticas especializadas y permite un seguimiento e inicio de tratamiento directos en los casos positivos . Aunque prácticas similares se llevan a cabo de forma rutinaria en consultas de oftalmología, se desconocía su coste-efectividad ⁽¹⁰¹⁾.

Se analizaron y compararon 3 estrategias diferentes. La población simulada fue una cohorte de 1000 pacientes de al menos 40 años en seguimiento por oftalmología. En todos los casos se realizó oftalmoscopia. La medición de PIO diferenció los 3 grupos: medición a todos los pacientes (estrategia 1), medición solo a los de alto riesgo (estrategia 2) o no medición de PIO (estrategia 3). La estrategias 1 y 2 resultaron más costosas que la 3 ⁽¹⁰¹⁾.

Se concluyó que la estrategia más costosa (estrategia 1: oftalmoscopia y medición de PIO a todos los pacientes) es la preferible en relación a la

prevención de la ceguera. Resultó la más costosa, pero la que más ceguera prevenía. La estrategia 1 en comparación con la 3 suponía un incremento del costo de 7778 € para prevenir que una persona llegara a la ceguera, y 1707 € por año de visión salvado, sin incluir los gastos extras derivados de la ceguera. El costo fue mayor al comparar las estrategias 2 y 3. Cuando el costo, incluyendo los gastos derivados a la asistencia de la ceguera, supera esta cifra, por paciente y por año (situación que resulta más común), la estrategia tipo 1 resulta costo efectiva (ahorro de costos). Se concluyó que la estrategia más compleja realizada de forma rutinaria era la más costo-efectiva para prevenir la ceguera asociada al glaucoma ⁽¹⁰¹⁾.

e. Papel de la atención primaria

El papel de la atención primaria en el cribado del glaucoma sigue siendo tema de debate para muchos autores.

Hatt S.R y colaboradores realizaron una amplia revisión bibliográfica publicada en The Cochrane Collaboration, sobre el cribado de la prevención del daño en el nervio óptico debido al glaucoma de ángulo abierto. Según Hatt y colaboradores, hasta 2006 no existía ningún programa formal de cribado de glaucoma definido por “alto riesgo” en ningún país. ⁽¹⁰²⁾.

Tras su revisión de la bibliografía, los autores concluyeron que el manejo del glaucoma ha sufrido importantes cambios en los últimos 20 años, como evidencian la efectividad de los tratamientos emergentes. Respecto al diagnóstico precoz, se encontró evidencia para no recomendar el cribado en

población general. Se requieren mejoras en las condiciones y participación de pacientes de alto riesgo usando estrategias de detección optimizadas aunque no se encontró suficiente evidencia para determinar qué estrategia. La efectividad del cribado del GAA solo podría establecerse por ensayos clínicos aleatorios de alta calidad, que no fueron encontrados en la revisión ⁽¹⁰²⁾.

Por su parte la OMS aboga por el desarrollo de estrategias de diagnóstico precoz de glaucoma desde atención primaria. En 1999 se puso en marcha la iniciativa “*Visión 2020: el derecho a ver*”, Se trata de un programa llevada a cabo de forma conjunta por la OMS y más de 20 organismos no gubernamentales relacionados con la prevención y atención de la ceguera a nivel mundial conformando la Agencia Internacional de Prevención de la Ceguera (IAPB). Tiene como objetivo ayudar a planificar y desarrollar una capacitación sostenible para los sistemas de salud de los países que formalmente han adoptado esta estrategia, como parte de su sistema de salud nacional, sobre la base de los principios y la práctica de la Atención Primaria de salud. La iniciativa se desarrollará hasta el año 2020 y pretende eliminar las causas prevenibles y tratables de ceguera ⁽¹⁰³⁾.

Con respecto al glaucoma, la OMS reconoce que el conocimiento sobre la prevención primaria del glaucoma es limitado, pero resalta la importancia de incluirlo en el programa VISION 2020, dada la efectividad del tratamiento del glaucoma si se inicia en estadíos precoces ⁽¹⁰³⁾.

Tradicionalmente se ha propuesto la medición de la PIO en atención primaria en población general a partir de los 40 años como herramienta de cribado ^(8, 18), unida o no a la exploración de agudeza visual y valoración papilar por oftalmoscopia directa ⁽¹⁸⁾. En la práctica clínica, esta medida no es viable, ya que en la mayoría de casos no se dispone del aparataje necesario.

Recientemente se ha formulado un modelo de predicción de la progresión del daño glaucomatoso en función de los niveles de PIO asociado a los resultados de la progresión del daño en el campo visual, aunque esta estrategia no es aplicable hoy en día en atención primaria ⁽¹⁰⁴⁾.

Las actuales recomendaciones desaconsejan la realización de medida de PIO aislada de forma rutinaria por médicos de atención primaria, debido a su baja sensibilidad y especificidad, con pobre valor predictivo ^(60, 77, 105). Esto es debido a que hasta un 50% de los pacientes con GAA presentan niveles de PIO en rango de normalidad ^(60, 77).

Aunque la AAO reconoce al GAA como una patología con perfil ideal para la realización de cribado, clasifica la medición de la PIO como método no efectivo para el cribado poblacional de glaucoma. Considerando positiva una PIO mayor de 21mmHg, la tonometría tiene una sensibilidad del 47% y especificidad del 92.4% para en estudios poblacionales ⁽⁶⁴⁾.

f. Antecedentes de cribado de glaucoma en otros países.

En la bibliografía encontramos numerosas iniciativas de programas de cribado en diferentes países.

Tras la declaración de la Quebec Agency for Health Services and Technology Assessment (AETMIS) en 1995 de que no podía recomendarse un programa formal de cribado de GAA debido al alto costo y elevado grado de incertidumbre asociados, Harasymowycz y colaboradores realizaron en 2005 un estudio para evaluar la posibilidad de instituir un programa de cribado de GAA a la luz de los nuevos avances. Hasta ese momento, el cribado del GAA en Quebec se limitaba a mediciones de PIO en consultas rutinarias sin seguir un protocolo formal. Tras evaluar las nuevas tecnologías disponibles en coste efectividad y fiabilidad, concluyeron que era posible el desarrollar un programa de cribado en colaboración con diferentes especialistas, aunque no realizaron ninguna propuesta concreta ⁽¹⁰⁶⁾.

En 2012 se llevó a cabo en Beijing (Pekín, China) el estudio Beijing Eye Public Health Project, como paso inicial para el establecimiento de un programa de telemedicina para el cribado del glaucoma en ancianos dentro del sistema de salud público ⁽¹⁰⁷⁾.

Xu et al diseñaron un estudio poblacional, desarrollado en el sistema público de salud. La muestra incluyó individuos de entre 55-85 años pertenecientes a la

región rural de Greater Beijing. En una primera fase, los participantes fueron visitados, entrevistados y examinados por graduados con entrenamiento para técnicas oftalmológicas. Si la agudeza visual era menor de 0.30, el paciente era derivado a centros de atención primaria, donde se le tomaban fotografías oftalmológicas del segmento anterior y fondo de ojo. Usando la telemedicina, las imágenes eran transmitidas al centro de lectura, donde especialistas en oftalmología diagnosticaban las causas de la disminución de la AV y reenviaban los resultados a atención primaria en 24h ⁽¹⁰⁷⁾.

Tras la catarata (3.41% del total evaluado), la causa más frecuente de disminución de AV fue el glaucoma (0.29%) y la retinopatía (0.16%). Tras un análisis de regresión logística ajustado a la edad, encontraron asociación entre glaucoma y obstrucción de vena central de la retina (OR 94.8) y retinopatía miópica ⁽¹⁰⁷⁾.

A pesar de sus resultados favorables para el establecimiento de la telemedicina como una herramienta útil para el cribado de patologías que generan disminución de AV en un programa de cribado del sistema de salud pública, Xu et al expusieron que su establecimiento exigía incluir un mayor número de participantes, con el menor coste y mayor efectividad. Propusieron una ampliación posterior del estudio que incluyera refractrometría en la primera evaluación y participantes de más de 85 años ⁽¹⁰⁷⁾.

Michelson y Groh realizaron en 2001 un estudio piloto con el objetivo de aumentar la especificidad de los modelos de cribado. Propusieron un modelo

de test multimodal con 7 recursos telemédicos diferentes conectados por internet con centros de lectura de pruebas ⁽¹⁰⁸⁾.

Las siete fuentes fueron: breve historia médica, funduscopia no midriática con cámara Canon CRG-NM, tonometría sin contacto (Canon TX-10), analizador de fibras de la retina GDX, láser confocal de barrido (HRT – Heidelberg), campo visual (Octopus 1-2-3) y perimetría de duplicación de frecuencia (PDF o frequency doubling technology FDT) que se realizaron a cada paciente ⁽¹⁰⁸⁾.

Los resultados del estudio piloto fueron prometedores. Se comprobó un aumento de la sensibilidad y especificidad del cribado gracias al examen multimodal y la transmisión y lectura remota por especialistas ⁽¹⁰⁸⁾.

El Wills Eye Glaucoma Research Center desarrolló entre 2012 y 2014 el proyecto de intervención comunitaria *the Philadelphia Glaucoma Detection and Treatment Project*, con el fin de superar las barreras en educación, detección e intervención sobre el glaucoma en población de alto riesgo para glaucoma en Philadelphia. Waisbourd y colaboradores realizaron posteriormente un estudio de los resultados de los exámenes y tratamientos iniciales de este proyecto ⁽¹⁰⁹⁾.

Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados obtenidos tras los talleres de formación poblacional impartidos y los estudios oftalmológicos consistentes en historia personal y familiar, agudeza visual, paquimetría corneal, biomicroscopía con lámpara de hendidura, medición de PIO por tonometría de

aplanación de Goldmann, gonioscopia de indentación, funduscopia y campimetría automatizada (Octopus 300 visual Field Analyzer). A los pacientes con estudios positivos se les ofreció tratamiento de primera línea para control de la PIO y / o trabeculotomía selectiva como tratamiento ⁽¹⁰⁹⁾.

El 31 % de los 1649 pacientes que completaron el estudio de cribado fueron diagnosticados de “condición relacionado con glaucoma”. El 20% de ellos se identificó como sospechosos de GAA, el 9.2% pacientes con diagnóstico positivo o de sospecha de glaucoma de ángulo cerrado y un 10% fueron diagnosticados de glaucoma, incluyendo un 9% con GAA y un 1% con GAC. Un 39% de los diagnosticados fueron diagnósticos de novo. El 61% de los diagnosticados ya poseían un diagnóstico de glaucoma, aunque no tenían ningún tratamiento ni seguimiento. El 11.9% de los pacientes recibieron tratamiento médico o laserterapia ⁽¹⁰⁹⁾.

Los resultados mostraron la existencia actual de barreras para el correcto manejo del glaucoma en pacientes con alto riesgo, y la necesidad de programas de cribado, por el potencial beneficio en la prevención de la pérdida de visión que aportan. Waisbourd y colaboradores proponen el modelo del *Philadelphia Glaucoma Detection and Treatment Project* como generalizable y extrapolable a nivel nacional ⁽¹⁰⁹⁾.

g. Antecedentes de cribado de glaucoma en España.

Algunas asociaciones y clínicas concienciadas con el problema, realizan campañas de medición de PIO y revisiones oculares periódicas y gratuitas en España ⁽¹¹⁰⁾.

Todos contra el glaucoma es una campaña de corte informativo, tanto para pacientes como para familiares, iniciada en 2004 por la Sociedad Española de Oftalmología, el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y la Fundación Pfizer ⁽¹¹¹⁾

No se dispone de muchos estudios nacionales sobre el cribado del glaucoma en atención primaria.

En 2001 J.I. Jaén Díaz et al realizaron un estudio descriptivo y transversal en atención primaria para conocer la distribución de la HIO, la prevalencia de glaucoma, su relación con otras variables (edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol, antecedentes oftálmicos, y factores de riesgo como HTA, DM, dislipemia, y agudeza visual medida por optotipo) y la efectividad de la detección de glaucoma en atención primaria mediante tonometría de aplanación y oftalmoscopia directa sin dilatación ⁽⁴⁾.

A la muestra de 990 pacientes mayores de 40 años pertenecientes a la zona de salud de Santa María de Benquerencia (Toledo), se les realizó oftalmoscopia y medición de PIO por tonometría de aplanación. Se incluyeron los pacientes que poseían un diagnóstico de glaucoma previo ⁽⁴⁾.

Los pacientes pertenecían a un mismo cupo de dicho centro de salud y eran citados a partir de consultas por cualquier otro motivo a sus médicos de atención primaria.

La medición de la PIO se realizó con dos tomas seriadas por tonometría de aplanación con tonómetro tipo Perkins considerándose positivos valores mayores o iguales a 21 mmHg ⁽⁴⁾.

Los pacientes con alguna alteración en el fondo de ojo y/o PIO positiva, fueron remitidos al oftalmólogo para su valoración. Oftalmólogos colaboradores repitieron las exploraciones realizándose además estudio por campimetría ⁽⁴⁾.

Se estimó una prevalencia de glaucoma en > 40 años del 1,81% (IC del 95%, 0,98–2,63%), incluyendo 9 casos ya conocidos. La prevalencia de HIO fue del 1,61% (IC del 95%, 0,82-2,39%). Mediante regresión logística, se encontró mayor riesgo de GAA en miopes (OR ajustada [ORa] por edad y sexo, 3,01) e hipertrigliceridemia (OR 6,34), siendo el riesgo de HIO significativamente superior en pacientes con IMC > 30 (OR 4,20) ⁽⁴⁾.

Se concluyó que la prevalencia de glaucoma era comparable los datos publicados para poblaciones similares, mientras la PIO y la prevalencia de HIO fueron sensiblemente inferiores. Se comprobó que un 50% de los glaucomas estaban sin diagnosticar lo que apoyaría la necesidad de valorar la implantación de programas de detección precoz en atención primaria, al menos en colectivos de riesgo ⁽⁴⁾.

En la misma línea, García de Blas y colaboradores realizaron en Madrid en 2007 un análisis de la utilidad de una estrategia de cribado de la HIO y glaucoma en atención primaria utilizando la medida de la PIO, medido por el porcentaje de sujetos con glaucoma, sospechosos de glaucoma e HIO confirmada por oftalmología y la aceptabilidad de la prueba ⁽¹¹²⁾

Con un estudio descriptivo y transversal se estudiaron 2044 pacientes mayores de 40 años pertenecientes a un centro de atención primaria seleccionados por muestreo consecutivo. Se excluyeron los que presentaban conjuntivitis o enfermedad corneal, diagnóstico previo de HIO o glaucoma. Aquello con PIO $\geq$ 21 se derivaron a oftalmología. Si se confirmaba el valor elevado de PIO en una segunda medida, se les realizaba oftalmoscopia y campimetría. ⁽¹¹²⁾

Entre sus conclusiones destaca el planteamiento de una estrategia basada en un algoritmo sencillo, práctico y factible en atención primaria que permita la detección de un número de casos de HTO y glaucoma similar al hallado en otros estudios más complejos diseñados para estimar la prevalencia en la población general ⁽¹¹²⁾.

Cabría anotar que los autores no hacen referencia al estudio de aquellos pacientes que presentaron una PIO < de 21mmHg, teniendo en cuenta que un % de glaucomas no presentan PIO elevadas, ni corrección de los errores de medición debido a alteraciones corneales (por paquimetría).

En 2008, Blázquez, Sebastián y Antón realizaron en Valladolid un estudio de evaluación de la herramienta de telemedicina SisGlaTel usada para la detección precoz de glaucoma ⁽¹¹³⁾.

El sistema de telemedicina SisGlaTel se desarrolló sobre un programa específico en JAVA™ que integra varias pruebas de diagnóstico de glaucoma. Permite mantener la comunicación entre uno o varios centros remotos y un centro de lectura y procesamiento de datos. Emplea un servidor de aplicaciones en la web Apache Tomcat que cumple la normativa sobre protección de datos ⁽¹¹³⁾.

El estudio de cada paciente incluyó datos de filiación y valor de PIO, que se introducían manualmente en el programa, y datos de perimetría de duplicación de frecuencia (FDT) y tomografía de Heidelberg (HRT) que se introducían automáticamente. Los pacientes incluidos fueron voluntarios de entre 40-65 años, captados tras información por paneles y trípticos informativos, con antecedentes personales de HIO o familiares de glaucoma. Se recogieron datos de encuestas de satisfacción de los 641 participantes, tiempos de exploración e incidencias de cada prueba ⁽¹¹³⁾.

La aceptabilidad de la prueba fue buena. El 100% de los encuestados afirmó que volvería a participar en una campaña similar. Entre las sugerencias planteadas destacaba la realización de campañas de detección precoz de glaucoma e HIO de forma periódica; entre los problemas detectados, la necesidad de un mayor entrenamiento en la materia del personal de atención primaria, de mejoras en la línea ADSL de transmisión e imágenes y el elevado tiempo invertido en la realización de las pruebas ⁽¹¹³⁾.

Más recientemente, Gómez, Fatti y Antón han publicado resultados preliminares de su estudio sobre cribado de glaucoma mediante detección guiada por imágenes como herramienta de teleoftalmología, aplicando análisis automático de imágenes multimodales y algoritmos de aprendizaje automático. El objetivo es realizar un análisis de utilidad y coste efectividad de la herramienta de cribado diseñada ⁽¹¹⁴⁾.

Hasta su publicación en 2015, se habían estudiado 809 casos, diagnosticándose 124 sospechas de glaucoma. Se han incluido datos de antecedentes personales clínicos obtenidos de atención primaria, imágenes de retinografías centrada en mácula y papila, OCT de papila y mácula, toma de PIO y agudeza visual, realizados por enfermeros y optómetras ⁽¹¹⁴⁾.

Los datos han sido automáticamente enviados a oftalmólogos que realizaban la interpretación de los resultados. La herramienta informática se encargaba de clasificar la patología según la interpretación de los oftalmólogos, a partir de criterios de la Sociedad Europea de Glaucoma. Los resultados definitivos están aún por determinar ⁽¹¹⁴⁾.

9. TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA.

Hasta la actualidad, no existe un tratamiento curativo del glaucoma ni tampoco que revierta las pérdidas visuales de estadios avanzados.

El tratamiento del glaucoma se fundamenta en la modificación de los factores que contribuyen a la evolución del glaucoma a ceguera centrándose en el control de la PIO por dos vías principales: la farmacológica y la quirúrgica ^(2, 15, 22, 68, 103).

Los tratamientos deberán ser individualizados y mantenerse de por vida y requieren un compromiso de cumplimiento diario por parte del paciente para ser eficaces ^(34, 66, 68).

Un estudio de adherencia a los tratamientos antiglaucomatosos realizado en Francia demostró que solo el 45 % de los pacientes mantenía el cumplimiento terapéutico 12 meses después de iniciarlo. Los pacientes que más fácilmente abandonaron el tratamiento fueron menores de 40 años y $\geq$ de 80 años ⁽¹¹⁵⁾.

En todos los casos, el objetivo final del tratamiento es preservar la función visual del paciente ⁽⁶⁸⁾.

a. Farmacológico:

Como factor de riesgo para el desarrollo y progresión del GAA, el valor de PIO es el único factor modificable.

En los últimos años se han producido tanto mejoras en la eficacia del tratamiento farmacológico, como cambios respecto al concepto de control de PIO. Algunos autores proponen como objetivo farmacológico no solo mantener el valor de PIO entre un determinado rango considerado como normal, si no también determinar una presión objetivo en los pacientes en los que sea menos probable desarrollar daño glaucomatoso ^(22, 59).

La PIO objetivo a alcanzar con el tratamiento debe ser siempre individualizada, en función de la expectativa de vida del paciente, la velocidad de progresión, daño glaucomatoso inicial en el momento del diagnóstico, consecuencias adversas de la intervención, estado del ojo contralateral y preferencias del paciente ^(68, 85). La guía chilena de manejo de glaucoma recomienda además modificar la PIO objetivo durante la evolución de la enfermedad en función del proceso de cada paciente ⁽⁹²⁾

En una revisión bibliográfica de la US Preventive Services Task Force sobre el tratamiento del GAA, se encontró que existe evidencia de el tratamiento para reducir la PIO retrasa el comienzo y la progresión de la pérdida en el campo visual en algunos pacientes asintomáticos con HIO que aún no han

desarrollado GAA (NNT 19.6) y en pacientes con daño glaucomatoso incipiente (NNT 5.9). El tratamiento no presenta beneficio para aquellos pacientes con GA normotenso ⁽¹¹⁶⁾.

Los fármacos tópicos continúan siendo el principal tratamiento. Se utilizan varias familias de fármacos con diferentes mecanismos de acción ^(2, 22, 92).

La guía europea de glaucoma recomienda inicialmente tratamiento monoterápico. Según la efectividad objetivada en el seguimiento, se valorarán combinaciones de fármacos. Se considerará efectivo un tratamiento determinado cuando la reducción de PIO alcanzada sea comparable a la obtenida para una población similar con ese fármaco ⁽⁶⁸⁾.

La primera elección terapéutica son los **betabloqueantes (beta- adrenérgicos)**. Suprimen la producción del humor acuoso. Se aplican en posología cada 12 horas. Destacan:

- Solución de **maleato de timolol** al 0.25 ó 0.5 % (más usada en nuestro medio). También disponible en gel al 0.1, 0.25 ó 0.5 % cada 24 horas.
- **Betaxolol** al 0.25 ó 0.5%. Posee menos efectos secundarios respiratorios, pero también menor eficacia en la reducción de PIO.
- **Levobunolol** al 0.25 ó 0.5%
- **Metipropanolol** al 0.3%
- **Carteolol** al 1%.

Están contraindicados en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma bronquial^(2, 15, 22, 77).

Como segunda línea, han aparecido varios fármacos con mejor perfil de efectos sistémicos en los últimos años. Pueden usarse como primera elección en aquellos pacientes en los que los betabloqueantes estén contraindicados. Son:

- **Agonistas alfa- adrenérgicos:** actúan disminuyendo la producción de humor acuoso. La **Apraclonidina** se presenta en solución al 5% aplicada cada 8 horas, y al 1% como tratamiento preventivo de elevación de PIO antes y después del tratamiento con láser o quirúrgico. Posee alta tasas de reacciones alérgicas y su uso no se recomienda a largo plazo por efecto taquifiláctico (pérdida de efecto progresiva con el uso). Otro alfa- agonista disponible es la **Brimonidina**, presente en solución al 0.2%. Actúa tanto inhibiendo la producción como aumentando la eliminación del humor acuoso.

- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** como el **Clorhidrato de dorzolamida**, en solución al 2%. Esta familia de fármacos es más eficaz en tratamiento combinado que en monoterapia. Otro fármaco de la misma familia es la **Brinzolamida** disponible en solución al 1%.

- **Análogos Prostaglandinas:** como el **Latanoprost**, fármaco de en solución al 0.005%. El mecanismo de acción de esta familia es incrementar la eliminación de humor acuoso vía uveoescleral. Poseen elevada eficacia y

pueden ser usados tanto de primera línea como de coadyuvantes. Otros fármacos de la misma familia son: **Bimatoprost** en solución al 0.003%, **Travoprost** en solución al 0.004%, **Tafluprost** en solución al 0.0015%.

- **Simpaticomiméticos: Pilocarpina y carbachol:** actúan aumentando la eliminación del humor acuoso a nivel de la malla trabecular al contraer el músculo ciliar. Se utilizan poco en la actualidad.

- **Combinaciones** de los anteriores en la que el efecto sobre el descenso de la PIO de potencia (Ej: Timolol + dorzolamida) ^(2, 15, 22, 59, 77).

Como agente asilado, los análogos de prostaglandinas son actualmente los más efectivo en la reducción de la PIO ⁽¹¹⁸⁾

La guía europea de manejo del glaucoma recomienda que en pacientes en los que no se alcanza un control adecuado a pesar de usar 3 fármacos en combinación, se debe valorar tratamiento quirúrgico ⁽³⁴⁾.

Cuando la terapia tópica es ineficaz, pueden utilizarse tratamientos sistémicos. Los inhibidores **sistémicos** de la anhidrasa carbónica (el más usado es la acetazolamida), funciona tanto en el tratamiento crónico como en episodios agudos que requieren rápido control de PIO. Pueden suprimir la producción de humor acuoso entre un 40-60% (vía oral o intravenosa, 125-250 mg hasta

cuatro veces al día). No está indicado su uso a largo plazo por los efectos secundarios importantes que genera ^(2, 15, 92).

Otra familia son los **agentes hiperosmóticos (glicerol oral, manitol intravenoso, isosorbida oral)**, utilizados actualmente en procesos agudos donde se requiere rapidez en la disminución de nivel de PIO. Actúan aumentando el hiperosmolaridad sanguínea favoreciendo la contracción del humor vítreo por eliminación de agua por ósmosis, y ésta a su vez la eliminación del humor acuoso. Para control crónico de PIO, han sido hoy en día desplazados por los tratamientos tópicos ^(2, 15, 59).

Los **mióticos, midriáticos y ciclopléjicos** se usan en otros tipos de glaucoma, como el glaucoma de ángulo cerrado o el asociado a iris plano. Su función es general miosis (contracción) pupilar.

Miller y colaboradores publicaron recientemente los resultados de un novedoso tratamiento farmacológico denominado ONO-9054, fármaco agonista de los receptores de prostaglandina EP3 y FP. Estudios previos han demostrado la seguridad y buena tolerabilidad del fármaco tanto en pacientes con HIO como GAA. Se compararon los resultados obtenidos con ONO -9054 y latanoprost, otro fármaco análogo de prostaglandinas. Comprobaron que ambos fueron igual de seguros y bien tolerados. ONO-9050 presentó un mejor porcentaje de

reducción de PIO y mayor persistencia del efecto en el tiempo que latanoprost (118).

Actualmente se investigan líneas de fármacos que actúen sobre mecanismos distintos a la disminución de la PIO, como la prevención de la apoptosis celular (**neuroprotección**) y la mejora de la microcirculación (**vasoprotección**):

- **Neuroprotección:** persigue la prevención de la apoptosis, de neuronas periféricas al tejido previamente lesionado. El objetivo es actuar sobre factores de apoptosis como el glutamato o los radicales libres. Los únicos fármacos con efecto neuroprotector disponibles en la práctica actualmente son el betaxolol y la brimonidina.

- **Vasoprotección:** el aumento de PIO produce una disminución del flujo en la cabeza del nervio óptico. Los fármacos con efecto vasoprotector como la dorzolamida y algunos betabloqueantes (carteolol y el betaxolol) en administración tópica preservan o aumentan dicho flujo. Los antagonistas del calcio también presentan efecto vasoprotector pero su administración es vía general (11, 15).

b. Quirúrgico.

La cirugía debería considerarse como tratamiento en todos los pacientes en los que el tratamiento farmacológico o el láser no son suficientes para preservar la visión en el ojo glaucomatoso (68).

Según la guía Europea de manejo del glaucoma, la aplicación de cirugía en el glaucoma debe basarse en varios factores:

- Antecedentes quirúrgicos del paciente.
- Respuesta a tratamientos previos.
- Edad, comorbilidades del paciente.
- Riesgos y complicaciones de la cirugía.
- Preferencias y expectativas del paciente y del cirujano ⁽⁶⁸⁾.

Dentro del tratamiento quirúrgico se pueden incluir varias técnicas.

a. Trabeculectomía.

Es la más utilizada de todas y la de elección en casos diagnosticados en fases avanzadas ^(15, 22, 34, 68). Según King y colaboradores existe evidencia de que el tratamiento quirúrgico mediante trabeculectomía tiene a largo plazo mejores resultados que el farmacológico y la laserterapia en el tratamiento del glaucoma, debido a su mayor eficacia en la reducción de la PIO ^(15, 22).

La trabeculectomía consiste en crear una fístula entre la cámara anterior del ojo y el espacio subconjuntival, generando así un reservorio de fluido o ampolla de ultra filtración. Posee una tasa de éxito entre el 67-94% según la bibliografía consultada ^(15, 119).

Su efecto sobre la disminución de la PIO ha sido claramente demostrado. Se potencia en el uso combinado con agentes como la mitomicina ⁽¹¹⁷⁾.

La trabeculectomía está indicada en los casos donde el tratamiento farmacológico y el láser han fracasado ⁽¹⁵⁾.

En algunos casos, bien en el postoperatorio precoz o en el tardío, se genera un proceso fibrótico a nivel de la ampolla de filtración que la inutiliza. En caso de riesgo de fracaso, la cistostomía o revisión con aguja de la ampolla de ultrafiltración en combinación con inyecciones subconjuntivales de 5-fluorouracilo (5-FU) o mitomicina C (antimetabolitos que inhiben o retrasan la cicatrización) pueden restablecer la función de la ampolla en el postoperatorio temprano, aunque se desconoce su efecto en el tardío (6 o más meses) ^(15, 22, 68, 117, 119).

Perucho y colaboradores realizaron una investigación al respecto a partir de un estudio retrospectivo con 21 pacientes. El 52.2% de ellos tuvo un éxito completo a largo plazo, el 14.4% un éxito parcial y fracasaron el 30.4% de los casos ⁽¹¹⁹⁾.

b. Otros procedimientos quirúrgicos:

- **Proedimientos ciclodestructivos:** consisten en la destrucción parcial del cuerpo ciliar para disminuir la producción de humor acuoso. Incluye:
 - o **Ciclocrioterapia:** utiliza la aplicación de frío, la segunda fotocoagulación por diatermia.
 - o **Ciclodiatermia:** fotocoagula mediante agujas de diatermia.

- o **Ciclofotocoagulación:** mediante láser YAG o diodo. Se utiliza cuando la cirugía filtrante o los tubos de drenaje han fallado o no son factibles.
 - o **Cicloatrofia ultrasónica:** por ondas ultrasónicas de alta frecuencia.
- **Ciclodíálisis:** mediante una incisión escleral de espesor total, se separa mediante espátula la esclera del cuerpo ciliar hasta alcanzar la cámara anterior. En la zona donde se realiza la separación, el cuerpo ciliar se atrofia, por lo que además se reduce la producción de humor acuoso. Actualmente su uso ha decaído.
- **Implantes de tubos o válvulas:** dispositivos colocados en el espacio subconjuntival comunicando con la cámara anterior para facilitar el drenaje del humor acuoso. Destacan el implante *Molteno*, la válvula *Ahmed* y el implante *Baerverdt*.
- **Esclerotomía profunda no perforante:** mediante la disección de un colgajo escleral superficial y otro profundo que posteriormente se resecciona. Al quedar únicamente expuesto el plano de la membrana de Descemet y yuxtalímbico, el humor acuoso filtra hacia el lago escleral creado y de ahí al canal de Schlemm y espacio subconjuntival.

- **Antimetabolitos:** se incluyen dos fármacos:
 - b. **5-FU:** análogo fluorado de la pirimidina que inhibe la síntesis de ADN y es activo en la fase S del ciclo celular (de síntesis). Actúa bloqueando la proliferación de fibroblastos, su adhesión y migración. Puede aplicarse como inyecciones diarias o intraoperatorio.
 - c. **Mitomicina:** agente alquilante que interfiere en la replicación del ADN inhibiendo la mitosis y síntesis de proteínas. Su efecto es más potente que el del 5-FU. Actúa inhibiendo la proliferación de fibroblastos ^(11,15, 22, 68, 119).

3. Láserterapia.

Las posibilidades del tratamiento con láser son limitadas ya que es una técnica menos eficaz en pacientes jóvenes y en los casos graves, aplicado como monoterapia, es insuficiente ⁽³⁴⁾.

a. Trabeculotomía con láser argón:

La fotocoagulación con láser aplicada en la malla trabecular requiere la co-utilización de lámpara de hendidura y lente de gonioscopia. Genera un tejido cicatricial contraído que mejora el drenaje del humor acuoso. Sólo es aplicable en el GAA ^(11, 15, 68).

La trabeculotomía láser tiene una efectividad del 80-85% de los ojos tratados, con una reducción de la PIO de entre 20-25% ⁽⁶⁸⁾.

b. Iridotomía periférica:

Se utiliza para generar un desgarro tisular en el espesor total del iris periférico sin tener que traspasar el globo ocular. Facilita así el paso del humor acuoso a la cámara anterior, aumentando el ángulo de la misma. Requiere anestesia local. Se aplica principalmente en glaucomas de ángulo cerrado. Puede realizarse con láser YAG o argón ^(11, 15, 68).

Todos los tratamientos expuestos poseen posibles efectos secundarios, contraindicaciones y riesgos asociados, que habrá que valorar en cada caso. La USTF tras su revisión bibliográfica de los tratamientos del glaucoma, concluye que hay evidencia concluyente sobre el aumento de riesgo de catarata y cirugía de catarata como efecto de las cirugías intraoculares del glaucoma, en comparación con la trabeculoplastia y el tratamiento médico ⁽¹¹⁷⁾.

4. Efectividad comparada de los diferentes tratamientos del glaucoma:

Una revisión sistemática realizada en 2012 para la USPSTF permitió publicar resultados de efectividad comparados para tratamientos médicos, láser y quirúrgicos en el glaucoma ⁽¹²⁰⁾.

Aunque no se obtuvieron datos concretos sobre qué método es superior al resto, si se comprobó que tanto médicos como quirúrgicos consiguen disminuir los niveles de PIO y reducen el riesgo de daño en el nervio óptico a corto y medio plazo así como en la prevención de la pérdida del campo visual ⁽¹²⁰⁾.

Se analizaron 86 estudios primarios de las 11258 publicaciones encontradas inicialmente con los criterios de búsqueda. No se localizó ninguna revisión sistemática sobre intervenciones médicas o quirúrgicas en el glaucoma ⁽¹²⁰⁾.

Respecto a la discapacidad visual y resultados informados por los propios pacientes, los ensayos clínicos revisados no aportaban evidencia suficiente para emitir conclusiones ⁽¹²⁰⁾.

En cuanto al efecto en el control de la PIO con tratamiento médico, los estudios revisados mostraron que el tratamiento tópico es efectivo, siendo los análogos de prostaglandinas más efectivos en el control de PIO frente a timolol, travoprost y latanoprost. Aunque la potencia de la evidencia de los estudios revisados era baja, la evidencia sobre el efecto hipotensor de los tratamientos tópicos y la superioridad de los análogos de prostaglandinas frente a otros fármacos se ve reforzada por la existencia de revisiones sistemáticas de alta calidad ⁽¹²⁰⁾.

En relación al tratamiento quirúrgico, los numerosos estudios primarios y revisiones sistemáticas mostraron con alto nivel de evidencia científica que la trabeculectomía disminuyen el nivel de PIO más que las cirugías no penetrantes y que el tratamiento farmacológico mantenido durante 1 año. También, la trabeculectomía con antimetabolitos es más potente a este efecto que la trabeculectomía sola ⁽¹²⁰⁾.

Los resultados son equiparables a los publicados por Motlagh B.F estudio más reciente (2016). Mediante un estudio retrospectivo de 284 pacientes (ojos) con diagnóstico reciente de glaucoma, se compararon los resultados de tratamiento farmacológicos y quirúrgicos tras 6.6 años de seguimiento ⁽¹²¹⁾.

Se analizaron los cambios producidos en los niveles de PIO, afectación de campo visual, agudeza visual corregida y número de fármacos requeridos. Significativamente, los resultados fueron más favorables para el grupo intervenido quirúrgicamente para todos los factores, a pesar de que habitualmente, los casos más avanzados son los que requieren esta intervención. La trabeculectomía se mostró superior al tratamiento farmacológico ⁽¹²¹⁾.

Cabe destacar que la frecuencia de “PIO deseada” fue similar en ambos grupos farmacológico y quirúrgico. Requerir dos o más fármacos desde para control de PIO desde el inicio del diagnóstico se mostró como un potente predictor de escasa respuesta al tratamiento farmacológico ⁽¹²¹⁾.

10. PAUTAS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON GLAUCOMA.

Dado su carácter crónico, lenta progresión en el tiempo y curso variable, los pacientes con glaucoma requerirán un seguimiento especializado de por vida.

Se recomienda que todas las intervenciones y ajustes de tratamiento sean individualizadas. El propósito del seguimiento es evaluar el nivel de IOP, estado del campo visual y papila y el estado de la CFNR para determinar el daño generado ⁽⁶⁴⁾.

La guía de diagnóstico y manejo del GAA y la HIO del National Collaborating Centre for Acute Care (UK) de 2009 recomienda las siguientes pautas de seguimiento ⁽¹²²⁾:

En pacientes con HIO o sospecha de glaucoma:

- Si se ha alcanzado la PIO objetivo y existe bajo riesgo de GAA: medición de campo visual, PIO y estudio papilar cada 12-24 meses. Se recomienda no modificar el plan de tratamiento.
- Si se ha alcanzado la PIO objetivo y existe alto riesgo de GAA: medición de campo visual, PIO y estudio papilar cada 6-12 meses. Se recomienda no modificar el plan de tratamiento.
- Si no se ha alcanzado la PIO objetivo y existe bajo riesgo de GAA: medición de campo visual, PIO y estudio papilar cada 6-12 meses. Se recomienda revisar la PIO objetivo y modificar el plan de tratamiento.

- Si no se ha alcanzado la PIO objetivo y existe alto riesgo de GAA: medición de campo visual, PIO y estudio papilar cada 4-6 meses. Se recomienda revisar la PIO objetivo y modificar el plan de tratamiento ⁽¹²²⁾.

Por su parte, la guía NICE de manejo del glaucoma de 2009 recomienda ⁽⁶³⁾.

- Ofrecer tonometría de aplanación con lente de Goldmann (sobre lámpara de hendidura) a todos los pacientes con GAA, que tengan sospecha de GAA o tengan HIO en cada evaluación de monitorización.
- Repetir necesariamente la medida de grosor corneal (Ej. Tras tratamiento láser de cirugía refractiva, al inicio, en la progresión o si existe patología corneal).
- Ofrecer a todos los pacientes con GAA, sospecha de GAA o HIO evaluación periférica de la cámara anterior de Van Herick en cada exploración de seguimiento.
- Repetir gonioscopia cuando clínicamente esté indicado (Ej: cuando una exploración previa ha sido inconclusa o existen sospechas de cambio en el estado de la cámara anterior).
- Ofrecer perimetría standard automatizada a todos los pacientes con GAA establecida y con sospecha de defectos del campo visual en relación a posible GAA. Pacientes con HIO y sospecha de GAA en los que campos visuales previos fueron normales pueden monitorizarse usando perimetrías de umbral máximo.

- Cuando ha sido detectado un defecto en el campo visual, se recomienda usar la misma estrategia de medida del campo visual en siguientes controles.
- Ofrecer biomicroscopía con lámpara de hendidura para el examen de la papila a todos los pacientes con GAA, sospecha de GAA o HIO en su seguimiento.
- Cuando se detecte un cambio en la papila mediante biomicroscopía por lámpara de hendidura, tomar una nueva imagen papilar como referencia para futuros seguimientos.
- Para una correcta visualización de la papila y su periferia en una visita de monitorización, el paciente debe tener previamente dilatadas las pupilas.
- Monitorizar a intervalos regulares a pacientes con HIO o sospecha de GAA para ajustar su medicación en función del riesgo de conversión a GAA ⁽⁶³⁾.

La AAO aconseja las siguientes pautas para el seguimiento del glaucoma ⁽⁶⁴⁾:

Si PIO objetivo alcanzada	Existencia de progresión del daño	Duración del control	Intervalo máximo de seguimiento aproximado
Si	No	≤ 6 meses	6
Si	No	> 6 meses	12
Si	Si	No aplicable	1-2 meses
No	Si	No aplicable	1-2 meses
No	No	No aplicable	3-6 meses

Tabla 3. Guías basadas en el consenso de seguimiento de glaucoma. Evaluaciones del estadio en función del estado papilar y campo visual. Tomado de: Prum B.E, Lim M.C, Mansberger S.L, Stein J. D, Moroi S.E, Gedde S.J et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern Guidelines. Ophthalmology. 2016; 123(1):112-151.

Establece además factores de riesgo de progresión del glaucoma a tener en cuenta para el seguimiento, medidos por los cambios en el nervio óptico y el campo visual ⁽⁶⁴⁾:

- Una PIO elevada en el momento del diagnóstico, PIO elevada mantenida en el seguimiento y /o elevado promedio anual de PIO.
- Edad avanzada.
- Hemorragias de disco tanto en glaucomas normotensos como asociados a HIO.
- Elevado E/ P o área del anillo papilar pequeña.
- Presencia de zona de atrofia peripapilar tipo beta: tanto su presencia al inicio del diagnóstico como el tamaño de la misma.
- Escaso grosor corneal y disminución de la histéresis corneal. La histéresis es una medida de la amortiguación viscoelástica de la córnea.
- Baja presión de perfusión ocular.
- Pseudoesfoliación.
- Pobre adherencia al tratamiento ⁽⁶⁴⁾.

Según la Guía del ICO para el glaucoma, se podrían establecer dos grandes grupos de pautas de seguimiento en función de si el glaucoma es estable o inestable ⁽⁷⁸⁾:

Clasificación	Hallazgos del examen	Tratamiento	Seguimiento
GLAUCOMA ESTABLE	No se observan cambios en la PIO, nervio óptico o campo visual.	Continuar.	Entre 4 meses y 1 año.
GLAUCOMA INTESBLE	Aumento de PIO y / o aumento de la lesión al nervio óptico y / o daño del campo visual aumentado.	Es necesario la reducción adicional de la PIO de $\geq 25\%$	1-4 meses, dependiendo de la severidad de la enfermedad, los factores de riesgo y los recursos.

Tabla 4: Cuidado continuo del glaucoma de ángulo abierto. RRECOMENDACIONES INTERNACIONALES.

Tomado de Gupta N, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S et al. Guía del consejo internacional de oftalmología (ICO) para el glaucoma. San Francisco (California). International Council Of Ophthalmology. Disponible en http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/glaucoma.html

11. LA RETINOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Se dispone de suficiente evidencia científica que apoya la necesidad de realizar investigaciones enfocadas al diseño de estrategias y protocolos para el diagnóstico precoz de GAA y su potencial utilidad y beneficio para estos pacientes.

El siguiente estudio se ha diseñado con el fin de comprobar la exactitud y el comportamiento de la retinografía, prueba diagnóstica oftalmológica disponible en atención primaria, para el cribado del GAA.

Entre las consideraciones en las que basar la necesidad de un cribado del GAA destacarían:

- El GAA cumple el perfil de patología susceptible de diagnóstico precoz:
 - b. Es una patología crónica.
 - c. Es una patología lentamente progresiva.
 - d. Su curso natural lleva a la pérdida grave de AV y defectos del campo visual que pueden llegar hasta la ceguera legal.
 - e. Una vez establecidos, los daños glaucomatosos son irreversibles.

- f. Su prevalencia aumenta con la edad, por lo que se prevee que se incremente en los próximos años debido al envejecimiento poblacional.
 - g. Se asocia a mayor prevalencia en determinados grupos étnicos. El aumento de los movimientos migratorios de los últimos años y los esperados para las próximas décadas, pueden contribuir al aumento de la prevalencia e incidencia del GAA en nuestra comunidad.
- Existen herramientas diagnósticas y terapéuticas para el GAA, apoyadas en evidencia científica suficiente.
 - Solo un diagnóstico precoz permite iniciar un seguimiento y tratamiento precoces.
 - Actualmente no existen protocolos de diagnóstico precoz de GAA en nuestra región.
 - Existe evidencia científica amplia que indica que solo el inicio de un tratamiento precoz puede ralentizar la historia de evolución natural del GAA a ceguera, y minimizar tanto los defectos visuales como la merma en calidad de vida que supone para estos pacientes.

Entre los argumentos a favor de proponer la atención primaria como un ámbito útil para ese fin cabría señalar:

- La atención primaria es la puerta de entrada al sistema sanitario para toda la población y problemas de salud. Su labor debe extenderse a la prevención y promoción de la salud.

- Entre sus competencias, los médicos de atención primaria deben estar formados en la detección precoz de patologías prevenibles y aplicación de protocolos de diagnóstico precoz.
- En la actualidad la atención primaria trabaja desde hace años como primer escalón de varios protocolos de diagnóstico precoz, como son el cáncer de cérvix ⁽¹²³⁾, de mama ⁽¹²⁴⁾ y de colorrectal ⁽¹²⁵⁾, el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética ⁽¹²⁶⁾ y los programas de atención temprana pediátricos ⁽¹²⁷⁾.
- Son programas aceptados entre los profesionales y entre la población, que en general los percibe como herramientas de cuidado a favor de su salud.

La retinografía está incluida como herramienta de cribado de la retinopatía diabética en el Proceso Asistencial de Diabetes de nuestra comunidad ⁽¹²⁶⁾. Actualmente los resultados a largo plazo de la retinografía en el cribado de la retinopatía diabética están pendientes de evaluación, pero parecen ser prometedores.

Para este estudio, se ha considerado que la retinografía podría ser útil para el cribado del GAA, permitiendo dar una doble utilización y mayor rentabilidad a la inversión realizada en retinógrafos.

Esto ampliaría el campo de la telemedicina al manejo de pacientes sospechosos de GAA y favorecería el trabajo y la comunicación interdisciplinar entre médicos de atención primaria (MAP) y especialista.

12. HIPÓTESIS:

El uso de imágenes digitales papilares obtenidas en Atención Primaria mediante retinógrafos no midriáticos puede ser una prueba útil en el cribado del GAA en población con factores de riesgo, así como un paso inicial para su establecimiento como herramienta de telemedicina en el manejo del GAA.

Se ha considerado que valorar esta estrategia podría permitir el diagnóstico precoz de GAA en población con factores de riesgo y posibilitaría el tratamiento temprano, que ha sido la única opción que ha demostrado prevenir la evolución a ceguera.

De resultar útil, podría ser la base del diseño de un protocolo de diagnóstico precoz para GAA.

13. OBJETIVOS:

a) Objetivo principal:

Determinar la exactitud y comportamiento de la retinografía realizada en Atención Primaria e interpretada por médicos de familia como herramienta en el diagnóstico precoz del GAA en población con factores de riesgo de GAA mediante la valoración de la papila del nervio óptico.

b) Objetivos secundarios:

- Valorar la capacidad de los médicos de Atención Primaria para utilizar las imágenes papilares digitales obtenidas por retinografía para emitir diagnósticos de sospecha de GAA.
- Valorar el grado de aceptabilidad y de dificultad en el uso de retinografía para cribado de GAA por los MAP.
- Evaluar el grado de concordancia para emitir un diagnóstico de sospecha de GAA entre los MAP y los oftalmólogos.
- Describir factores de riesgo y características poblacionales de los pacientes estudiados y su posible relación con el GAA.

14. MATERIAL Y MÉTODO:

a. Diseño:

Estudio observacional, descriptivo y transversal con valoración de forma ciega por dos observadores en paralelo: dos médicos de atención primaria (MAP-1 y MAP-2) y un oftalmólogo en atención especializada en un periodo de 8 meses.

b. Sujetos de estudio:

Debido a que actualmente solo se realizan retinografías en Atención Primaria para el cribado de Retinopatía Diabética y que la población diabética presenta una prevalencia mayor de GAA por ser un factor de riesgo, la muestra se obtuvo a partir de listados de pacientes incluidos en el Programa Asistencial de Diabetes de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud.

Los pacientes pertenecían a ocho cupos de un centro de salud diferente al de los MAP investigadores (1212 candidatos procedentes del Centro de Salud de Lepe, Huelva).

Tras revisar las historias clínicas, se seleccionaron aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y se descartaron a aquellos que presentaban alguno de los criterios de exclusión, quedando un total de 330 pacientes.

Del total de pacientes cuyas historias fueron revisadas se descartaron 4 por presentar un diagnóstico previo de GAA, 15 por estar en seguimiento por oftalmología por cualquier motivo, 1 por éxitus, 1 por enfermedad grave que impedía la realización de las pruebas y 9 por no cumplir todos los criterios de inclusión (HTA, DM, rango de edad, presencia de opacidad de medios u otra patología que impidiera la realización de las pruebas, o fallos en el registro de diagnósticos o constantes en las historias clínicas).

i. Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus
- Diagnóstico de Hipertensión Arterial registrado en historia clínica de Atención Primaria.
- Edad entre 40-70 años.

ii. Criterios de exclusión:

- Constancia en historia clínica de imitación para realizarse las pruebas diagnósticas: encamamiento, cataratas no intervenidas...
- Existencia de diagnóstico de glaucoma previo y/o retinopatía diabética en seguimiento por oftalmología.

c. Muestra, muestreo, marco del estudio y recogida de datos.

i. Muestra a estudio:

El tamaño muestral $n = 196$ pacientes fue calculado según la concordancia esperada entre médico de atención primaria y oftalmólogo, estimando que la proporción de desacuerdo se encontraba alrededor del 15%, con una precisión del 5% para un intervalo de confianza del 95%.

ii. Muestreo:

Con los 330 pacientes se elaboró un listado asignándose un número de orden a cada paciente. El proceso de selección aleatoria de la muestra $n = 196$ se realizó tras aplicar al listado una serie de 196 números aleatorios obtenidos previamente.

El resto de pacientes no seleccionados por aleatorización, se usaron como reservas, respetándose que cumplieran todos los criterios de inclusión y exclusión y su orden de aparición en el listado. En los casos donde tras el contacto telefónico con el paciente seleccionado este era eliminado (por imposibilidad de localización telefónica, enfermedad grave actual o rechazo de participación), era sustituido por otro paciente siguiendo las mismas pautas.

La captación de pacientes y posterior citación en consulta fue mediante llamada telefónica. Cada paciente fue informado personalmente en dos ocasiones antes de su participación: una en el contacto telefónico inicial, donde

se daban explicaciones sobre el estudio, su fin y objetivos, pruebas a realizar e implicaciones para el paciente y se asignaba un día y hora para citación, y en la consulta donde eran citados, donde nuevamente se volvía a realizar toda la explicación y se procedía a aportar dicha información por escrito y recoger también por escrito el consentimiento informado para la participación y realización de pruebas diagnósticas (ver ANEXO 1 y flujograma Figura 14).

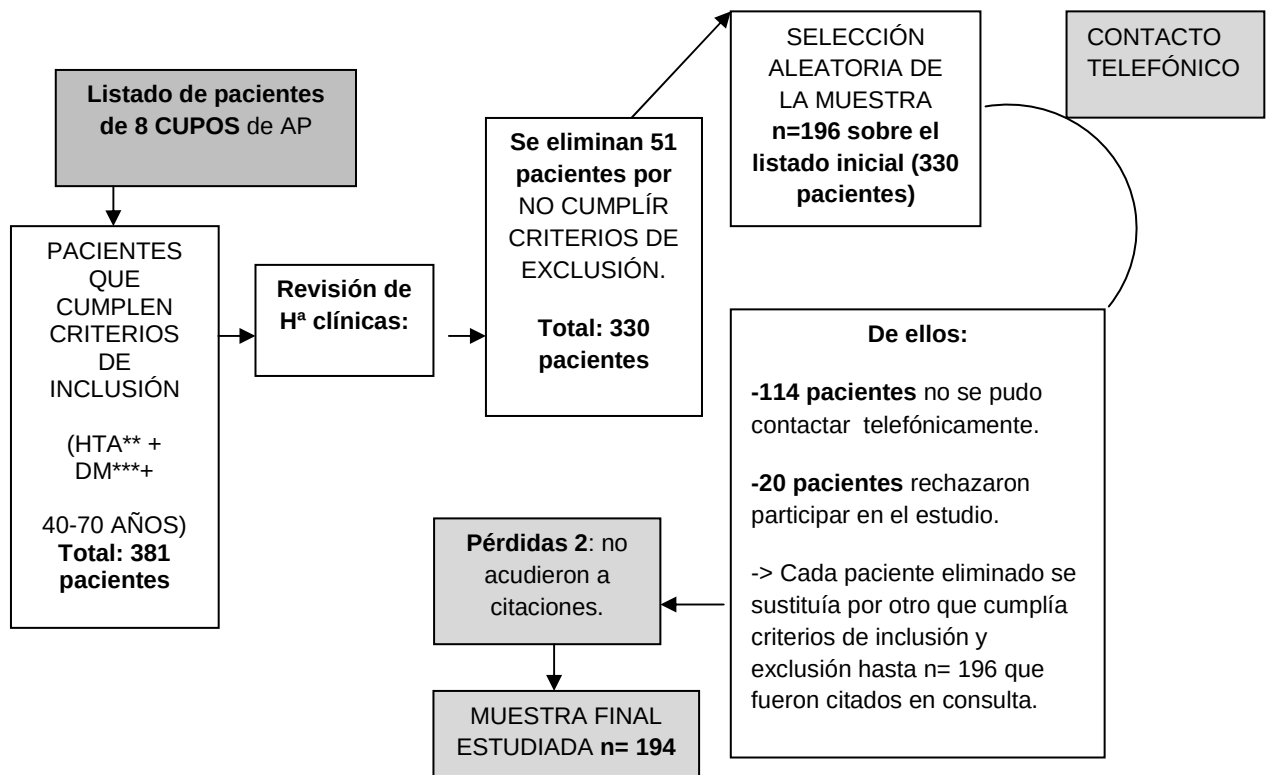


Figura 17: Esquema general de flujo de pacientes. *AP: atención primaria. **HTA: hipertensión arterial. *** DM: diabetes mellitus.

Cada paciente era valorado en el mismo día por Oftalmología y posteriormente se le realizaba la retinografía en Atención Primaria. En los casos donde por alguna razón no fuera posible realizar todas las pruebas en el mismo día, el paciente era re-citado no siendo el plazo mayor a 3 meses.

iii. Marco del estudio:

El estudio fue realizado en un centro de salud de Atención Primaria (la UGC Molino de la Vega en Huelva) y la consulta externa de Oftalmología del Hospital Comarcal colaborador (UGC de Oftalmología del Hospital Infanta Elena en Huelva) durante un periodo de 8 meses.

d. Variables a estudio:

La variable a estudio fue diagnóstico de sospecha de GAA, considerada como variable dependiente, cualitativa, nominal y dicotómica (diagnóstico positivo/negativo de GAA, entendiendo por “positivo” el resultado que predice la presencia de la enfermedad o condición de interés).

En el caso de los MAP los criterios usados fueron los recogidos en el ANEXO 3:

VALORACIÓN DE PAPILA COMO POSITIVA O NEGATIVA PAR AGLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO MEDIANTE RETINOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN:

- **Se considerará POSITIVA para alta sospecha de GAA** la presencia de los **signos principales** con o sin algún signo complementario o la presencia de **más de dos signos complementarios**.

A) SIGNO PRINCIPAL: Excavación papilar mayor o igual a 0.6 medido por E/P medido en eje vertical junto con alteración en regla ISNT (eje inferior>superior>nasal>temporal) y/o asimetría en el E/P entre ambos ojos mayor a 0.3.

B) SIGNOS COMPLEMENTARIOS: Excavación papilar entre 0.3-0.5 ambos incluidos, medido por E/P, muescas en anillo neuroretiniano, presencia de hemorragias papilares típicas aunque no exclusivas (hemorragia en astilla en el margen papilar en pacientes SIN diagnóstico de retinopatía diabética/laserterapia), signo de la bayoneta (vasos con doble curvatura a su paso por la excavación), rechazo nasal de los vasos, atrofia Beta (atrofia completa de retina y coroides que hace visible la membrana de Bruch, por dentro de las zonas alfa. Es sugestiva de GAA), defecto segmentario de haces nerviosos (sombra arqueada con diámetro creciente desde papila con grosor mayor al de un vaso).

Figura 18: Fragmento del ANEXO3 con los criterios para diagnóstico de GAA para MAP.

En el caso del oftalmólogo, los criterios usados se exponen también en el ANEXO 3:

VALORACIÓN DE PAPILA COMO POSITIVA O NEGATIVA PARA GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO MEDIANTE PRUEBAS REALIZADAS POR OFTALMÓLOGOS:

- A) Biomicroscopía y Gonioscopia indirecta con lámpara de hendidura:** visualización de las estructuras del segmento anterior mediante la utilización de lente de Goldmann, valorando la amplitud angular (permiten clasificar de ángulo en cuatro grados de cerrado=I hasta ángulo abierto = IV), examen biomicroscópico del fondo de ojo con descripción de la papila y hallazgos como presencia de pigmentación, material de pseudoexfoliación, neovasos ,...Valoración de presencia de signos principal y /o complementarios.
- B) PIO:** valor de PIO mayor o igual de 21 mmHg medido por tonómetro de aplanación.
- C) Campimetría (perimetría computerizada):** presencia de un signo de enfermedad evolucionada o avanzada, o varios de enfermedad incipiente. Dos puntos a destacar: para que un defecto en el campo visual sea catalogado de glaucomatoso debe presentar morfología compatible, reproducible y que este en concordancia con el resto de la exploración clínica. Requiere cierto entrenamiento del paciente en la realización de la prueba. De obtener resultados no valorables por mala ejecución, se repetirá la prueba un máximo de dos veces por ojo en cada sesión, para evitar agotamiento del paciente. De no mejorar, se valorarán los aspectos antes descritos (presentar morfología compatible, reproducible y que este en concordancia con el resto de la exploración clínica). Patrones a descartar:
- Signos precoces:** escotomas por encima o debajo de la mancha ciega, escalón nasal o bien defectos paracentrales aislados.
 - Signos de enfermedad evolucionada:** defectos fusionados (escotoma arqueado de Bjerrum: se extiende nasalmente desde la mancha ciega pero respetando el meridiano horizontal).
 - Estadios avanzados:** campo visual se reduce a la región central y en situaciones terminales sólo permanecería un islote temporal (los pacientes en esta situación sólo ven un objeto si lo sitúan delante del ojo pero desplazado temporalmente).

Figura 19: Fragmento del ANEXO3 con los criterios para diagnóstico de GAA para Oftalmólogo.

Para el estudio descriptivo de la muestra se analizaron edad, sexo, tiempo de evolución de diabetes, tratamiento actual de diabetes, presencia de otros diagnósticos oftalmológicos concomitantes, cifras de tensión arterial sistólica y diastólica y nivel de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).

Como variables resultado que se estudiaron: nivel de excavación papilar medido por E/P, nivel de PIO y resultado de la campimetría.

e. Recogida de datos:

Tanto el Oftalmólogo como cada uno de los MAP realizaron sus respectivas evaluaciones oftalmológicas en ambos ojos de cada paciente, tras lo que se emitían diagnósticos de sospecha de GAA.

En el caso de los MAP, el juicio diagnóstico se emitía tras valorar las imágenes papilares obtenidas por retinografías realizadas en Atención Primaria. En las retinografías, el estudio papilar se realizó por descripción de la papila mediante comprobación de la presencia de los signos de sospecha de GAA contemplados en el ANEXO 3 y por la medición de la *relación excavación-papila (E/P)*. En función de ello, cada paciente era clasificado en tres categorías posibles: POSITIVO para GAA, NEGATIVO para GAA o NO VALORABLE.

El ANEXO 3 servía de guía de evaluación en el momento de la exploración, ya que recogía las características de papilas normales, los signos sospechosos de GAA y los criterios para considerar una retinografía como papila positiva sospechosa de GAA. Cada MAP disponía de una de estas guías para utilizarla en el momento de la valoración retinográfica y realizó cada lectura e interpretación de forma independiente dentro del mismo periodo de tiempo.

La retinografías se realizaron utilizando el retinógrafo tipo Zeiss disponible en el centro de salud colaborador (Unidad de Gestión Clínica (UCG) Molino de la Vega (Huelva), al que pertenecían los MAP investigadores.

El almacenaje, disponibilidad y transmisión de dichas imágenes se realizó a través del programa DICOM, hasta ahora utilizado para el almacenamiento y transmisión de imágenes en el cribado de la retinopatía diabética. Solo los MAP tuvieron acceso las imágenes tomadas de cada ojo en cada paciente.

A las serie de tres imágenes realizadas rutinariamente para el cribado de retinografía diabética, se añadió una cuarta imagen con perspectiva centropapilar, adaptando la intensidad de luz de la fotografía para evitar oblicuidades, reflejos, destellos o luminosidad excesiva que impidan visualizar correctamente los detalles papilares y realizar las determinaciones pertinentes.

El enfermero encargado de realizar y almacenar las retinografías pertenecía al mismo centro de salud, y reunía experiencia y entrenamiento en la realización de retinografías previamente para el programa de cribado de retinopatía diabética.

Aunque los dos MAP colaboradores estaban familiarizados con la lectura de retinografías para retinopatía diabética, se realizaron dos sesiones de formación, impartidas por un segundo oftalmólogo, previas al estudio, para entrenar específicamente en la lectura de hallazgos sospechosos de glaucoma en las imágenes papilares.

El juicio de alta sospecha de GAA dado por el oftalmólogo se emitía tras valorar ambos ojos de cada paciente mediante las pruebas diagnósticas de referencia en el diagnóstico de GAA: estudio del valor de la presión intraocular (PIO), del campo visual mediante campimetría, del ángulo de cámara anterior por gonioscopia y del estado de la papila mediante exploración de fondo de ojo por biomicroscopía con lente de Goldmann.

Del mismo modo, el oftalmólogo colaborador disponía del ANEXO 3 con los criterios diagnósticos de alta sospecha de GAA en el momento de cada exploración, evitándose variaciones subjetivas en las valoraciones. Cada paciente se clasificaba igualmente en POSITIVO para GAA, NEGATIVO para GAA o NO VALORABLE.

Cabe destacar que aunque la valoración fue realizada por ojos, se consideró como unidad a estudio al paciente, de manera que los pacientes clasificados como positivos para GAA presentaban diagnóstico positivo de GAA en uno o ambos ojos. Este criterio se aplicó tanto para el examen realizado por MAP como por oftalmólogos.

Se diseñaron dos hojas de recogida de datos por cada paciente, una a rellenar por el oftalmólogo (ANEXO 2A) y otra a rellenar por el médico de atención primaria (ANEXO 2B). Las hojas de recogidas de datos eran rellenadas durante la evaluación de cada paciente por el investigador que realizaba la investigación.

Las hojas recogían el nombre del investigador que realiza la lectura e interpretación de las pruebas, los datos de filiación del paciente (edad, número de historia, teléfono de contacto, procedencia), último registro de tensión arterial (TA) y HbA1c, cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión correctamente, centro donde se realizaron las pruebas, pruebas que se le realizaron y fecha de realización de las mismas (retinografía, gonioscopia, biomicroscopía, campimetría, valor de PIO según correspondiera) así como los resultados de su valoración y su interpretación como positivas o negativas de GAA según los criterios establecidos para ello en el ANEXO 3.

Ambos observadores no tuvieron acceso durante el estudio a los resultados de la hoja del observador opuesto.

Un cuarto MAP investigador, independiente de los 3 anteriores, realizaba la recogida de las hojas de datos tras cada sesión de evaluación de pacientes y el vaciado de los mismos en el programa informático (Microsoft Office Excel 2007).

f. Aspectos éticos y legales y consentimiento informado.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva en Septiembre 2012.

Respecto al consentimiento informado para la participación en la investigación, el estudio se diseñó bajo la normativa recogida en la legislación en la Ley 3/2001 reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Cada participante fue informado y completó el documento de consentimiento informado escrito (ver modelo de consentimiento en ANEXO 1).

Todo el proceso ha respetado la normativa de la ley de Protección de Datos (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99). Únicamente los profesionales de la salud participantes bajo el consentimiento escrito de los pacientes han tenido acceso a la información de cada paciente.

El único riesgo derivado de la realización de las pruebas es el de episodio reversible de glaucoma de ángulo abierto asociado a la aplicación de colirios midriáticos (tropicamida y fenilefrina) en pacientes en tratamiento con pilocarpina colirio o antecedentes personales/familiares de glaucoma agudo de ángulo estrecho. Ambos datos fueron descartados previamente al revisar las historias clínicas y en la entrevista con los pacientes, además de entregarse por escrito a cada participante.

15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

a. Análisis de los datos:

Para las variables descriptivas de las características de la muestra (edad, sexo, tiempo de evolución de diabetes, tratamiento de diabetes, HTA y HbA1c) se realizó análisis de frecuencias para las variables cualitativas y cálculo de la media, mediana, desviación típica, valor máximo y mínimo, y rango, en el caso de las cuantitativas.

Para comprobar la exactitud y comportamiento de las retinografías realizadas en atención primaria como herramienta de diagnóstico precoz del glaucoma se compararon los juicios diagnósticos de GAA obtenidos por los oftalmólogos a partir de las pruebas consideradas *gold standard* o de referencia, con los obtenidos por cada MAP mediante retinografía. El juicio emitido en ambos casos podía ser: DIAGNÓSTICO POSITIVO para GAA, NEGATIVO para GAA o PRUEBA NO VALORABLE (opacidad de medios, pérdida, mala ejecución, resultado no legible...). Los resultados no valorables se eliminaron para la realización de los cálculos estadísticos.

Se elaboraron tablas de contingencia 2x2 donde se confrontaron los resultados de sospecha de GAA emitidos por el oftalmólogo para cada ojo (diagnóstico positivo o negativo de GAA), con los emitidos por cada MAP por separado (MAP-1 por una parte y MAP- 2 por otra parte, para cada ojo). Posteriormente se compararon los resultados de MAP-1 y MAP-2 entre sí, para OD y OI.

A partir de los datos obtenidos, se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos (VP) positivo y negativo, y cociente de probabilidad (CP) positivo y negativo para cada par comparado ^(128, 129).

La interpretación de los cocientes de probabilidad positivo y negativo se realizó a partir de los valores dados por Abraria ⁽¹³⁰⁾ (tabla 5).

INTERVALO DE VALOR	INTERPRETACIÓN
$CP > 10$ ó $CP < 0,1$	Cambios amplios
$5 < CP < 10$ ó $0,1 < CP < 0,2$	Cambios moderados
$2 < CP < 5$ ó $0,2 < CP < 0,5$	Cambios pequeños
$1 < CP < 2$ ó $0,5 < CP < 1$	Cambios insignificantes

Tabla 5: guía aproximada del valor informativo de los CP. Disponible en Abraira V. Índices de rendimiento de las pruebas diagnósticas. SEMERGEN 2002; 28(4):193-94.

El nivel de concordancia entre observadores (MAP1-oftalmólogo, MAP2-oftalmólogo y MAP1-MAP2) para el diagnóstico de sospecha de GAA se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el índice Kappa.

El CCI se calculó para la variable cuantitativa *excavación papilar* medida por el valor numérico en decimales del E/P. Su interpretación se hizo según la escala de interpretación propuesta por Landis y Koch (tabla 6) ^(130, 131).

VALOR	GRADO DE ACUERDO
0	POBRE
0-0,01	LEVE
0.21-0.40	REGULAR
0.41-0.60	MODERADO
0.61-0.80	SUBSTANCIAL
0.81-1	CASI PERFECTO

Tabla 6: escala porpuesta por Landis y Koch para CCIC. Tomada de Mandeville P.B. El coeficiente de correlación intraclase (ICC). En: CIENCIA UANL. 2005; III (3) 414-416.

La concordancia para la variable cualitativa *diagnóstico positivo o negativo de GAA* se midió por el índice kappa (presencia o ausencia de diagnóstico de GAA), interpretándose sus resultados según la escala de interpretación propuesta por López de Ullibarri y Pita Fernández (tabla 7) ^(130, 132, 133).

VALOR	INTERPRETACIÓN
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

Tabla 7: Valor de Kappa: fuerza de concordancia. Tomado de López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández, S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Cad Aten Primaria [actualizado el 24 de septiembre de 2001]. 1999; 6: 169-171. Disponible en www.fisterra.com

En una primera parte del análisis se compararon por una parte los diagnósticos de los ojos izquierdos (OI) y por otra los derechos (OD), para cada par de investigadores comparado.

A pesar de ello, la unidad a estudio que se consideró fue el paciente, no los ojos. De esta forma, un paciente se catalogó como positivo para glaucoma en el caso de algún ojo, o los dos (pero no necesariamente los dos) fueran positivos para glaucoma.

En una segunda fase de análisis, se procedió a crear una serie de *variables unificadas*. Para cada variable con varias opciones de valores resultantes, se creó una nueva categorización de valores unificándolos y transformándolos en dicotómicos (POSITIVO para GAA o NEGATIVO para GAA).

Esto se aplicó a la variable denominada *diagnóstico de glaucoma (dx glaucoma)* que unificaba el diagnóstico de glaucoma por pacientes, no por ojos diferenciando OD y OI. Cada paciente fue catalogado en POSITIVO o NEGATIVO para GAA, en función de si ambos ojos fueron negativos (NEGATIVO para GAA) o algún ojo (uno o los dos ojos) fue positivos para GAA (POSITIVO para GAA) tomando el criterio diagnóstico del oftalmólogo investigador (pruebas de referencia para el diagnóstico de GAA).

De igual manera se procedió con las variables campimetría, PIO y excavación:

- Campimetría: se consideraron POSITIVAS las clasificadas como POSITIVAS CON SIGNOS PRECOCES, POSITIVAS CON ENFERMEDAD EVOLUCIONADA, POSITIVAS ESTADÍO AVANZADO, y NEGATIVAS las clasificadas como NORMAL o NO SUGESTIVA.
- PIO: se consideraron POSITIVA todos los valores ≥ 21 mmHg y NEGATIVOS el resto.
- Excavación: se clasificaron como POSITIVOS para GAA los que presentaron un E/P ≥ 6 ; como NEGATIVOS para GAA al resto.

Los que se habían clasificado como no variables, fueron eliminados. En estas variables se mantuvo la diferenciación entre OD y OI.

Con esta nueva *muestra* (pacientes POSITIVOS para GAA y NEGATIVOS para GAA según oftalmólogo), se realizó análisis de la frecuencia de la variable *dx glaucoma* (que consideraba pacientes, no OD–OI), y su relación con las

variables sexo, tratamiento de diabetes, otros diagnósticos oftalmológicos, TAS y TAD, edad, HbA1C, nivel de excavación papilar medido por E/P y nivel de PIO por paciente, para determinar la posible relación entre cada una ellas con el diagnóstico de GAA.

Para comparar las variables cualitativas (*dx glaucoma, sexo, tratamiento farmacológico de DM, otros diagnósticos oftalmológicos asociados y resultado de campimetría*) se utilizó el test de Ji- Cuadrado. Las condiciones de aplicación fueron verificadas.

Para comparar las medias de las variables cuantitativas TAS, TAD, nivel de PIO en OD se utilizó el test de t- Student para muestras independientes, con distribución normal y varianzas iguales. Para la variable edad se utilizó el test de Welch para muestras independientes, con distribución normal y varianzas distintas. Las condiciones de aplicación de los test se verificaron teniendo en cuenta la n de las muestras analizadas, las gráficas Q-Q y el Test de Shapiro-Wilk.

Para las variables HbA1c, nivel de excavación papilar por E/P para OD y OI, y nivel de PIO para OI, que no cumplía las condiciones de normalidad, se aplicó el test de U de Mann-Withney para muestras independientes.

Para las variables estudiadas, se calcularon además Intervalos de Confianza (IC) al 95%.

Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el dx glaucoma (variable cualitativa dicotómica) y variables independientes el sexo, la TAS, la TAD, la HbA1C, la edad, los años de evolución de DM, y las variables recodificadas valor de PIO, campimetría y excavación papilar.

b. Programas de análisis estadísticos utilizados:

Los programas utilizados para el almacenaje y análisis de los datos han sido el SPSS (Statistical Package for Social Sciences) y el Open Epi.

La versión de SPSS utilizada fue 15.0. El programa se encuentra disponible en el mercado. Es uno de los programas de análisis estadístico más difundido y con amplia experiencia de uso.

OpenEpi posee acceso libre y gratuito desde el enlace http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm en su versión 3.01 (última actualización del 06/04/2013). Se trata de un software gratuito y de código abierto para estadística epidemiológica. Puede ejecutarse desde un servidor web o descargarse y ejecutarse sin una conexión web. Los programas están escritos en JavaScript y HTML, y deben ser compatibles con versiones recientes de navegadores para Linux, Mac, navegadores de PC-independientemente del sistema operativo.

Los programas se pueden ejecutar de navegadores de teléfonos móviles iPhone y Android. Los programas tienen una licencia de código abierto que pueden descargarse, distribuirse o traducirse. Algunos de los componentes de otras fuentes tienen declaraciones de licencia en los archivos del código fuente. Las licencias están disponibles en texto completo en [OpenSource.org/licenses](https://opensource.org/licenses).

El desarrollo de OpenEpi ha sido financiado parcialmente por una beca de Bill and Melinda Gates Foundation a la Rollins School of Public Health de la Universidad de Emory.

16. RESULTADOS:

a. Análisis descriptivo de la muestra estudiada:

i. Muestra final y sexo:

De la $n = 196$ inicial se detectaron dos pérdidas, que tras reiteradas citaciones (al menos 3) no acudieron a la realización de las pruebas.

Se estudiaron ambos ojos (388) de 194 pacientes pertenecientes a una misma Zona Básica de Salud. Un 46,9 % (91 pacientes) fueron mujeres y 103 varones (53,1%), (figura 17).

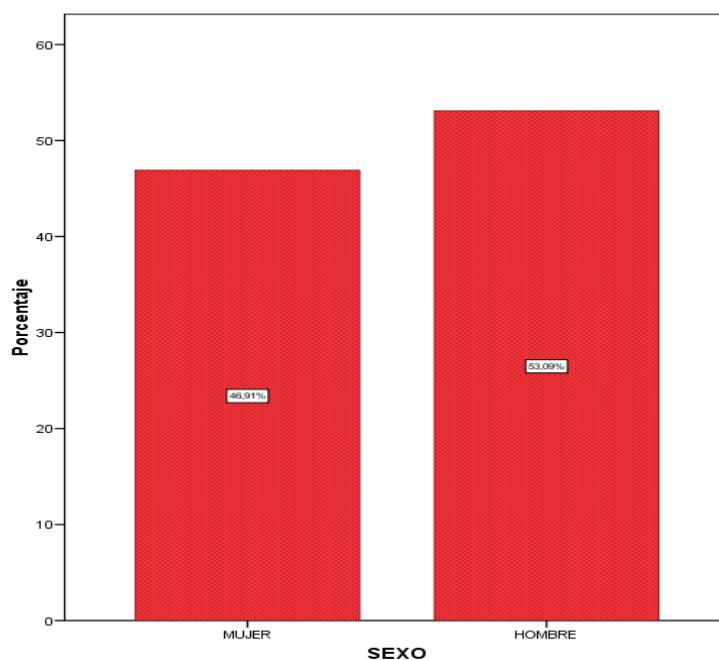


Figura 20: Grafico de barras de la frecuencia por sexos en la muestra $n = 194$.

ii. Edad:

La edad media de los pacientes estudiados fue 61,55 años (DT 6,86 e IC 60.58-62.51). La edad mínima fue de 42 años y la máxima de 74, siendo el rango de edad 32 años (figura 18).

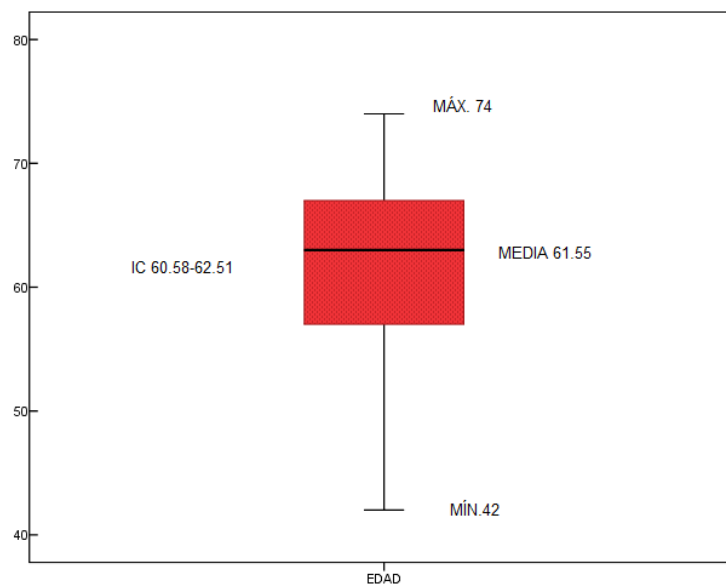


Figura 21: Gráfico descriptivo del análisis de la edad.

iii. Tensión arterial sistólica y diastólica:

En 92 de los 194 pacientes presentaron cifras de TA > 130 / 80 en alguno o en ambos de los valores tensionales (sistólica y / o diastólica).

En 10 pacientes no constaba ningún registro de cifras de TA a pesar de estar clasificados como hipertensos y / o en tratamiento con antihipetensivos.

Para la Tensión Arterial Sistólica (figura 19), la media obtenida fue de 134.6 mmHg, (DT 17.5 e IC 132.06-137.15), con un valor máximo de 190 y mínimo de 100 mmHg (rango de 90 mmHg).

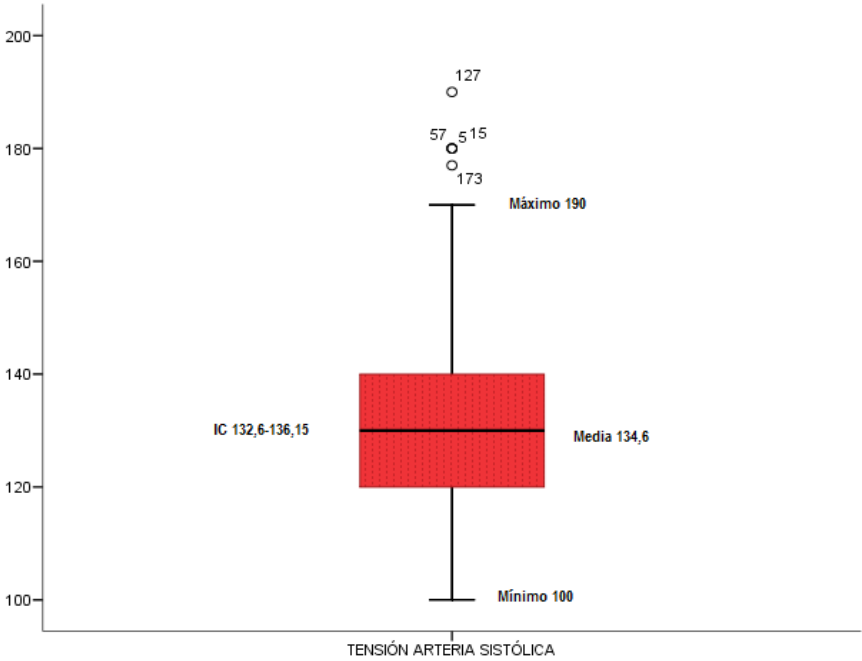


Figura 22: Gráfica descriptiva de valores de TAS.

Para la diastólica (figura 20), el valor medio obtenido 81,78 mmHg (DT 12.93, IC 79.90 - 83.66 mmHg), con un rango de 66 mmHg comprendido entre un valor máximo de 116 y mínimo de 50 mmHg.

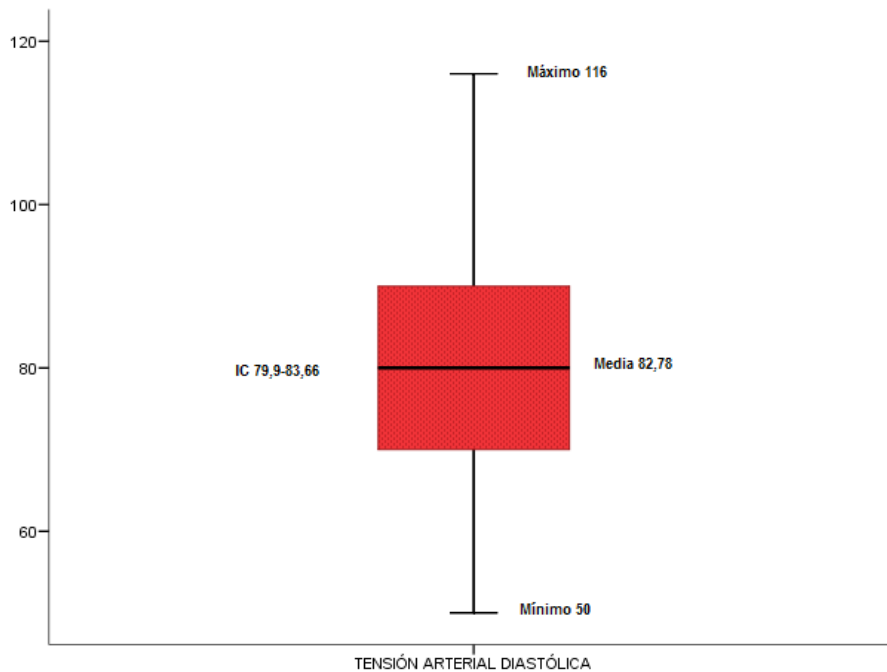


Figura 23: Gráfica descriptiva de valores de TAD

iv. Control de Diabetes Mellitus: HbA1c, tiempo de evolución de DM, tipo de tratamiento.

El control de diabetes fue valorado en función del último registro de HbA1C encontrado en la historia clínica digital de cada paciente. La HbA1C media de 7,261 (figura 21) con una DT 1.45 e IC de 7.05-7.47, rango de 7, máximo de

12.4 y mínimo de 5.4 mg / dl. En 9 de los pacientes no se encontró ningún registro de valor de HbA1C y en 86 el último registro de HbA1C era > 7.

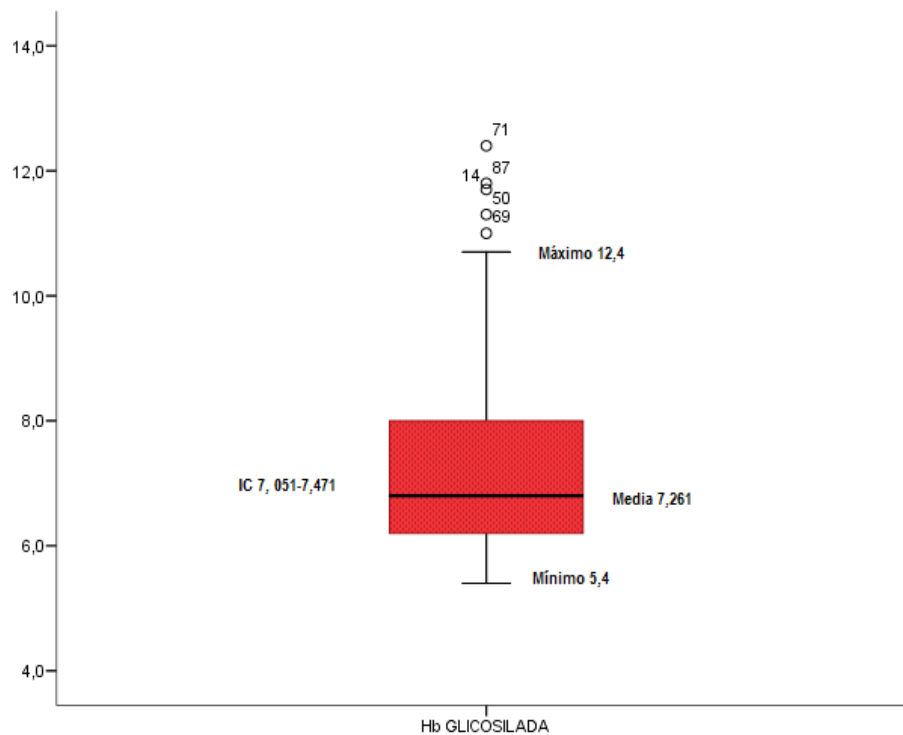


Figura 24: Gráfica descriptiva de valores de HbA1C

El tiempo de evolución de DM fue calculado en años a partir del año de diagnóstico de Diabetes recogido en la historia digital de salud de cada paciente (Figura 22). La media de años de evolución fue 4,79 años (DT 2.79 e IC de 4.40- 5.19), con rango de 24 años, un valor máximo de 24 años y mínimo de 0 (considerado así si el año de diagnóstico fue el mismo en el que se revisó la historia y realizaron las pruebas).

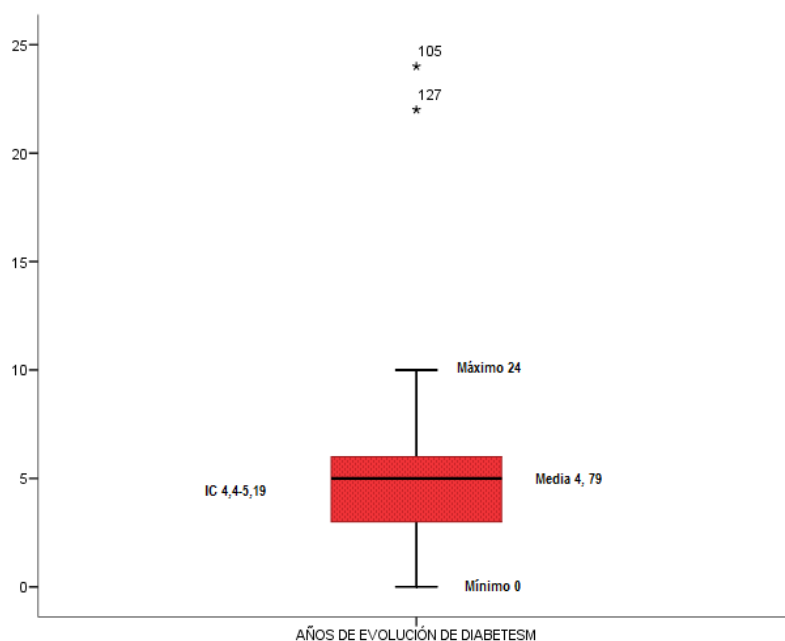


Figura 25: Gráfica descriptiva de años de evolución de DM.

Los datos sobre el tratamiento farmacológico de la DM se obtuvieron por revisión de la medicación activa y dispensable en receta electrónica de las Historias Digitales de Salud.

Se diferenciaron tres grupos: pacientes que tomaban antidiabéticos orales (ADOs, uno o varios e independientemente del tipo), pacientes en tratamiento único con insulina (también independientemente del tipo de insulina, rápida, lenta o mixta) o pacientes con tratamiento combinado de ADO e insulina en cualquiera de las combinaciones posibles.

La mayoría (149 pacientes, el 76,8%), realizaban tratamiento único con ADO. El segundo grupo más frecuente fue el que realizaba tratamientos combinados de ADO e insulina (31 de los pacientes, el 16 %). Solo 9 pacientes realizaban tratamientos únicos con insulina (4,6%).

v. Hallazgos en pruebas oculares:

1. Patologías concomitantes:

A partir de los datos de la exploración oftalmológica y por retinografía, se obtuvieron datos de otras patologías oculares concomitantes. El grueso de los pacientes (133 pacientes, un 68,6%) no presentaba ninguna otra patología oftalmológica en el momento de la exploración.

El segundo grupo en frecuencia fue el que presentó varios hallazgos concomitantes, independientemente del tipo y número de ellos (19 pacientes, un 9,8% del total estudiado).

El tercer grupo en frecuencia fue el de las cataratas (10 pacientes, un 5,2 %). No se diferenció entre tipo de catarata, bilateralidad o tiempo de evolución, solo su presencia o no en cada paciente. En 7 de los 194 pacientes estudiados, se detectó una PIO elevada por encima de 21mmHg (3,6% de los pacientes estudiados).

En cuanto a la retinopatía diabética, se encontraron 5 pacientes (un 2,6 %) con microaneurismas, 2 pacientes con hemorragias (1%), 2 pacientes con neovasos (1%), y 2 pacientes con drusas en contexto de retinopatía DM (1%).

Otros hallazgos encontrados fueron: 2 pacientes con fibras de mielina (1%), 2 pacientes con membrana epirretiniana (1%), neuropatía óptica isquémica y Degeneración Macular Asociada a la Edad (DEMAE) en 0,5% de los pacientes estudiados (tabla 8).

VARIABLE		FRECUENCIA	PORCENTAJE
MEDIDA			
SEXO	Hombre	91	46,9%
	Mujer	103	53,1%
	TOTAL	194	100%
TRATAMIENTO DE DIABETES	ADO*	149	76,8%
	INSULINA	9	4,6%
	NINGUNO	5	2,6%
	AMBOS	31	16%
DIAGNÓSTICOS OFTALMOLÓGICOS	HEMORRAGIA DE RETINA	2	1%
	NEOVASOS	2	1%
	CATARATAS	19	9,8%
	MICRO-ANEURISMAS	5	2,6%
	PIO*ALTA	7	3,6%
	VARIOS	19	9,8%
	NOI*	1	0,5%
	DEMAE*	1	0,5%
	DRUSAS	2	1%
	NINGUNO	133	68,6%
	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	INTERVALO DE CONFIANZA
EDAD	61,55	6,83	60,58-62,51
TA* SISTÓLICA	134,60	100	132,06-137,15
TA DIASTÓLICA	12,934	81,78	79,9-83,66
HbA1C	7,26	1,44	7,051-7,471
AÑOS DE EVOLUCIÓN	4,79	2,78	4,40-5,19

Tabla 8: resumen de otros hallazgos oftalmológicos encontrados en la exploración.

2. Diagnósticos de GAA por retinografías valoradas por MAP-1 y MA-2.

De las 388 pruebas de retinografía valoradas por el MAP-1 (2 por cada paciente, para valorar OD y OI), 30 fueron clasificadas como positivas de sospecha de GAA (15 en ojo derecho (OD) y 15 en ojo izquierdo (OI), 8.1 y 8.2% respectivamente). Se clasificaron como negativas 339 retinografías (171, un 91.1% en OD; 168, un 91.8% en OI). Se clasificaron como no valorables 19 retinografías (8 en OD y 11 en OI).

Tras valorar las mismas 194 pares de retinografías, el MAP-2 valoró 36 retinografías como positivas de GAA (20 en OD y 16 en OI, 10.6% y 8.6% respectivamente), 24 como no valorables (11 en OD y 13 en ojo izquierdo). Las 339 restantes fueron valoradas como negativas para el GAA por el MAP-2 (169 en OD y 170 en OI).

3. Resultados en estudio por oftalmólogos:

Fueron detectados 11 pacientes con $\text{PIO} \geq 21$; en 4 de ellos en un solo ojo; en 7 de ellos en ambos.

La campimetría fue positiva para GAA o anómala en 4 pacientes: 3 de forma bilateral, 1 unilateral. Un total de 32 de las campimetrías fueron no valorables por mala ejecución de la prueba o presencia de artefactos no sugestivos de GAA.

Se detectó un índice Excavación / Papila (E/P) $\geq$ de 6 en 23 pacientes, 14 de los cuales lo presentaron en un solo ojo; 9 bilateralmente.

En 139 pacientes el grado de apertura de cámara anterior medido por gonioscopia fue grado IV (ángulo abierto). En 135 de ellos en ambos ojos y 4 en uno solo.

Con las pruebas diagnósticas consideradas de referencia para GAA, los oftalmólogos diagnosticaron 17 pacientes. La prevalencia de GAA en la muestra estudiada según la valoración del oftalmólogo fue de 8.76% (IC 5.36-13.39). La prevalencia en OD fue 7.22% (IC 4.16-11.54) y en OI 4.12% (1.93-7.67).

b. Valoración de la retinografía como herramienta de cribado:

Los datos obtenidos a partir de la elaboración de tablas de contingencia comparando los resultados del oftalmólogo con MAP 1, oftalmólogo con MAP 2 y ambos MAP entre sí (MAP1 y MAP2) se utilizaron para calcular los estimadores de validez (por sensibilidad y especificidad) y seguridad (por los valores predictivos) de la retinografía como prueba de cribado del GAA.

En la comparación del oftalmólogo con el MAP 1 para OD se obtuvo una sensibilidad del 21% (IC 0-43%), una especificidad del 93% (IC 89-97%), un VP+ del 20% (con IC 0-40%), y un VP- del 94% (IC 90-97%). El CP+ fue de 3.1 (IC 0.9-9.6) y el CP- de 0.8 (IC 0.6-1.1).

			DTICO POR RETINOGRAFIA OD MÉDICO1		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	3 21,4%	11 78,6%	14 100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	12 7,0%	160 93,0%	172 100,0%
Total		Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	15 8,1%	171 91,9%	186 100,0%

Tabla 9: de contingencia DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD-DTICO POR RETINOGRAFIA OD MÉDICO1.

En la comparación de la valoración por el oftalmólogo con el MAP 1 para OI, los resultados fueron similares con una sensibilidad del 38% (IC 4-71%), especificidad del 93% (IC 89-97%), el VP+ fue del 20% (IC 0-40%) y VP- del 97% (IC 94-100%). El CP+ fue de 5.5 (IC 1.92-15.6), el CP– fue de 0.7 (IC 0.4-0.2)

			DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	3 37,5%	5 62,5%	8 100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	12 6,9%	163 93,1%	175 100,0%
Total		Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	15 8,2%	168 91,8%	183 100,0%

Tabla 10: de contingencia DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI-DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1.

Al comparar los resultados del oftalmólogo con la valoración del MAP2 se obtuvo:

Para OD una sensibilidad del 40% (IC 15-65%), una especificidad del 95% (IC 91-98%), un VP + del 40% (IC 15-65%) y VP- del 95% (IC 91-98%). El CP+ fue de 7.4 (IC 3.0-17.9), y el CP- fue de 0.7 (IC 0.4-0.9).

			DTICO POR RETINOGRAFÍA OD MÉDICO 2		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento	4	10	14
		% de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	28,6%	71,4%	100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento	16	159	175
		% de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	9,1%	90,9%	100,0%
Total		Recuento	20	169	189
		% de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD	10,6%	89,4%	100,0%

Tabla 11: de contingencia DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD-DTICO POR RETINOGRAFÍA OD MÉDICO 2

Para el OI se obtuvo una sensibilidad del 43% (IC 6-80%), una especificidad del 93% (IC 89-97%), un VP+ de 19% (IC 0-38%) y un VP- de 98% (IC 95-100%), el CP+ fue de 5.9 (IC 2.2-16.1) y CP- de 0.6 (IC 0.3-1.2).

			DTICO POR RETINOGRFÍA OI MÉDICO 2		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	3 42,9%	4 57,1%	7 100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	13 7,3%	166 92,7%	179 100,0%
Total		Recuento % de DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI	16 8,6%	170 91,4%	186 100,0%

Tabla 12: de contingencia DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI-DTICO POR RETINOGRFÍA OI MÉDICO 2

También se compararon los resultados de ambos MAP entre sí. Para el OD se obtuvo una sensibilidad del 20% (IC 0-40%), una especificidad de 91% (IC 86-95%), un VP+ de 15% (IC -1-31%) y VP- de 93% (87-97%), un CP+ de 2.1 (IC 0.7-6.4) y un CP- de 0.9 (IC 0.7-1.1).

			DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO 2		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO1	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO1	3 20,0%	12 80,0%	15 100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO1	17 10,1%	151 89,9%	168 100,0%
Total		Recuento % de DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO1	20 10,9%	163 89,1%	183 100,0%

Tabla 13: de contingencia DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO1- DTICO POR RETINOGRFÍA OD MÉDICO 2.

Para el OI, los resultados fueron: una sensibilidad del 40% (IC 15-65%), una especificidad del 95% (IC 91-98%), un VP+ de 40% (IC 15-65%) y un VP- de 95% (IC 91-98%), un CP+ de 7.4 (IC 3-17.9) y un CP- de 0.6 (IC 0.4-0.9).

				DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 2		Total
				POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	
DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1		6 40,0%	9 60,0%	15 100,0%
	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	Recuento % de DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1		9 5,4%	157 94,6%	166 100,0%
Total		Recuento % de DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1		15 8,3%	166 91,7%	181 100,0%

Tabla 14: de contingencia DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 1-DTICO POR RETINOGRAFÍA OI MÉDICO 2.

c. Estudio de concordancia:

i. Índice Kappa

El índice Kappa entre oftalmólogo-MAP1 para OD fue de 0.1. En el par oftalmólogo-MAP1 para OI de 0.2. En el caso de oftalmólogo-MAP2 fue de 0.1 para OD y 0.2 para OI. En la comparación entre ambos MAP se obtuvo un kappa de 0.1 para OD y 0.2 para OI (tabla 15).

	MAP1- OFTALMÓ LOGO-OD	MAP1- OFTALMÓ LOGO-OI	MAP2- OFTALMÓL OGO-OD	MAP2- OFTALMÓ LOGO-OI	MAP1- MAP1-OD	MAP1- MAP2-OI
KAPPA	0,1 (ET 0,1)	0,2 (ET 0,1)	0,1 (ET 0,1)	0,2 (ET 0, 1)	0,1 (ET 0,1)	0,3 (ET 0,1)

Tabla 15: Valores de Kappa en las diferentes comparaciones.

ii. Coeficiente de correlación intraclase comparado entre MAPs y oftalmólogo y entre ambos MAPs:

El CCI entre oftalmólogo-MAP1 para OD fue de 0.65 (IC 0.49-0.76). En el par oftalmólogo-MAP1 para OI de 0.60 (IC 0.42-0.73). En el caso de oftalmólogo-MAP2, 0.48 para OD (IC 0.28-0.73) y 0.60 (0.42-0.73) para OI. En la comparación entre ambos MAP se obtuvo un CCI de 0.53 (IC 0.34-0.68) para OD y 0.66 para OI (tabla 16).

	MAP1- OFTALMÓ LOGO-OD	MAP1- OFTALMÓL OGO-OI	MAP2- OFTALMÓLO GO-OD	MAP2- OFTALMÓL OGO-OI	MAP1- MAP1 -OD	MAP1- MAP2-OI
CCI	0,65 (IC 0,49- 0,76)	0,60 (IC 0,42- 0,73)	0,48 (IC 0,28- 0,64)	0,60 (IC 0,42- 0,73)	0,53 (IC 0,34- 0,68)	0,66 (IC 0,50- 0,78)

Tabla 16: Valores de Cocientes de Correlación Intraclase en las diferentes comparaciones.

d. Estudio ampliado: análisis inferencial y multivariante.

El análisis se amplió creando la variable *dx glaucoma* que consideraba a cada paciente como unidad de estudio, clasificándolos como diagnósticos

POSITIVOS para GAA si habían presentado uno o ambos ojos positivos para glaucoma con las pruebas consideradas de referencia (estudio por oftalmología) y NEGATIVOS para GAA si dichas pruebas en ambos ojos fueron negativas.

Se encontraron 17 pacientes con GAA positivo (8.76%) y 177 con diagnóstico negativo de GAA (91.2%).

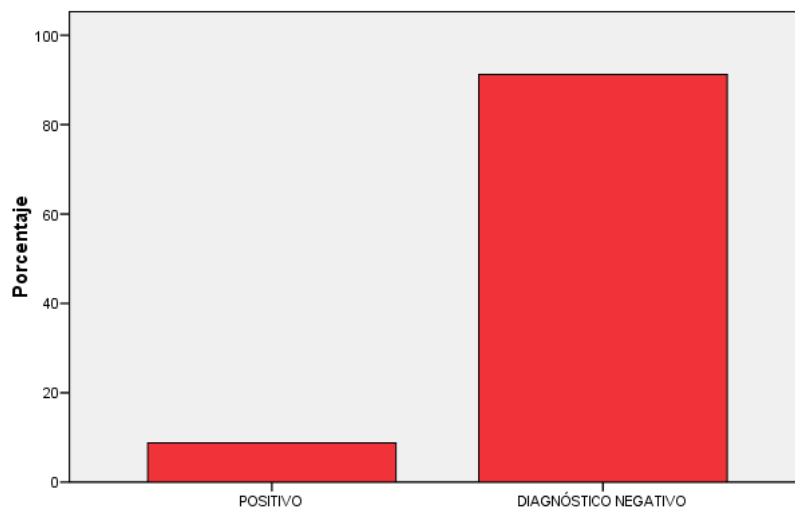


Figura 26: Frecuencias de diagnóstico positivo y negativo de GAA para la variable *dx glaucoma*.

i. Sexo:

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa respecto a la relación entre el sexo y el diagnóstico de GAA ($p=0.011$), siendo más frecuente en las mujeres (13 pacientes), con una prevalencia de 14.3%.

			dx glaucoma		Total
			POSITIVO	DIAGNÓSTICO NEGATIVO	
SEXO	MUJER	Recuento	13	78	91
		% de SEXO	14,3%	85,7%	100,0%
	HOMBRE	Recuento	4	99	103
		% de SEXO	3,9%	96,1%	100,0%
Total		Recuento	17	177	194
		% de SEXO	8,8%	91,2%	100,0%

Tabla 17: Relación diagnóstico de GAA y sexo.

ii. Tipo de tratamiento antidiabético:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación entre el tipo de tratamiento diabético y el diagnóstico de GAA ($p=0.85$). En los pacientes con GAA positivo, 14 de ellos realizaban tratamiento con ADO exclusivamente (prevalencia de 9,4%), un 11.1% realizaban tratamiento único con insulina (1 paciente) y 6,5% seguían un tratamiento combinado (2 pacientes).

			dx glaucoma		Total
			POSITIVO	DIAGNÓSTICO NEGATIVO	POSITIVO
TRATAMIENTO	ADO	Recuento	14	135	149
		% de TRATAMIENTO	9,4%	90,6%	100,0%
	INSULINA	Recuento	1	8	9
		% de TRATAMIENTO	11,1%	88,9%	100,0%
	ADO+INSULINA	Recuento	2	29	31
		% de TRATAMIENTO	6,5%	93,5%	100,0%
Total		Recuento	17	172	189
		% de TRATAMIENTO	9,0%	91,0%	100,0%

Tabla 18: Relación entre tratamientos antidiabéticos y diagnóstico de GAA.

iii. Otros hallazgos concomitantes en exploración oftalmológica:

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de otros hallazgos oftalmológicos concomitantes y el diagnóstico de GAA ($p=0.96$). El hallazgo más frecuente fue la ausencia de otros diagnósticos concomitantes (10 pacientes, un 7,5%), seguido de la presencia de varios diagnósticos concomitantes (4 pacientes, 21,1%), posteriormente la presencia de PIO elevada (2 pacientes, un 28,6%), y cataratas de cualquier tipo (10%).

iv. Edad:

Entre la edad y el diagnóstico de GAA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque si una relación al borde de la significación estadística ($p=0.088$). La media de edad para pacientes con GAA positivo por oftalmología fue de 63.8 años (DT de 4.90 e IC al 95% de 61.09-66.51).

v. Años de evolución de DM:

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los años de evolución de DM y el diagnóstico de DM ($p=0.34$), aunque se comprobó una media de años de evolución de DM mayor en el grupo de GAA POSITIVO (media de 5.67 años CON DT de 2.09 años y IC al 95% de 4.51-6.83) con respecto al grupo de GAA NEGATIVO (media de 4.8 años, con DT de 2.9 e IC 4.35-5.25).

vi. Tensión Arterial sistólica:

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el nivel de TAS en mmHg y el diagnóstico de GAA ($p=0.40$). La media de TAS en los pacientes con GAA positivo fue 138.67 mmHg (DT 18.07 e IC 128.66-148.68).

vii. Tensión arterial diastólica.

Sin embargo, si se encontró una relación al borde de la significación estadística entre el valor de TAD en mmHg y el diagnóstico de GAA ($p= 0.07$). La media de TAD en los pacientes con GAA fue de 87.13 mmHg (con DT 14.86 e IC 78.9-95.37).

viii. Nivel de Hemoglobina Glicosilada:

En el caso de la HbA1C, no se encontró una relación entre con el nivel de HbA1C y el diagnóstico de GAA POSITIVO ($p = 0.23$). El nivel medio de HbA1c en el fue 6.78 % (DT 0.99, IC 6.23-7.33) mientras que para el grupo de GAA NEGATIVO fue 7.3 % (IC 7.08-7.54 con DT 1.49).

ix. Excavación papilar:

Dada la importancia su importancia para el GAA tanto en el diagnóstico, pronóstico y de cara al enfoque terapéutico y valoración de la respuesta al mismo, se realizó un análisis específico de la relación entre el valor de PIO (positiva o negativa, considerando positiva una $PIO \geq 21$ mmHg), nivel de excavación medido por E/P (≥ 6) y campimetría (positiva o negativa) en el diagnóstico dado para GAA por las pruebas de referencia (oftalmológicas).

Analizando la exploración realizada por el oftalmólogo en OD y OI, se encontró una relación entre el nivel de excavación papilar y el diagnóstico de GAA, con una $p < 0.001$ en el OD. La media de excavación fue del doble para los pacientes con diagnóstico GAA POSITIVO (0.52, con DT 0.19 e IC 0.41-0.63) que para aquellos que tuvieron un diagnóstico GAA NEGATIVO (la media de la excavación fue de 0.26 con DT 0.14 e IC 0.24-0.28).

En el OI se encontró igualmente relación estadísticamente significativa entre nivel de excavación y diagnóstico de GAA ($p < 0.001$). La media de excavación fue de de 0.6 (DT 0.92, IC 0.52-0.67), más del doble del valor encontrado para los pacientes con GAA NEGATIVO en OI (media de 0.28, DT 0.15, IC 0.59-0.30).

x. Nivel de Presión Intraocular:

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el nivel de PIO medido en mmHg y el diagnóstico de GAA ($p=0.95$) para OD.

Para el OD, la media de PIO en los casos con GAA fue de 15.863 (DT 3.48 e IC 13.85-17.87), siendo muy similar a la encontrada en el grupo con GAA NEGATIVO (media de 15.93, DT 3.73, IC 15.38-16.48).

Tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre la PIO y el dx glaucoma en OD ($p=0.9$). La media de PIO fue 16.63 (DT 4.47, IC 12.89-20.36). Los valores fueron similares a los encontrados en los OI con GAA NEGATIVO (PIO media de 16.07, DT 3.68, IC 15.54-16.6).

xi. Campimetría.

Para el análisis de la campimetría se utilizó la variable unificada que clasificaba los resultados de la prueba en CAMPIMETRÍA POSITIVA y CAMPIMETRÍA NEGATIVA.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre las campimetrías realizadas en OD y el diagnóstico de GAA ($p<0.001$), pero no se encontró relación entre las realizadas en el OI ($p= 0.58$).

De los 14 casos dados por positivos para GAA en OD (tabla 20) por el oftalmólogo, solo 4 tuvieron campimetría positiva (44.4%). De los 8 casos positivos para GAA en OI, ninguno tuvo campimetría positiva (tabla 21).

			DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3
CAMPIMETRIA OD RECODIFICADA	CAPIMETRIA POSITIVA	Recuento	4	5	9
		% de CAMPIMETRIA OD RECODIFICADA	44,4%	55,6%	100,0%
	CAPIMETRIA NEGATIVA	Recuento	10	175	185
		% de CAMPIMETRIA OD RECODIFICADA	5,4%	94,6%	100,0%
Total		Recuento	14	180	194
		% de CAMPIMETRIA OD RECODIFICADA	7,2%	92,8%	100,0%

Tabla 19: tabla de contingencia CAMPIMETRIA OD - DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OD

			DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI		Total
			POSITIVO SEGÚN ANEXO 3	NEGATIVO SEGÚN ANEXO 3	POSITIVO SEGÚN ANEXO 3
CAMPIMETRIA OI RECODIFICADA	CAPIMETRIA POSITIVA	Recuento	0	7	7
		% de CAMPIMETRIA OI RECODIFICADA	,0%	100,0%	100,0%
	CAPIMETRIA NEGATIVA	Recuento	8	179	187
		% de CAMPIMETRIA OI RECODIFICADA	4,3%	95,7%	100,0%
Total		Recuento	8	186	194
		% de CAMPIMETRIA OI RECODIFICADA	4,1%	95,9%	100,0%

Tabla 20: Tabla de contingencia CAMPIMETRIA OI- DIAGNÓSTICO OFTALMÓLOGO OI.

xii. Análisis multivariante:

Finalmente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria (tabla 11) para analizar la relación entre el diagnóstico de GAA (variable dependiente) y los factores considerados de riesgo y / o diagnósticos (variables independientes: excavación papilar por E/P considerada como positiva si ≥ 0.6 y negativa el resto, PIO considerada positiva si ≥ 21 mmHg y negativa el resto, campimetría (positiva / negativa) HbA1c , edad años de evolución de DM y TA sistólica y diastólica (éstas últimas consideradas como numerales).

Las variables que presentaron relación con el diagnóstico de GAA fueron la excavación papilar ($p < 0.001$, IC 0-0.046) y la campimetría ($p = 0.015$, IC 0.001-0.424).

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
SEXO	-1,749	1,074	2,649	1	,104	,174	,021	1,429
PIOTOTAL	1,495	2,495	,359	1	,549	4,459	,034	592,500
CAMPIMET RIA	-4,222	1,716	6,052	1	,014	,015	,001	,424
EXCAVACI ÓN	-6,034	1,513	15,910	1	,000	,002	,000	,046
TAS	-,001	,025	,000	1	,982	,999	,952	1,050
TAD	,016	,052	,096	1	,757	1,016	,918	1,125
HbA1C	,577	,479	1,449	1	,229	1,781	,696	4,558
AÑOSDM	-,261	,161	2,614	1	,106	,770	,561	1,057
EDAD	,055	,104	,277	1	,599	1,056	,861	1,296
Constante	-,702	8,960	,006	1	,938	,496		

Tabla 21: RESUMEN DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

17. DISCUSIÓN:

El objetivo principal de este estudio fue determinar la exactitud y comportamiento de la retinografía realizada en Atención Primaria e interpretada por médicos de familia como herramienta en el diagnóstico precoz del GAA en población con factores de riesgo de GAA mediante la valoración de la papila óptica.

Para ello era necesario por un lado comprobar si la retinografía era válida y segura para realizar una valoración descriptiva de la papila por MAP y por otro, el nivel de concordancia de los resultados obtenidos con la retinografía con la valoración realizada por un oftalmólogo con las herramientas de diagnóstico consideradas de referencia en el diagnóstico del GAA.

La retinografía resultó no ser suficientemente válida como herramienta de cribado del GAA. La validez de la retinografía en el cribado de GAA fue medida por la sensibilidad y especificidad de la prueba. Se encontró una sensibilidad baja, menor a la esperada, y una especificidad alta. Ambos hechos hacen que el número de casos de GAA que se detectan por la retinografía sea insuficiente para considerarla válida para el cribado ^(128, 129, 130).

Lo ideal para que una prueba sea considerada válida para el cribado, es que presente sensibilidad y especificidad elevadas ^(128, 129, 130). La elevada sensibilidad es necesaria para captar a todos los enfermos, especialmente en

los casos donde la ausencia del diagnóstico puede tener un desenlace fatal para el enfermo, se trate de patologías peligrosas pero tratables o bien en las que un falso positivo no produzca serios trastornos psicológicos o económicos al paciente. La elevada especificidad sería necesaria especialmente en casos de enfermedades graves pero sin tratamiento disponible que las haga curables, cuando exista gran interés por conocer la ausencia de enfermedad o cuando diagnosticar a un paciente de una patología que realmente no padece, pueda acarrear graves consecuencias, ya sean físicas, psicológicas o económicas ⁽¹²⁹⁾. En el caso del GAA, hablamos de una patología lentamente progresiva, sin peligro potencial para la vida aunque sus secuelas finales si pueden llegar a ser muy incapacitantes (ceguera legal). No tiene tratamiento curativo pero los tratamientos disponibles minimizan los daños y frenan la progresión.

La *baja sensibilidad* encontrada en el estudio puede atribuirse a varios factores dependientes tanto de la prueba y su interpretación como de los investigadores y la propia naturaleza del GAA.

El diagnóstico en sí del GAA es complejo. Existen múltiples criterios a tener en cuenta y exige además un seguimiento en el tiempo hasta llegar a establecer un diagnóstico claro de GAA ^(14, 63, 67, 69). La AOO, en su definición de los criterios diagnósticos de GAA, habla de “sospecha” de GAA ante presencia de hallazgos clínicos (morfológicos o funcionales) y / o presencia de factores de riesgo que indiquen un aumento de la probabilidad de desarrollar GAA ^(64, 65). De hecho, se recomienda usar diferentes pruebas concomitantes, descriptivas como funcionales ⁽¹³⁾, y en las funcionales, valorar los sucesivos resultados,

ya que por su complejidad, requieren cierto “entrenamiento” del propio paciente en su realización ⁽¹⁵⁾.

Hay que tener en cuenta que el diagnóstico emitido por MAP se realizaba tanto por la descripción papilar (dato cualitativo, en función de la presencia de signos sospechosos de GAA) como por la medida de la excavación (dato cuantitativo).

Los criterios diagnósticos de GAA usados en este estudio se diseñaron siguiendo las indicaciones de las diferentes guías de referencia ^(16, 63,64, 68, 78) y están recogidos en el ANEXO3. Es posible que la complejidad de los criterios diagnósticos usados, de su interpretación en la retinografía leída por los MAP y de las propias características de la patología estudiada, también compleja (variantes de la normalidad en el estudio descriptivo de la papila, valoración papilar en 2 dimensiones en la retinografía, dependencia de la colaboración del paciente al realizar las pruebas, subjetividad del observador, luminosidad en la captura de la imagen, opacidad de medios,...), hayan contribuido a la baja sensibilidad encontrada.

Burr afirma que una estrategia de diagnóstico precoz de GAA ideal debería fácil de aplicar e interpretar ⁽⁹⁹⁾. La complejidad de interpretación y aplicación de los criterios y la retinografía en sí, podría haber dificultado la interpretación de las imágenes, especialmente en los casos donde el diagnóstico pudiera ser menos claro, llevando a error en la emisión del juicio clínico final como sano o enfermo para GAA.

Posiblemente, un insuficiente entrenamiento o familiarización de los MAP con la patología estudiada y el uso de la retinografía también podría haber contribuido a este hecho. Esta posibilidad explicaría además el número de retinografías valoradas por MAP dadas como no valorables. En la retinografía, la papila pasa a ser un elemento bidimensional estático, lo que en algunos casos puede llevar a errores de interpretación de la imagen atribuidos a la posición del paciente, intensidad de luz, enfoque, interposición de estructuras que o dejan visualizar correctamente la papila o centralización de la imagen.

Para confirmar la teoría antes expuesta, se entregó a cada MAP una encuesta de valoración de la experiencia percibida durante la investigación. Incluía una *encuesta sencilla tipo Likert* de acuerdo-desacuerdo (ANEXO-5 A y B), con 4 opciones posibles (totalmente de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo) y dos preguntas finales de respuesta libre con dos apartados: uno sobre la lectura de la retinografía y otro sobre el ANEXO 3 usado como modelo de criterios diagnósticos.

Uno de los MAP evaluó el ANEXO 3 como herramienta difícil de comprender y difícil de aplicar. Ambos MAP coincidieron en que la utilización de la retinografía para la lectura papilar en cribado de GAA les resultó compleja. También resultó complejo el definir un diagnóstico claro a partir de las imágenes. Sin embargo, para ambos investigadores fue sencillo el cálculo numérico del E/P. Los mismos MAP al ser preguntados por mejoras al

respecto, proponían más formación y criterios y pautas más sencillas y prácticos refiriéndose al ANEXO 3.

Se detectó una *elevada especificidad* de la retinografía como prueba de diagnóstico precoz de GAA, cumpliendo con los requisitos esperados para ser usada como prueba de cribado. Este hecho puede confirmar la explicación anterior para la baja sensibilidad, ya que ambos resultados muestran que las retinografías de pacientes sanos fueron satisfactoriamente clasificadas como tales, pero el conflicto se presentó ante la interpretación de las retinografías patológicas para clasificarlas o no como tales. Una mala comprensión de los criterios establecidos para ello, bien por ser demasiado complejos o poco claros, lo justificaría.

Los resultados obtenidos en el estudio parecen ser similares a los presentados por Pasquale en su estudio sobre la utilidad de la retinografía para el cribado del GAA ^(135, 136). En 2006, Pasquale propuso utilizar para el cribado de GAA la estrategia del programa nacional de teleimagen retinal creado por la Administración de Veteranos de EEUU (VA) para el cribado de la retinopatía diabética. La *teleretina* consistía en la realización de retinografías con una serie de 3 imágenes, que se almacenaban y transmitía telemáticamente al 2º nivel asistencial para valoración ⁽¹³⁵⁾. En 2007 llevó a cabo el primer estudio al respecto, en el que se evaluó la sensibilidad y especificidad de la *teleretina* usada en el programa de diabetes para identificar papilas sospechosas de glaucoma. Tras estudiar 175 pacientes a los que se les practicó una

retinografía no midriática, encontraron una elevada especificidad (96%) y una sensibilidad insuficiente para la detección de papilas sospechosas de glaucoma mediante retinografía. La baja sensibilidad se atribuyó a la no existencia de un programa informático específico para la valoración glaucoma aplicado a la interpretación diagnóstica de las imágenes ⁽¹³⁵⁾.

La fotografía funduscópica por estereografía es un método útil en el cribado del GAA que podría en cierta manera asemejarse a la imagen obtenida por retinografía. Es una prueba con posibilidad de realizarse desde Atención Primaria y transmitir imágenes telemáticamente. Entre sus limitaciones está la necesidad de contar con un equipo y personal especializado y entrenado específicamente para su realización y su baja sensibilidad y especificidad, aún menores a las encontradas para la retinografía (S 65-77% y E 59-98%) ^(14, 93).

Un estudio del Venu Eye Institute & Research Centre, de New Delhi (India) realizado en 2010, comparó las evaluaciones obtenidas para los mismos pacientes (n=247) por dos oftalmólogos para diferentes patologías oftalmológicas, entre ellas el glaucoma. Uno de los oftalmólogos realizó la valoración mediante diferentes herramientas de teleoftalmología, incluyendo el Teleglaucoma (cribado de GAA mediante transmisión telemática de imágenes papilares); el otro utilizó las evaluaciones clínicas habituales ⁽¹³⁶⁾.

Se encontró que aunque la telemedicina mostró una sensibilidad elevada para las cataratas (98.27%, IC 89.54-99.9) y enfermedad corneal (97.2%, IC 87.3-

99.88), la sensibilidad fue moderada para enfermedades de la retina (81.63%, IC 67.52-89.42) y baja para el glaucoma (72.1%, IC 57.29-83.33) ⁽¹³⁷⁾, dato concordante con los hallazgos encontrados para la retinografía.

La especificidad encontrada no se asemeja a la que se obtuvo para la retinografía, ya que fue moderada para enfermedades corneales (62.5%, IC 25.89-89.78) y retinianas (75.1%, IC 42.8-9.3) y baja para catarata (50.1%, IC 20.14-79.85) y glaucoma (77.78%, IC 51.92-92.63) ⁽¹³⁷⁾.

Thomas y colaboradores, tras una revisión sistemática sobre la efectividad del teleglaucoma comparada con el examen en vivo del paciente, refieren que el Teleglaucoma (basado en imágenes papilares) es menos sensible (83.2%, IC (77-88.1) pero más específico (79%, IC 66.8-87.6%) que el examen oftalmológico para detectar GAA ⁽¹³⁸⁾

Respecto a la seguridad de la retinografía como prueba de cribado del GAA medida por los valores predictivos, se podría decir que la retinografía no es una prueba suficientemente segura para el cribado del GAA. Se obtuvo un *valor predictivo positivo bajo* y un *valor predictivo negativo alto* para la retinografía usada como método de diagnóstico precoz de GAA. Como prueba de diagnóstico precoz lo ideal sería que ambos fueran elevados, especialmente el VP+, ya que el objetivo del cribado es captar el mayor número de potenciales enfermos ⁽¹²⁹⁾.

El hallazgo de un VP- elevado y VP+ bajo se correlaciona con lo esperado para una patología de baja prevalencia como el GAA ya que su concepto depende en gran medida de la *prevalencia* de la patología a estudio ⁽¹²⁹⁾. La prevalencia del glaucoma en España es similar a la de otros países europeos y varía entre el 1.33 y 3% ^(9, 15, 21, 26,27). En nuestro estudio, hemos encontrado una prevalencia del 8.76% para el GAA, similar a la de algunos estudios publicados ⁽⁴⁾. Siendo la prevalencia del GAA baja, los VP se comportan de manera que un resultado negativo permite descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo el VP- mayor, pero un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo valor predictivo positivo bajo como el de nuestro estudio ⁽¹²⁹⁾.

La teoría anteriormente expuesta para explicar la baja sensibilidad obtenida, podría ser aplicable para explicar en parte el VP+ bajo obtenido. Unos criterios diagnósticos complejos en su aplicación a la hora de interpretar la imagen como altamente sospechosa de glaucoma o no, puede crear dudas a la hora de clasificar las retinografías como patológicas, mientras que los pacientes sanos serán fácilmente identificados y descartados (VP negativo alto).

Los resultados obtenidos para la retinografía como herramienta de cribado se asemejan más a los publicados por Kiage y colaboradores, en cuyo estudio si hubo MAP colaboradores. Realizaron un estudio en Kenia comparando la evaluación clínica por Oftalmólogo (con campo visual, y evaluación del fondo de ojo) con el examen por Teleglaucoma interpretado por un especialista en glaucoma. Se obtuvo una S 41.3%, E 89.6%, VP+ 77.5% y VP- 82.2%. Los

resultados se atribuyeron a la baja experiencia de los MAP colaboradores, baja calidad de las imágenes obtenidas y diferencias entre los criterios usados por los MAP entre otros ⁽¹³⁸⁾.

Por otra parte, valorando la utilidad de una prueba diagnóstica a partir de los CP + y –, según la modificación que su resultado produce en la probabilidad de estar enfermo, los resultados parecen indicar que la retinografía como herramienta de cribado de GAA si aportaría información útil, pero sería una aportación *moderada* en los casos con diagnóstico de GAA e *insignificante* para los sanos ⁽¹³⁰⁾.

Se objetivó que una retinografía dada como positiva para alta sospecha de GAA fue entre 3 y 7 veces más probable en pacientes con GAA que sanos (*cociente de probabilidad positiva* entre 3.07-7.38 tras valorar cada par de comparaciones entre observadores). Un resultado negativo en pacientes enfermos fue entre 0.6 y 0.8 veces más probable en pacientes enfermos que en sanos (*cociente de probabilidad negativo* entre 0.62-0.84).

Los CP + y – se calculan a partir de la sensibilidad, por lo que los criterios complejos de cribado, las limitaciones de la retinografía para realizar mediciones específicas papilares y la insuficiente formación de los MAP que pudieron afectar a la sensibilidad, también pudieron influir en su valor.

Otro aspecto importante a valorar para determinar la exactitud y comportamiento de la retinografía en el cribado del GAA era la concordancia de

los resultados emitidos por los MAP con los considerados de referencia (oftalmólogo). Los resultados indicaron una concordancia medida por el índice Kappa *pobre-débil*, respecto a la emisión de un juicio clínico de diagnóstico de GAA.

Destaca que la misma concordancia se encontró al comparar a ambos MAP entre sí. Se decidió realizar la comparación entre ambos MAP para descartar o confirmar los sesgos atribuibles a la mayor habilidad o capacidad de un determinado MAP para la lectura de retinografías y comprobar la posible subjetividad atribuible a la lectura de las retinografías y emisión de un juicio clínico.

El hecho de que no se hayan encontrado diferencias entre MAP y oftalmólogos y entre ambos MAP entre sí podría explicarse por la alta subjetividad a la que está sujeta la interpretación de los hallazgos de las pruebas realizadas, tanto para oftalmólogos como para los MAP y, como se ha explicado previamente, debido a la complejidad de los criterios de clasificación para el diagnóstico de GAA y necesidad de mayor formación de los MAP al respecto.

En el estudio realizado en la India por Gupta y colaboradores, la tecnología de Teleglaucoma se encontró una concordancia moderada para la habilidad de diagnosticar GAA con un Kappa entre 0.58-0.87 entre ambos observadores ⁽¹³⁷⁾. Cabe destacar que la comparación se realizó entre dos especialistas oftalmólogos, y no con Médicos de Atención Primaria, y que no se especifica en el estudio los criterios y pautas seguidos para determinar el diagnóstico.

Sin embargo, la valoración de la concordancia para la medición del índice E/P entre MAP y oftalmólogos y entre ambos MAP resultó más favorable, con una concordancia *moderado-substancial* medida por el CCI en todas las comparaciones. Este hallazgo llama la atención, dados los datos previos en cuanto a validez de la prueba diagnóstica, teniendo en cuenta que la medición del E/P no se realizó con ninguna herramienta informática específica, si no a “mano alzada” por todos los investigadores. Se decidió usar este coeficiente E/P ya que permite fijar un estándar de diagnóstico fácilmente aplicable, reproducible, medible y objetivo basado en una cifra numérica, ampliamente utilizado en el colectivo oftalmológico ^(9, 13, 14, 69, 71). Los resultados obtenidos corroboran estas características y su utilidad para el diagnóstico del GAA.

Resultados similares obtuvieron Kiage y colaboradores en su estudio comparativo entre el diagnóstico oftalmológico por pruebas convencionales y el obtenido por Teleglaucoma. Encontraron una concordancia moderada en la evaluación del E/P entre ambos métodos ⁽¹³⁸⁾.

A pesar de ello, el diagnóstico final de GAA por retinografía no se establecía sólo por este parámetro, sino por el conjunto de criterios expuestos en el ANEXO 3, entre los que estaba el E/P. Esto explicaría que aunque se obtuvo un considerable grado de concordancia en la variable numérica E/P, la concordancia en la emisión de un juicio diagnóstico de GAA fuera muy pobre.

Posiblemente, la complejidad del cómputo de los criterios para la valoración final fuera la causa explicativa de la discordancia de resultados finales al emitir un juicio de GAA.

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue el de describir factores de riesgo y características poblacionales de los pacientes estudiados y su posible relación con el GAA.

Todos los pacientes estudiados pertenecían a la misma Zona Básica de Salud y fueron estudiados en un periodo de 8 meses. No se incluyó ningún paciente de raza diferente a la blanca, por lo que en este estudio no se pudo obtener datos de la relación entre la raza y el GAA.

Los criterios de inclusión y exclusión seleccionados fueron:

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus
- Diagnóstico de hipertensión arterial registrado en historia clínica de atención primaria.
- Edad entre 40-70 años.

Estos criterios se establecieron en base a la evidencia encontrada respecto a su influencia como factores de riesgo para GAA (en el caso de la DM e HTA)

(16, 49, 50). Respecto a la edad, el rango seleccionado se ajustó en base a dos aspectos:

- Límite inferior 40 años: por ser el límite a partir del cual se considera edad de riesgo ^(16, 18, 28, 43, 44).
- Límite superior 70 años: El sistema informático del campímetro utilizado para determinar el campo visual compara mediante un logaritmo los resultados obtenidos de cada paciente con el estándar que correspondería para su edad en la base de datos de la que dispone. Permite calcular automáticamente falsos positivos, falsos negativos y realizar una aproximación diagnóstica por el patrón campimétrico comparado. En esta base de datos el límite superior para la edad es 70 años, por lo que ampliar la franja de edad supondría que el sistema por defecto compararía los resultados de participantes mayores de 70 años con el estándar de 70 años, con riesgo de sesgo de clasificación. Por otra parte nuestro estudio pretende valorar una medida que potencialmente podría utilizarse como instrumento de diagnóstico precoz. La aplicación de la medida que exponemos tiene un objetivo preventivo por lo que aunque la prevalencia del GAA aumenta proporcionalmente la edad, las personas de mayor edad son las que presentan los estadios más evolucionados, perdiéndose el carácter preventivo de la prueba de aplicarse en estos grupos.

Como criterios de exclusión se utilizaron:

- Constancia en historia clínica de imitación para realizarse las pruebas diagnósticas: encamamiento, cataratas no intervenidas...
- Existencia de diagnóstico de glaucoma previo y/o retinopatía diabética en seguimiento por oftalmología.

De esta manera se eliminaron potenciales pérdidas de muestra, bien por no poder acudir a realizarse las pruebas o bien por riesgo de obtener pruebas no valorables. Aunque algunos estudio revisados si incluyeron pacientes ya diagnosticados, se decidió no incluirlos en el estudio por dos razones. La primera, eliminar el riesgo de posible pérdida del doble ciego: si un paciente ya diagnosticado de GAA estaba en seguimiento por oftalmología y era conocido en el servicio, podía influir en la valoración oftalmológica. Por otra parte, el enfoque del estudio pretendía ser la valoración de una herramienta de cribado, que nunca es aplicable en prevención secundaria, sino primaria.

No se incluyeron pacientes según antecedentes familiares o predisposición genética conocida para glaucoma, por lo que tampoco pudo estudiarse la asociación con este factor de riesgo a pesar de su relevancia ampliamente demostrada en la literatura ^(19, 22,35-39)

A pesar de la relación existente entre el GAA y la HTA, y con más evidencia científica, con la DM mal controladas, la muestra estudiada presentaba un buen

control de ambos parámetros. Los valores estudiados de TA y HbA1c se usaron como parámetros de control tanto de HTA como de DM respectivamente. Se encontró que la mayoría de pacientes se ajustaban a las indicaciones de las guías clínicas de seguimiento y control. Para el control de HTA en población diabética tipo 2, la guía NICE de 2015 recomienda añadir fármacos hipotensores si las medidas higiénico dietéticas no consiguen reducir la TA por debajo de 140/80 mmHg o 130/80 mmHg en paciente con lesión de órgano diana (renal, retiniano o cerebrovascular) ⁽¹³⁹⁾. Según el Proceso Asistencial Integrado Diabetes Mellitus Tipo 2 de la Junta de Andalucía - Consejería de Salud del 2002 ⁽¹²⁵⁾, uno de los objetivos de buen control para la DM es una HbA1C < 7%. Tomando como referencia estos parámetros de buen control de DM tipo 2 en adultos que aconseja la guía NICE y el PAI de DM ^(126, 139) podríamos decir que en general la muestra presentó un buen control de FRCV.

Se encontraron algunos pacientes con diagnósticos de HTA y DM sin seguimiento ni tratamiento activos, lo que podría atribuirse a errores de registro en la historia digital o bien pacientes con escaso compromiso en el seguimiento de los FRCV. Se puede decir que el registro de datos en historia digital según los programas y procesos en los pacientes revisados en general fue aceptable.

La mayoría de pacientes presentaban menos de 10 años de evolución de DM, predominando el tratamiento único con ADO, como corresponde a DM incipientes y con buen control.

En la mayoría de pacientes no se encontró ningún hallazgo oftalmológico relevante, ni en la exploración por retinografía, ni en la realizada por biomicroscopía. Los hallazgos relacionados con retinopatía diabética encontrados en las retinografías y exploración oftalmológica fueron escasos, correspondientes a pacientes puntuales con mal control o larga evolución que supondrían la excepción en la muestra estudiada. Generalmente, su presencia se asocia a un mal control diabetológico y más de 10 años de evolución de DM, lo que no concuerda con las características generales encontradas en la muestra. Cabría destacar que el dato utilizado para determinar el tiempo de evolución de DM fue el año de inicio del registro del Proceso DM en la historia digital del paciente, que no necesariamente en todos los casos correspondería al real de inicio de la DM.

En el análisis considerando a cada paciente como una unidad diagnóstica, se detectaron 17 pacientes con GAA positivo valorado por oftalmología.

Se encontró mayor prevalencia de diagnóstico de GAA en el sexo femenino, con diferencias estadísticamente significativas. Este hecho concuerda con la bibliografía revisada ^(3,4), que muestra una mayor prevalencia del GAA en el sexo femenino. Jaén y Díaz por su parte, no establece relación entre el sexo y el GAA, limitándose solamente a valorar la relación entre el nivel de PIO y el sexo (no encontró diferencias significativas) ⁽²¹⁾.

El *tratamiento diabético* más prevalente en los pacientes con GAA positivo fueron los ADO en monoterapia, pero no se encontró significación estadística entre el tipo de tratamiento y el diagnóstico de GAA. Aunque si hay registro bibliográfico referente a la relación de la DM y el GAA ^(16, 51,52), no se han encontrado datos que relacionen el tratamiento antidiabético con el GAA. Si parece haber relación con otros tratamientos, como el consumo de estatinas a altas dosis ⁽⁵⁴⁾.

La media de *años de evolución* de DM de la muestra no superaba los 5 años. Se comprobó que los pacientes diagnosticados de GAA presentaban *mayor tiempo de evolución de DM*, pero no se encontró relación estadísticamente significativa para este hecho. La asociación de la DM con el GAA como factor de riesgo ha sido ampliamente estudiada y parece ser bidireccional, de manera que la DM es un factor de riesgo para desarrollar GAA y la presencia de GAA en un paciente con DM es un factor de riesgo para la pérdida de visión ^(16, 51,52). Los pacientes diabéticos de larga evolución asocian en general peor control y mayor presencia de complicaciones secundarias, incluidas las oculares, lo que podría explicar el hallazgo de más años de evolución de DM en los pacientes con GAA.

Respecto al nivel de *HbA1c*, la mayoría de pacientes presentaban niveles en rango de buen control diabetológico. No se encontró relación estadísticamente significativa del nivel de HbA1C con el GAA, a pesar de que una HbA1c elevada se relaciona a DM mal controlada y por lo tanto con sus

complicaciones oculares. No se han encontrado estudios que relacionen el nivel de HbA1c con el diagnóstico de GAA.

La mayoría de pacientes no presentaban otros hallazgos patológicos oculares concomitantes, pero este hecho no tuvo una relación estadísticamente significativa con el diagnóstico de GAA. Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa con los hallazgos sugestivos de retinopatía diabética.

Aunque la literatura revisada muestra clara asociación entre la *edad* y el diagnóstico de GAA (a mayor edad, mayor prevalencia de GAA) ^(16, 18, 28,43, 44), la relación encontrada aquí se situaba al borde de la significación estadística.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el nivel TA sistólica y el diagnóstico de GAA, pero la relación encontrada entre GAA y TA diastólica se situaba al borde de la significación estadística. No se ha encontrado en la literatura referencia a la posible relación de la TAD y no la TAS con el GAA. De hecho, la literatura revisada muestra controversia sobre la posible relación o no de los niveles de TA y GAA ^(16, 43,50).

El hallazgo más relevante fue la relación significativa entre el nivel de excavación papilar (excavación positiva con E/P $\geq$ 6) y diagnóstico de GAA. Se detectó de una media de E/P mayor el doble entre los pacientes con GAA positivo que entre los negativos.

El índice E/P es ampliamente usado para determinar el nivel de excavación papilar, por ser fiable y fácil de obtener ^(9, 13, 14, 69, 137). La mayoría de guías lo establecen entre sus criterios diagnósticos ^(16,18, 63, 64, 78). Por lo tanto, su determinación es fundamental en el diagnóstico de GAA. Señalar que a pesar de la relación encontrada, en todos los casos se aplicaron los criterios de diagnóstico de GAA del ANEXO 3, de manera que un E/P positivo no fue necesariamente clasificado como GAA si el resto de pruebas no eran indicativas de diagnóstico.

Los resultados encontrados contrastan con los de un muy reciente estudio publicado por Mwanza y colaboradores, en el que compara específicamente la relación entre el E/P medido por funduscopia (exploración básica oftalmológica considerada de referencia) y el calculado por fotografía estereoscópica de la papila. Se evaluaron 2038 ojos de 1019 pacientes por ambos métodos en el mismo día tras dilatación pupilar, biomicroscopía con lámpara de hendidura y lente de 90D realizada por especialistas en glaucoma, y por imágenes estereoscópicas del disco interpretadas en centros de lectura de imágenes (Moorfields EyeHospital de Londres, UK) ⁽¹⁴¹⁾. Los mismos clínicos que realizaron la evaluación por biomicroscopía, realizaban la lectura de las imágenes estereoscópicas. Se encontraron grandes diferencias entre ambas estimaciones en la valoración de un gran número de pacientes (entre el 33.5-48.7% de los pacientes evaluados), mostrando una pobre concordancia entre ambas técnicas. La relación entre E/P medido por biomicroscopía y E/P determinado por la fotografía del nervio óptico tuvo un coeficiente de

correlación lineal -0.29 ($p < 0.001$), mostrando una mala correlación entre ambos resultados ⁽¹⁴⁰⁾.

Estudios previos sobre la concordancia entre la medida del E/P por fotografía estereoscópica y la obtenida por biomicroscopía presentaron resultados controvertidos ^(141, 144). El estudio de Kyari y colaboradores encontró también importantes discrepancias entre los dos métodos ($p=0.061$). Se observó que cuando los cambios papilares eran muy evidentes, la medida del E/P era más sencilla y la detección por ambos métodos más similar ⁽¹⁴¹⁾. Por su parte, Jayasundera y colaboradores, encontraron buena concordancia entre la valoración del E/P realizada por exploración clínica, fotografía estereoscópica, imagen digital de la papila y la tomografía de Heidelberg, siendo menor en los casos de discos y excavaciones pequeñas ⁽¹²⁾. Cabe destacar que al estudio de Mwanza presentó la particularidad de que la interpretación de las fotografías se realizó en centros de referencia y por los mismos clínicos que realizaban la exploración biomicroscópica.

La media de PIO fue muy similar entre los pacientes con GAA positivo y negativo (15.86 y 15.93 respectivamente) y no se encontró ninguna relación significativa entre nivel de PIO y diagnóstico de glaucoma. Aunque tradicionalmente se ha asociado una PIO elevada con el glaucoma ^(2, 16, 21) y en la práctica clínica, así como algunos estudios de cribado, se ha pretendido usar como herramienta de diagnóstico, los resultados encontrados muestran que el uso de la PIO aislada como criterio diagnóstico sería un error claro y que la PIO no es un factor relevante de cara al cribado del GAA. Las últimas

recomendaciones en diagnóstico y manejo de GAA por las guías de práctica clínica están acordes con el hallazgo obtenido, desaconsejándose en todas ellas su uso aislado como herramienta diagnóstica ^(16, 64, 77, 78, 63).

En el análisis de la relación con el resultado de la campimetría, los resultados fueron confusos ya que se encontró relación estadísticamente significativa para el OD, pero sin relación para OI. No existe ninguna explicación anatómica ni fisiológica para este hecho ni se han encontrado referencias bibliográficas al respecto. Probablemente estos resultados se relacionen con la subjetividad tanto del explorador como del paciente para la interpretación y realización de la campimetría respectivamente. Debido a la complejidad de su ejecución, la guía de la AAO recomienda valorar las sucesivas ejecuciones de la prueba y sus variaciones en el tiempo, para que el resultado sea lo más fiable posible ^(16, 64).

En el estudio expuesto, se dedicó un tiempo amplio inicialmente para explicar la ejecución de la prueba, pero no se realizaron “entrenamientos” ni se repitieron las pruebas excepto en casos muy claros de mala ejecución, donde se procedía a anular la previa y repetirla, un máximo de 2 ocasiones. Más repeticiones seguidas solo ocasionan más fatiga en el paciente, especialmente a nivel visual, y más riesgo de fallos de ejecución o falsos positivos.

El análisis multivariante las únicas variables que mostraron relación significativa con el diagnóstico GAA fueron la variable excavación papilar y la campimetría. Este hallazgo corrobora la necesidad de combinar la evaluación funcional y anatómica de la retina para llegar a un correcto diagnóstico de GAA ^(63, 64,65). Este hecho concuerda con los resultados obtenidos por Kumar y

colaboradores. En su estudio analizaron la efectividad del cribado del glaucoma por telemedicina comparándolo con los métodos habituales de diagnóstico. Valoraron un total de 399 pacientes a los que se realizó medición de E/P en fotografía digital de fondo de ojo transmitida telemáticamente, medida de PIO, campimetría y oftalmoscopia. Se encontró una buena concordancia para el E/P entre el índice medido en fotografía digital y el obtenido por oftalmoscopia. Kumar concluye que la evaluación del E/P y el campo visual unido a los recursos telemáticos fueron las herramientas más útiles en el cribado del glaucoma, pudiendo ser una alternativa al cribado convencional ⁽¹⁴³⁾.

a. Limitaciones del estudio:

Los programas informáticos que se utilizan actualmente están diseñados para la detección de retinopatía diabética, pero no para la medición de excavación papilar con precisión. Sería necesario valorar la aplicación de los mismos ya que podría mejorar los resultados encontrados.

Se requiere entrenamiento de los médicos de familia para realizar la lectura de imágenes papilares para el cribado del GAA. Podría mejorarse mediante programas de formación para médicos de Atención Primaria similares a los creados en el caso del cribado de retinopatía diabética.

Otros aspectos a tener en cuenta es el derivado del propio carácter evolutivo del GAA, que puede presentarse en un gran abanico de posibilidades, desde

afectaciones leves asintomáticas a importantes daños en el campo visual, así como las variantes morfológicas en tamaño y forma de la papila dentro de la normalidad y /o en el contexto de cuadros como la miopía. Todo ello hace necesario que en muchos casos el diagnóstico definitivo de GAA en un paciente sea tras su seguimiento y estudio en el tiempo de las características de la papila, valores de PIO y afectación del campo visual. Por este motivo se ha considerado más correcto hablar de pacientes con alta sospecha de GAA, para aquellos que cumpliendo los factores de riesgo considerados criterios de inclusión, posean finalmente pruebas concluyentes, en lugar de hablar de diagnóstico de GAA. Esta incertidumbre inicial que podría explicar la sensibilidad encontrada en el estudio, se vería solventada al igual que ocurre en el caso de la retinopatía diabética, donde el MAP realiza una primera valoración de la imagen, que si resulta sospechosa, es transmitida al segundo nivel. Es el oftalmólogo quien tras su valoración, determina si realmente la retinografía es sospechosa, incluyendo al paciente el programa de seguimiento especializado.

18. CONCLUSIONES:

a) Respecto al objetivo principal:

- Se podría concluir que tal y como se ha planteado en este estudio, la retinografía realizada en atención primaria y leída por MAP no sería actualmente una herramienta útil de diagnóstico precoz para GAA, ya que no ha demostrado suficiente validez ni seguridad, especialmente debido a su baja sensibilidad y VP+, dependiente de la prevalencia de la patología estudiada.

b) Respecto a los objetivos secundarios:

- En base a los resultados de este estudio, los médicos de atención primaria no presentaron una capacidad suficiente para utilizar las imágenes papilares digitales obtenidas por retinografía para emitir diagnósticos de sospecha de GAA.
- Según las encuestas de satisfacción tipo Likert completadas por los MAP, podríamos decir que la aceptabilidad en el uso de retinografía para cribado de GAA por los MAP fue buena. Lo percibieron como una herramienta útil, pero a su vez, difícil de aplicar, coincidieron en la necesidad de simplificar el proceso y más concretamente los criterios diagnósticos utilizados.
- La concordancia obtenida para emitir un diagnóstico de GAA entre MAP y oftalmólogo fue pobre e insuficiente.

- La muestra estudiada fueron pacientes de ambos sexos, diabéticos e hipertensos, con menos de 5 años de evolución media de la DM, sin presencia de complicaciones diabéticas oftalmológicas en general y con parámetros de buen control de DM e HTA. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento antidiabético, el nivel de TAS, el nivel de HbA1C, los años de evolución de la DM ni el nivel de PIO y el diagnóstico de GAA. Sí se encontró relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de GAA y el sexo femenino y nivel de excavación por E/P. La relación entre el diagnóstico de GAA y la TAD y la edad, presentaron resultados al borde de la significación estadística. La campimetría presentó resultados no concluyente, al obtenerse una relación estadísticamente significativa para el OD pero no para el OI. En el análisis multivariante las variables relacionadas con el diagnóstico de GAA fueron la campimetría y el E/P.

19. CONSIDERACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:

Dado que la sensibilidad de la retinografía para el diagnóstico de GAA ha sido el punto más débil encontrado, cabría proponer varios puntos de mejora que podrían trabajarse:

- Dotar de una mejor y más profunda formación en el diagnóstico de GAA de los observadores en Atención Primaria.
- Diseñar de herramientas de medición específicas para la descripción papilar adaptables a los programas informáticos de retinografía.
- Establecer de criterios diagnósticos más claros y simplificados. Según Burr, una estrategia de diagnóstico precoz de GAA ideal debería ser, segura, fácil de aplicar e interpretar, transportable, rápida de realizar, con buena aceptabilidad por los pacientes, y suficientemente válida para distinguir entre pacientes con y sin GAA ⁽⁹⁹⁾. Dados los resultados obtenidos respecto al E/P, una opción sería limitar los criterios al coeficiente E/P exclusivamente, ya que ha sido muy bien aceptado y utilizado por los MAP y ha demostrado significación estadística clara con el GAA positivo.
- Añadir otras pruebas de cribado concomitantes que proporcionaran más sensibilidad, como el estudio de la PIO o la agudeza visual ^(90, 91,93, 95, 96). Estudios previos han propuesto utilizar para el cribado del glaucoma herramientas de imagen más propias de Oftalmología y no disponibles actualmente en Atención Primaria. Es el caso de Gómez J y colaboradores, que presentaron en 2015 los resultados preliminares de un estudio sobre rastreo de GAA basado en detección guiada por imágenes y telemedicina. En su caso, la prueba utilizada fue la OCT ⁽¹¹⁴⁾.

Michelson y Groh propusieron en 2001 un modelo de test multimodal con 7 recursos telemédicos diferentes conectados por internet con centros de lectura de pruebas: breve historia médica digitalizada, funduscopy no midriática con cámara Canon CRG-NM, tonometría sin contacto (Canon TX-10), analizador de fibras de la retina GDX, láser confocal de barrido (HRT – Heidelberg), campo visual (Octopus 1-2-3) y perimetría de duplicación de frecuencia (PDF o frequency doubling technology FDT) que se realizaron a cada paciente⁽¹⁰⁸⁾. Actualmente estas estrategias no serían viables en nuestro medio, dado que no se dispone de dichas herramientas en Atención Primaria.

- Incluir grupos de pacientes con mayor prevalencia de GAA y riesgo de desarrollo precoz de complicaciones, como los pacientes con antecedentes familiares de GAA y componente genético conocido^(19, 35, 36, 37,38). Al usarse la retinografía en nuestro medio como un método de cribado de retinopatía diabética, y ser la población diabética un grupo de mayor prevalencia de FRCV y de glaucoma, decidimos inicialmente limitar a este grupo nuestro estudio, resultando la prevalencia de GAA en población DM insuficiente para demostrarlo. Los pacientes con antecedentes familiares de glaucoma no se han incluido en el estudio, siendo el antecedente familiar de primer grado un factor de riesgo fuerte y ampliamente estudiado para GAA.

Como resultado reseñable obtenido, destacar la buena concordancia entre MAP y oftalmólogo para determinar el índice E/P. El hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por otros investigadores en este sentido^(141,142). El

índice E/P es ampliamente conocido y utilizado en el ámbito oftalmológico, con gran experiencia de uso ^(9, 13, 14, 69, 137) y se incluye en las guías de manejo de glaucoma como claro factor a determinar en el diagnóstico y seguimiento ^(16,18, 63, 64, 78). Teniendo en cuenta que la determinación E/P es estrictamente descriptiva y visual, fácilmente aplicable en las retinografías y que la determinación del valor de E/P ha sido el factor que con más significación estadística se ha relacionado a un diagnóstico de GAA positivo, habría que valorar el invertir en aplicaciones informáticas que optimizarían éstos resultados. Actualmente existen investigaciones orientadas a crear aplicaciones de medición papilar y descripción de sus características. Luiz J.A.O y colaboradores, realizaron un estudio en 2014 sobre la utilidad de un software llamado LabVIEW que permite usar instrumentos virtuales con técnicas de procesamiento digital para valorar tanto el disco, como las fibras nerviosas de la retina cuyos resultados preliminares son prometedores ⁽¹⁴⁴⁾. La aplicación de este programa informático supondría una mejora tecnológica de las herramientas informáticas ahora disponibles y mayor rentabilidad al aparataje en el que ya se ha invertido.

A pesar de los resultados no favorables para el objetivo principal, se ha conseguido establecer algunos puntos importantes respecto al GAA:

- Crear conciencia del problema de salud tanto en la población, como entre los profesionales sanitario de Atención Primaria.
- Desmitificar la relación entre PIO elevada y GAA.

- Aportar información actual sobre algunos factores de riesgo asociados al GAA.
- Corroborar la complejidad del diagnóstico de GAA y la dificultad para diseñar una estrategia de cribado útil, así como la necesidad de programas con metodología descriptiva y funcional combinados que lo faciliten.
- Abrir una ventana para aportar una doble rentabilidad a la inversión realizada en retinógrafos y la posibilidad de crear un programa de e-Oftalmología similar al que se sigue para la retinopatía diabética, utilizando la transmisión de imágenes sospechosas de glaucoma vía intranet hasta el 2º nivel asistencial.

Un estudio sobre las tendencias actuales y futuras de la e-Oftalmología incluye al glaucoma crónica, junto a la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, como patología tributaria a beneficiarse de esta estrategia. Aunque se afirma que los resultados en estudios previos son prometedores, expone también la necesidad de usar varias técnicas combinadas dada la complejidad diagnóstica del GAA ⁽¹⁴⁵⁾.

El principal beneficio de este estudio es presentar la posibilidad de un diagnóstico precoz de glaucoma de ángulo abierto en población con factores de riesgo utilizando una herramienta ya disponible en Atención Primaria, lo que dotaría de una doble utilidad a la inversión económica realizada para su adquisición. Considerando que actualmente no se dispone de otros protocolos

para el cribado de GAA en los programas de salud pública de Atención Primaria, habría que valorar esta posibilidad de realizar estos ajustes.

La incorporación de un protocolo para diagnóstico precoz de GAA supondría ampliar el abanico de patologías para las que podría hacerse diagnóstico y prevención precoces desde atención primaria, evitando la progresión del GAA a ceguera legal y reduciendo los gastos requeridos en la atención pública a esta población derivados su atención en estadíos evolucionados. Este dato se hace especialmente relevante si atendemos al esperable aumento de prevalencia de GAA por envejecimiento poblacional futuro (de si persisten los patrones demográficos actuales) ^(16, 18, 22, 43,44) e inmigración de población de raza negra y asiática (entre los que la prevalencia es aún mayor) ^(3,9, 10, 16, 21,23, 45). En su estudio de coste-efectividad de la detección y tratamientos precoces del GAA por oftalmólogos en la Universidad de Maastricht (Holanda) en 2008, Peeters A. concluyó que la medida con mayor impacto económico en coste-efectividad fue la modificación en la incidencia de diagnósticos de GAA a partir de estrategias de diagnóstico precoz ⁽¹⁰¹⁾. En los últimos años se han realizado múltiples estudios en diferentes países presentando el diagnóstico precoz de GAA por imagen transmitida telemáticamente como una herramienta útil para el diagnóstico precoz del glaucoma ⁽¹⁴⁶⁾. El estudio realizado por Verna y colaboradores en Alberta (Australia) presenta el teleglaucoma como una herramienta útil, que además reduce el tiempo de espera de consultas especializadas, para la que deberían ampliarse los estudios de coste-efectividad ⁽¹⁴⁷⁾.

Este estudio podría suponer un primer paso en el establecimiento futuro de programas de detección precoz del GAA desde atención primaria y en coordinación con atención especializada, suponiendo un acercamiento al trabajo conjunto entre ambas, permitiendo crear documentos de consenso y guías de práctica clínica publicadas aplicables en el Sistema Sanitario.

20. ANEXOS

ANEXO 1:

INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE EL ESTUDIO

TITULO: Retinografía y Diagnóstico Precoz de Glaucoma Crónico en Atención Primaria.

Le proponemos participar en un estudio que se va a realizar en colaboración con su Centro de Salud sobre el diagnóstico precoz del Glaucoma Crónico. Su participación es totalmente voluntaria y servirá para ampliar el estudio sobre el diagnóstico de esta patología con el fin de ayudar a su diagnóstico precoz y tratamiento, evitando su progresión a ceguera.

Será necesario acceder a algunos datos de su historia clínica que serán recogidos por los médicos que colaboran en el estudio. Sólo serán conocidos por éstos y por el equipo que realiza el estudio. Se guardará siempre la confidencialidad en lo referente a su usted o a cualquier información que usted nos dé o a la que accedamos.

Se requieren varias pruebas de cada uno de los pacientes y para su realización tendrá que acudir a una cita programada en consulta de Oftalmología de su Hospital de referencia y otra en un Centro de Salud colaborador (El Molino de la Vega, Huelva). Estas visitas se realizarán el mismo día, en la medida de lo posible, para evitar las molestias por varios desplazamientos.

Durante todo el estudio estaremos siempre a su disposición para resolver cualquier duda o pregunta que le surja. Puede Contactar con nosotros en el teléfono 959 263 700 (UGC Molino de la Vega, Dr José Calvo L. y Dra. Soraya Sánchez Glez.)

Su participación será siempre voluntaria y si en algún momento desea abandonar el estudio, deberá comunicárnoslo. Ello no influirá nunca en el trato hacia usted ni su salud.

Se le entrega a continuación la hoja en la que se recogerá por escrito su decisión voluntaria de participación en lo antes expuesto.

UGC Molino de La Vega, Huelva

Calle Fuente Heridos s / n

Consulta Nº2

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

TITULO: Valoración del uso de retinografía como método de diagnóstico precoz de glaucoma crónico en atención primaria: validación de la prueba en el cribado del glaucoma de ángulo abierto en población con factores de riesgo.

Don/Doña.....con
DNI.....

Don / Doña con DNI

tutor legal de Don/Doña.....

Manifiesto que:

- He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y se me han aclarado mis dudas.
- He recibido información en cantidad y calidad suficiente sobre el estudio.
- Comprendo que los datos que se recojan no serán conocidos más que los miembros del equipo que realizarán el estudio. Se guardará siempre el secreto médico.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento que lo desee. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por todo lo anterior, acepto y doy libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

Firma del participante:

Miembro del equipo que realiza el estudio y da información al tutor.

Dr/Dra

Firma del investigador/a:

Fecha __/__/__ __
día mes año

ANEXO 2A (a rellenar por Servicio de Oftalmología siguiendo los criterios unificados del Anexo 3):

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:
Retinografía y Diagnóstico Precoz de Glaucoma Crónico en Atención
Primaria..**

- Datos de filiación del paciente: AN.....
 - a. Apellidos y nombre
 - b. Teléfono de contacto:
- Centro de salud de referencia:
- Hospital donde se realizan los estudios:
- Datos del estudio:
 - a. Cumple los criterios de inclusión:
 - b. Oftalmólogo que realiza la valoración:

Pruebas que se le realizan y FECHA:

PARÁMETROS	OD	OI
PIO mmHg	VALOR:	VALOR:
CAMPIMETRÍA	No valorable: Normal: No sugestiva: Positiva:	No valorable: Normal: No sugestiva: Positiva:
BMC: EXCAVACIÓN E/P	VALOR E/P: Positiva Negativa No valorable	VALOR E/P: Positiva Negativa No valorable
BMC: Otros hallazgos de interés		
GONIOSCOPIA: ÁNGULO	I II III IV	I II III IV
INTERPRETACIÓN: DIAGNOSTICO SUGESTIVO GAA	SEGÚN ANEXO 3 +: -:	SEGÚN ANEXO 3 +: -:

VER ANEXO 3 PARA VALORACIÓN

OTROS DATOS DE INTERÉS PARA LA INVESTIGACIÓN:

Hb A1c: TA:

OTROS HALLAZGOS:

ANEXO 2B (a rellenar por Médico de cribado de Atención Primaria, siguiendo los criterios unificados del Anexo 3):

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO:
Retinografía y Diagnóstico Precoz de Glaucoma Crónico en Atención
Primaria..**

- Datos de filiación del paciente: AN.....

Apellidos y nombre:

Teléfono de contacto:

- Centro de salud de referencia:
- Hospital donde se realizan los estudios:
- Datos del estudio:

Cumple los criterios de inclusión:

Médico de atención primaria que realiza la lectura:

Pruebas que se le realizan (Interpretación según ANEXO 3):

RETINOGRAFÍA	OD	OI
EXCAVACIÓN EJE VERTIVAL / ASIMETRÍA		
ISNT		
MUESCAS		
S. DE LA BAYONETA		
HEMORRAGIAS		
ATROFIA BETA		
DEFECTO DE HACES NERVIOSOS		
DESPLAZAMIENTO NASAL DE VASOS		
DIAGNÓSTICO SOSPECHA +/-		

OTROS DATOS DE INTERÉS PARA LA INVESTIGACIÓN:

ANEXO 3: PAUTAS UNIFICADAS PARA VALORACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMO POSITIVAS O NEGATIVAS:

VALORACIÓN DE PAPILA COMO POSITIVA O NEGATIVA PARA AGLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO MEDIANTE RETINOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN:

- Descripción de papila normal: con E/P de 0.3 o menor, una excavación central y redonda sin muescas, un anillo neuroretiniano rosado de grosor uniforme y ausencia de rechazo nasal de los vasos. En ella se deben valorar los siguientes aspectos: Excavación (forma y tamaño en los distintos ejes), anillo neuroretiniano (color, anchura y uniformidad del anillo neuroretiniano, posible presencia de muescas o adelgazamientos focales o generalizados, presencia de hemorragias papilares, típicas aunque no exclusivas del glaucoma de baja tensión).
- Definición del cociente E/P: Dividiendo de forma imaginaria el radio de la papila en 10 partes, la medida de la excavación papilar se expresa mediante un cociente, relación excavación-papila (E/P), en el que el denominador es 10 y el numerador es el número de esas 10 partes que corresponden al radio de la excavación.
- **Se considerará POSITIVA para alta sospecha de GAA** la presencia del **signo principal** con o sin alguno de los signos complementarios o la presencia de **dos o más signos complementarios**.

C) SIGNO PRINCIPAL: Excavación papilar mayor o igual a 0.6 medido por el índice E/P.

D) SIGNOS COMPLEMENTARIOS: Excavación papilar entre 0.3-0.5 ambos incluidos, medido por el índice E/P, muescas focales en el anillo neuroretiniano, desarrollo de una foseta adquirida en el disco, adelgazamiento del anillo neuroretiniano mayor en las zonas superior e inferior que en la temporal (índice ISNT: en condiciones normales grosor del anillo inferior >superior>nasal> temporal), presencia de hemorragias papilares típicas aunque no exclusivas del glaucoma de baja tensión (hemorragia en astilla en el margen papilar), signo de la bayoneta (vasos con doble curvatura a su paso por la excavación con rechazo nasal de los vasos antes de abandonar la papila).

VALORACIÓN DE PAPILA COMO POSITIVA O NEGATIVA PARA GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO MEDIANTE PRUEBAS REALIZADAS POR OFTALMÓLOGOS:

- E) Biomicroscopía y Gonioscopia indirecta con lámpara de hendidura:** visualización de las estructuras del segmento anterior mediante la utilización de lente de Goldmann, valorando la amplitud angular (Permiten clasificar de ángulo en cuatro grados de cerrado=I a ángulo abierto = IV), examen biomicroscópico del fondo de ojo con descripción de la papila y hallazgos como presencia de pigmentación, material de pseudoexfoliación, neovasos ,... Valoración de presencia de signos principal y /o complementarios.
- F) PIO:** valor de PIO mayor o igual de 21 mmHg medido por tonómetro de aplanación.
- G) Campimetría (perimetría computerizada):** presencia de un signo de enfermedad evolucionada o avanzada, o varios de enfermedad incipiente. Dos puntos a destacar: para que un defecto en el campo visual sea catalogado de glaucomatoso debe presentar morfología compatible, reproducible y que este en concordancia con el resto de la exploración clínica. Requiere cierto entrenamiento del paciente en la realización de la prueba. De obtener resultados no valorables por mala ejecución, se repetirá la prueba un máximo de dos veces por ojo en cada sesión, para evitar agotamiento del paciente. De no mejorar, se valorarán los aspectos antes descritos (presentar morfología compatible, reproducible y que este en concordancia con el resto de la exploración clínica). Patrones a descartar:
- a. Signos precoces: escotomas por encima o debajo de la mancha ciega, escalón nasal o bien defectos paracentrales aislados.
 - b. Signos de enfermedad evolucionada: defectos fusionados (escotoma arqueado de Bjerrum: se extiende nasalmente desde la mancha ciega pero respetando el meridiano horizontal).
 - c. Estadios avanzados: campo visual se reduce a la región central y en situaciones terminales sólo permanecería un islote temporal (los pacientes en esta situación sólo ven un objeto si lo sitúan delante del ojo pero desplazado temporalmente).

ANEXO 4A: CARTA DE RESPUESTA A LOS PACIENTES:

Estimado D/D^a.....:

Le comunicamos que a la vista de las pruebas realizadas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Infanta Elena y UGC Molino de la Vega con fecha

Son NORMALES.

Le recomendamos que siga sus controles habituales a través de su Médico de Atención primaria correspondientes a los programas de salud de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

Sería conveniente que presentara este documento en consulta a su Médico de Atención Primaria, quien además recibirá por la vía habitual las imágenes de la Retinografía realizada en dicha fecha.

Agradecemos nuevamente su colaboración.

Dra. Soraya Sánchez González

Firma y fecha:

**ANEXO 4B: CARTA DE CITACIÓN PARA SEGUIMIENTO EN CASO DE GAA
ENCONTRADO EN EL ESTUDIO:**

Estimado D/Dª.....:

Le comunicamos que a la vista de las pruebas realizadas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Infanta Elena y UGC Molino de la Vega con fecha

Le recomendamos ampliar el estudio con una valoración y control en el servicio de Oftalmología. Para ellos deberá entregar el presente escrito a su Médico de Cabecera quien tramitará una derivación reglada a la CCEE de Oftalmología.

Agradecemos nuevamente su colaboración.

Dra. Soraya Sánchez González

Firma y fecha:

ANEXO 5 A: ENCUESTA POST-ESTUDIO A MAP 1:

CUESTIONARIO FINAL PARA COLABORADORES EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN **Retinografía y Diagnóstico Precoz de Glaucoma Crónico en Atención Primaria.**

Apreciados compañeros:

Con el fin de hacer mucho más completa la información que obtengamos del estudio en el que fuiste colaboradores imprescindibles, os agradecería que respondierais a las preguntas que siguen con sinceridad. Os adjunto además los documentos a los que se refieren para facilitaros el completar las preguntas al respecto. Consta de dos partes: en la primera, deberéis rodear el número de la respuesta que más se ajuste a vuestra respuesta; la segunda son respuestas abiertas en las que podréis dar vuestra respuesta personal.

¡Muchas gracias de antemano!

Sobre la **VALORACIÓN de la imagen PAPILAR EN RETINOGRAFÍA:**

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
Me pareció FÁCIL valorar la papilar mediante imágenes de retinografía.	1	2	<u>3</u>	4
Me resultó FÁCIL calcular el E/P	1	2	<u>3</u>	4
Era SENCILLO detectar los signos principales y complementarios	1	<u>2</u>	3	4
FÁCILMENTE se podía llegar a un diagnóstico	1	<u>2</u>	3	4

- A) En general, ¿qué te pareció la prueba? Me pareció fácil la evaluación del cociente E/P pero se complicó con la evaluación de los signos complementarios
- B) ¿Qué harías para mejorarlo? Suprimir los signos de mas difícil evaluación o mejorar la capacitación de los evaluadores de las imagenes

**Sobre el ANEXO 3: PAUTAS UNIFICADAS PARA VALORACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
COMO POSITIVAS O NEGATIVAS:**

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
La expresión de su contenido era CLARA	1	2	3	<u>4</u>
Comprensión de su contenido fue FÁCIL	1	2	3	<u>4</u>
Aplicar su contenido en la evaluación de los pacientes era SENCILLO	1	2	3	<u>4</u>
Su uso FACILITABA valorar las características papilares	1	2	3	<u>4</u>
Considero que habría sido necesario modificarlo	1	<u>2</u>	3	4

A) En general, ¿Qué te ha parecido la ficha anexo 3? Muy bien

B) ¿Qué modificarías para mejorarlo? Nada

ANEXO 5 B: ENCUESTA POSTESTUDIOA MAP 2:

CUESTIONARIO FINAL PARA COLABORADORES EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN **Retinografía y Diagnóstico Precoz de Glaucoma Crónico en Atención Primaria.**

Apreciados compañeros:

Con el fin de hacer mucho más completa la información que obtengamos del estudio en el que fuiste colaboradores imprescindibles, os agradecería que respondierais a las preguntas que siguen con sinceridad. Os adjunto además los documentos a los que se refieren para facilitaros el completar las preguntas al respecto. Consta de dos partes: en la primera, deberéis rodear el número de la respuesta que más se ajuste a vuestra respuesta; la segunda son respuestas abiertas en las que podréis dar vuestra respuesta personal.

¡Muchas gracias de antemano!.

Sobre la **VALORACIÓN de la imagen PAPILAR EN RETINOGRAFÍA:**

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
Me pareció FÁCIL valorar la papilar mediante imágenes de retinografía.	1	<u>2</u>	3	4
Me resultó FÁCIL calcular el E/P	1	2	<u>3</u>	4
Era SENCILLO detectar los signos principales y complementarios	1	<u>2</u>	3	4
FÁCILMENTE se podía llegar a un diagnóstico	1	<u>2</u>	3	4

- A) En general, ¿qué te pareció la prueba? Me parece una prueba útil y de la que se puede obtener bastante información
- B) ¿Qué harías para mejorarlo? Más formación para los médicos de AP que hemos participado.

Sobre el ANEXO 3: PAUTAS UNIFICADAS PARA VALORACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMO POSITIVAS O NEGATIVAS:

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
La expresión de su contenido era CLARA	1	2	<u>3</u>	4
Comprensión de su contenido fue FÁCIL	1	<u>2</u>	3	4
Aplicar su contenido en la evaluación de los pacientes era SENCILLO	1	<u>2</u>	3	4
Su uso FACILITABA valorar las características papilares	1	2	<u>3</u>	4
Considero que habría sido necesario modificarlo	1	2	<u>3</u>	4

A) En general, ¿Qué te ha parecido la ficha anexo 3? Mi impresión es que entre los signos principal y complementarios hay “lagunas” donde algunos pacientes no cumplían quizá más 2 signos complementarios estrictamente pero estaban al límite quizá de 3 o 4 de esos signos y no se podía considerar como positivo.

B) ¿Qué modificarías para mejorarlo? Quizá se podría mejorar definiendo mejor los criterios de positividad.

21. ÍNDICES DE FIGURAS:

i.	Figura 1.....	28
ii.	Figura 2.....	29
iii.	Figura 3.....	30
iv.	Figura 4.....	32
v.	Figura 5.....	37
vi.	Figura 6.....	42
vii.	Figura 7.....	50
viii.	Figura 8.....	81
ix.	Figura 9.....	82
x.	Figura 10.....	84
xi.	Figura 11.....	110
xii.	Figura 12.....	112
xiii.	Figura 13.....	113
xiv.	Figura 14.....	115
xv.	Figura 15.....	119
xvi.	Figura 16.....	133
xvii.	Figura 17.....	198
xviii.	Figura 18.....	200
xix.	Figura 19.....	201
xx.	Figura 20.....	216
xxi.	Figura 21.....	217
xxii.	Figura 22.....	218

xxiii. Figura 23.....	219
xxiv. Figura 24.....	220
xxv. Figura 25.....	221
xxvi. Figura 26.....	231

22. ÍNDICE DE TABLAS:

i.	Tabla 1.....	127
ii.	Tabla2.....	128
iii.	Tabla 3.....	186
iv.	Tabla 4.	188
v.	Tabla 5.....	209
vi.	Tabla 6.....	210
vii.	Tabla 7.....	211
viii.	Tabla 8.....	223
ix.	Tabla 9.....	226
x.	Tabla 10.....	226
xi.	Tabla 11.....	227
xii.	Tabla 12.....	228
xiii.	Tabla 13.....	228
xiv.	Tabla 14.....	229
xv.	Tabla 15.....	230
xvi.	Tabla 16.....	230
xvii.	Tabla 17.....	232
xviii.	Tabla 18.....	232
xix.	Tabla 19.....	237
xx.	Tabla 20.....	237
xxi.	Tabla 21.....	238

23. BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud [sede web]* Ginebra: Organización mundial de la Salud; 2016 [acceso de 24 de septiembre de 2016]: Declaración de Alma – Ata 1978. Disponible en: http://www.who.int/topics/primary_health_care/es/.
2. Salmon J.F. Glaucoma. En: Riordan-Eva P, editor. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology.18º ed. Londres: Mc Graw Hill; 2011.p.230-247.
3. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? Can J Ophthalmol. 2012; 47 (3).
4. Quigley H. A, Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90:262-7.
5. Noguera-Paláu J.J. Día mundial del glaucoma. Arch soc esp oftalmol 2009; 84: 415-6. Consultado el 24 de Septiembre de 2016 Disponible en: <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/4/56FF2732-78BB-6209-DAAB-00001F8AB814/articulo.pdf>
6. Alañón F.J, Cárdenas M, Alañón M.A, Martos A. Anatomía y fisiología del aparato ocular. En: Alañón F.J, Fernández J, Ferreiro S. Oftalmología en Atención primaria. 2ª ed. Alcalá la Real: Formación Alcalá; 2011.p 11-48.

7. Riordan-Eva P. Anatomy & embryology of the eye. En: Riordan-Eva P, editor. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18º ed. Londres: Mc Graw Hill; 2011.p.230-247.
8. Pineda Pérez A, Quesada Yáñez E. Glaucoma. Guías Clínicas Fisterra [revista en internet]*. 2002 [acceso 24 de septiembre de 2016]*; 2 (46). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/>
9. Calzado Hinojosa J. Estudio y seguimiento durante un año de pacientes de nuestra área de salud en tratamiento con un fármaco hipotensor ocular tópico. Características clínicas de los pacientes, capacidad diagnóstica del tomógrafo retiniano Heidelberg II y efectividad y seguridad de varios fármacos Hipotensores oculares tópicos [tesis doctoral]*. Murcia. Facultad de Medicina. 2006
10. Weinreb R. N, Khaw P.T. Primary open-angle glaucoma. Lancet. 2004; 363 (9422):1711-20.
11. Aguilar Ramos E, Reyes Gómez S. Glaucoma: la enfermedad silenciosa [máster en optometría y entrenamiento visual]*. Centro de Optometría Internacional (COI). Madrid. 2006.
12. Salazar J.J. Ramírez A.I, de la Hoz R, Rojas B, Gallego B.I, García E.S et al. Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española

- de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013: 69 -88.
- 13.** Goñi F.J, Guarro M. Diagnóstico a tiempo del glaucoma: evaluación del nervio óptico. Información, Théa innovación. 2010; 35.
- 14.** Güerri N, Larrosa J.M, Polo V, Fuentes J.L, Júlvez L.P. Exploración clínica y fotográfica de la papila. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013: 161-170.
- 15.** Ferreiro S, Ruiz S. Glaucoma. En: Alañón F.J, Fernández J, Ferreiro S. Oftalmología en Atención primaria. 2ª ed. Alcalá la Real: Formación Alcalá; 2011: 209-236.
- 16.** Prum B.E, Rosemberg L.F, Gedde S.J, Mansberger S.L, Stain J.D, Moroi S.E. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines. Ophthalmology. 2016; 123 (1): 41-111.
- 17.** Marañón N., Jaén J.I, Sanz Y, López F. ¿Nos ocupamos del glaucoma desde atención primaria? Aten Primaria. 2011; 27 (5). 364-6.
- 18.** Piñero R.T, Lora M, Andrés M.I. Glaucoma. OFFARM. 2005, 24 (2): 88-96.

- 19.** Escribano Martínez J. Genética del glaucoma primario de ángulo abierto. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013. p. 59-68.
- 20.** Organización Mundial de la Salud. Ceguera y discapacidad visual. Nota descriptiva nº282. 2014.
- 21.** Jaén Díaz J.I, Sanz Alcolea I, López de Castro F, Pérez Martínez T, Ortega Campos P, Corral Morales R. Glaucoma e hipertensión ocular en atención primaria. Aten Primaria. 2001; (1).
- 22.** King A, Migdal C. Clinical management of glaucoma. J R Soc Med. 2000. 93: 175-7
- 23.** Chiu SL, Chu CL, Muo CH, Chen CL, Lan SJ. The prevalence and the incidence of diagnosed open-angle glaucoma and diagnosed angle-closure glaucoma: changes from 2001 to 2010. J Glaucoma 2016; 25: e514–9
- 24.** Fundación retina Plus. Informe sobre la ceguera en España. Ernest & Young. 2012.

- 25.** Vila L.L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. Epidemiología y prevención. Endocrinol Nutr. 2008; 55 (10):459-75.
- 26.** Antón A, Andrada M.T, Mujica V, Calle M. A, Portela J, Mayo A. Prevalence of Primary Open-Angle Glaucoma in a Spanish Population. The Segovia Study. J Glaucoma. 2004.13 (5)
- 27.** Más de 25.000 extremeños mayores de 50 años padecen glaucoma, segunda causa de ceguera. La información.com 25/09/2009; Noticias de España.
- 28.** Díaz Alfonso, L.R, Suárez Rodríguez , B.N, Curbelo Gómez, M.J, Soto Serrano, Y, Milanés Armengol, A.R. Caracterización epidemiológica del glaucoma primario de ángulo abierto. MediSur. 2010; 8 (5):42-46.
- 29.** Glick H et al.The cost of glaucoma in the United States in 1988. Chibret Int J Ophthalmol. 1994;10:6–12
- 30.** Kymes S.M, Plotzke M.R, Li J.Z, Nichol M.B, Wu J, Fain J.. The increased cost of medical services for people diagnosed with primary open-angle glaucoma: a decision analytic approach. Am J Ophthalmology 2010; 150(1): 74–81

- 31.** Traverso C.E, Walt J.G, Kelly S.P, Hommer A.H, Brom A.M, Denis p. et al. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. Br J Ophthalmol. 2005; 89:1245–9
- 32.** Lorenz, K., Wolfram, C., Breitscheidel, L. ShlaenM, Verboven Y, Pjeiffer N. Direct cost and predictive factors for treatment in patients with ocular hypertension or early, moderate and advanced primary open-angle glaucoma: the CoGIS study in Germany. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013; 251 (8): 2019-28.
- 33.** Dirani M, Crowston J.G, Taylor P.S, Moore P.T, Rogers S, Pezzullo M.L, et al. Economic impact of primary open – angle glaucoma in Australia. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2011; 39 (7):623-32.
- 34.** Piñero A. Nuevas perspectivas en oftalmología. El glaucoma. Barcelona: Glosa; 2005.
- 35.** Escribano J. Genética del glaucoma: la luz al final del túnel catorce años después. ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2010;85(11):353-4
- 36.** Wallace L.C. The genetics of open-angle glaucoma: the story of GLC1A and myocilin. Eye. 2000; 14: 429-436

- 37.** Stone E.M, Fingert J.H, Alward W.L, Nguyen T.D, Polansky J.R, Sunden S.L, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997; 275: 668–70.
- 38.** López F, López M. P, Sánchez F, Campos E, cOC M, Escribano J. Role of MYOC and OPTN sequence variations in Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Molecular vision*. 2007; 13: 862-72.
- 39.** Kim b, Savinova O, Reedy M, Martín J, Lun Y, Smith R et al. Targeted disruption of the Myocilin Gene (*Myoc*) suggests that human glaucoma-causing mutations are gain of function. *Mol. Cell. Biol*. 2001; 21 (22): 7707–13
- 40.** Lui Y, Allingham R. Molecular Genetics in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011; 93(4): 331–9.
- 41.** Fingert J.N, Roos B.N, Solivan-Timpe F, Miller K, DeLuca A.P, Stone E.M et al. Tank-binding kinase 1 (TBK1) gene and open-angle glaucomas (an american ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2016; 114:T6.
- 42.** Scheetz T.E. et al. SQSTM1 mutation and glaucoma. *PLoS ONE*. 2016; 11 (6).

- 43.** Kyari F, Abdull M, Wormald R, Evans J, Nolan W, Murthy G et al. Risk factors for open-angle glaucoma in Nigeria: results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey. *BMC Ophthalmology*. 2016; 16:78.
- 44.** Foster P.J. The epidemiology of primary angle closure and associated glaucomatous optic neuropathy. *Seminars in Ophthalmology*. 2002;17 (2):50-58.
- 45.** Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang J.J. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999; 106 (10):2010-5.
- 46.** Sáenz Francés F, García Feijoó J, Santos E, Martínez de la Casa J.M, Méndez Hernández C, García Sánchez J. Glaucoma, Factores de riesgo. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013. p.23-27.
- 47.** Konstas A.G.P, Katsanos A, Quaranta L, Voudouragkaki I.C, Kozovolis V.P. Ritmo circadiano y variación de la presión intraocular. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013.p.49-57.

- 48.** Deokule S.P, Doshi A, Vizzeri G, Medeiros F.A, Liu J.H.K, Bowd C et al.
Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116(5): 833–39.
- 49.** Yu-Yen C, Hsiao- Yun H, Dachen C, Hsin-Hua C, Chin-Kuo C, Pseus C.
Patients with Primary Open-Angle Glaucoma May Develop Ischemic Heart Disease More Often than Those without Glaucoma: An 11-Year Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016. 11(9).
- 50.** Belzunce A, Casellas M. Factores de riesgo cardiovascular en el glaucoma de ángulo abierto. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (3): 335-44.
- 51.** Triana Casado I. Glaucoma y diabetes mellitus, un estudio piloto. *Revista Cubana de Oftalmología* 2009; 22:228-36.
- 52.** Pasquale L.R, Kang J. H, Manson J. E, Willett W. C, Rosner B.A, Hankinson S.E. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology*. 2006; 113 (7):1081-6.
- 53.** Hyun-Ah K, Kyungdo-Han, Yun-Ah L, Jin A. C, Yong-Moon P.
Differential Association of Metabolic Risk Factors with Open Angle

- Glaucoma according to Obesity in a Korean Population. *Sci Rep*. 2016; 6:382-83.
- 54.** Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and openangle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119: 2074-81.
- 55.** Sawada Y, Hangai M, Ishikawa M, Yoshitomi T. Association of Myopic Deformation of Optic Disc with Visual Field Progression in Paired Eyes with Open-Angle Glaucoma. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170733.
- 56.** Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999; 106(10):2010-5.
- 57.** Chen S-J, Lu P, Zhang W-F, Lu J-H. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2012; 5(6): 750-753.
- 58.** Wu P. C, Huang H. M, Yu H. J, Fang P. C, Chen C.T. Epidemiology of Myopia. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2016; 5(6):386-93.
- 59.** González M. Glaucoma crónico de ángulo abierto. *Med Clin*. 2005;124(12):461-6

- 60.** Distelhorst J.M, Hughes G. M. Open- Angle Glaucoma. American Family Physician. 2003; 67 (9).
- 61.** Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu D-Y, Cringle S.J, Chen J et al. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. Progress in Retinal and Eye Research XXX. 2016; 1-20.
- 62.** Jung K, Park C. Mental Health Status and Quality of Life in Undiagnosed Glaucoma Patients .A Nationwide Population-Based Study. Medicine. 2016; 95(19).
- 63.** Sapparow J, Fenerty C, Franks W, Freeman M, Keigth D, Ramirez-Florez S et al. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. NICE clinical guideline. 2009 (85).
- 64.** Prum B.E, Lim M.C, Mansberger S.L, Stein J. D, Moroi S.E, Gedde S.J et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern Guidelines. Ophthalmology. 2016; 123(1):112-151.
- 65.** Prum B.E, Friedman S.D, Gedde S.J, Herndon L.W, Known Y.H, Lim M.C et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect. Preferred Practice Pattern Guidelines. American Academy of Ophthalmology. 2010.

- 66.** Alías E.G, Borque E, Larrosa J.M, Polo V, Honrubia F.M. ¿Cómo pueden ayudar los analizadores de imagen (HRT, OCT Y GDx – VCC) en la práctica clínica del oftalmólogo frente al paciente glaucomatoso? Casos clínicos. Información, Théa innovación. 2008; 53.
- 67.** Rupert R. A. The optic nerve head in glaucoma. Community Eye Health. 2006; 19(59): 44–45.
- 68.** Azuara A, Bagnasco L, Bagnis A, Barton K, Baudouin C, Bengtsson B et al. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society. 4th Ed. Italy. 2014.
- 69.** Salmon J.F. Glaucoma [libro electrónico]. En: Riordan-Eva P, editor. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18^o ed. Londres: Mc Graw Hill; 2011. p.671-718
- 70.** Gandhi M. Evaluation of the Optic Nerve Head in Glaucoma. J Curr Glaucoma Pract. 2013; 7(3): 106–114.
- 71.** Armaly M. F. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. Arch Ophthalmol 1967; 78: 35-43.

- 72.** Cobb C. Disc Damage Likelihood Score (DDLS). Optic-disc. Org [internet]*. 2012 [acceso 29 de marzo de 2017]. Disponible en <http://www.optic-disc.org/>
- 73.** Pérez S, Pablo L, Gómez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A et al. Utilidad de la oftalmoscopia láser de barrido en la detección de defectos en la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con hipertensión ocular. Arch Soc Esp Oftalmol.78(1): 15-20.
- 74.** Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc hemorrhages and generalized vascular disease. J Glaucoma. 2002; 11 (3):226-30.
- 75.** Budenz D.L, Anderson D.R, Feuer W.J, Beiser J.A, Schiffman J. Parrish R.K .et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. Ophthalmology. 2006; 113(12):2137-43.
- 76.** Vianna J.R, Malik R, Danthurebandara V.M, Sharpe G.P, Belliveau A.C, Shuba L.M et al. Beta and Gamma Peripapillary Atrophy in Myopic Eyes With and Without Glaucoma. IOVS, 2016; 57 (7): 3103-11.
- 77.** Aquino J, García C, Hurtado de Mendoza L.P, Morales Y.I, Millán Y.K, Palacios G del C. Colonia Roma (México). Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

- 78.** Gupta N, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S et al. Guía del consejo internacional de oftalmología (ICO) para el glaucoma. San Francisco (EEUU). International Council Of Ophthalmology.
- 79.** Chang D.F. Examen oftalmológico En: Riordan-Eva P, editor. Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. 18^o ed. Londres: Mc Graw Hill; 2011.p.27-58.
- 80.** Xu S.C, Gauthier A.C, Liu J. The Application of a Contact Lens Sensor in Detecting 24-Hour Intraocular Pressure-Related Patterns. J Ophthalmol. 2016; 1-8.
- 81.** Castañeda- Díez R, Mayorquin- Ruíz M, Jiménez- Román J. Glaucoma de ángulo cerrado: perspectiva actual. Rev Mex Oftalmol. 2007; 81(5):272-82
- 82.** Perdicchi A, Abdolrahimzadeh S, Cutini A, Ciarnella A, Scuderi G.L. Evaluation of the progression of visual field damage in patients suffering from early manifest glaucoma. Clin Ophthalmol. 2016; 10:1647-51.
- 83.** Sánchez J, Balle S, Cacho I, Guimerá V. Relación anatómica de las fibras del campo visual y las fibras del nervio óptico en pacientes con glaucoma. Información, Théa innovación. 2009; 55.

- 84.** Pueyo V, Polo V, Larrosa J.M, Ferreras A, Martínez de la Casa J.M, Honrubia F.M. Capacidad de la tomografía de coherencia Óptica (OCT), láser confocal de barrido (HRT-II) y polarimetría láser (GDx) en la detección de daño estructural en el glaucoma crónico simple. ARCH Soc Esp Oftalmol. 2006; 81: 693-700.
- 85.** Espinosa A.P, Peña V, Carroza M. Descripción y análisis de las tecnologías diagnósticas OCT, HRT y GDx en el glaucoma: un enfoque para la optometría clínica. Cien. Tecnol. Salud. Vis. Ocul. 2014; 12(2): 87-106.
- 86.** Álvarez O. Descripción y análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica en pacientes sometidos a cirugía combinada de glaucoma. [tesis doctoral]*. Universidad autónoma de Barcelona. 2010
- 87.** Carratalá S. GDx Analizador de fibras nerviosas de la retina. Gaceta de optometría y óptica oftálmica. 2011; 456 (12-16).
- 88.** Rodríguez I, Méndez C. D, Sáenz-Francés F, García J. Correlación de la relación excavación/papila óptica medida mediante HRT-III, SD-OCT y el dispositivo de colorimetría fotográfica Laguna OnhE. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015;90(5):212–219
- 89.** Organización Mundial de la Salud [sede web]* Ginebra: Organización mundial de la Salud; 2014 [acceso de 24 de Marzo de 2017]: Ceguera y

discapacidad visual. Disponible en :
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/>

- 90.** Honrubia López F.M, García J. Evolución del diagnóstico precoz de glaucoma. En: LXXXIX Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sociedad Española de Oftalmología ediciones. 2013. p. 15-18.
- 91.** Prum B. E, Friedman D. S, Gedde S. J, Herndon L. W, Kwon Y. H, Lim M.C. et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines. American Academy of Ophthalmology. 2010.
- 92.** Guía de práctica clínica No GES para el tratamiento farmacológico del glaucoma. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Santiago, 2013.
- 93.** Ervin A. M, Boland M. V, Myrowitz E.H, Prince J, Hawkins B, Vollenweider D. Screening for glaucoma: Comparative Effectiveness. Effective Health Care Program. Comparative Effectiveness Review. AHRQ. 2012; 59.
- 94.** Hattenhauer M.G, Johnson D.H, Ing H.H, Herman D.C, Hodge D.O, Yawn BP et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. Ophthalmology. 1998; 105: 2099-2104.

- 95.** Secreening for Glaucoma. Task Force Final Recommendations. USPTF. 2013.
- 96.** Screening for glaucoma. Clínica summary for U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. U.S. Preventive Services Task Force. Documento consultado el 10/04/2017. Disponible en https://search.uspreventiveservicestaskforce.org/search?q=GLAUCOMA&entqr=0&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=USPSTF_frontend&client=USPSTF_frontend&site=USPSTF_Collection&x=0&y=0
- 97.** Pérez M.A. Evaluación de la cabeza del nervio óptico mediante láser confocal de barrido (Heidelberg Retina Tomograph- II) en las fases iniciales del glaucoma [tesis doctoral]*. Universidad de Zaragoza. 2004.
- 98.** Jiménez A. Ecografía Doppler oftálmica en el diagnóstico precoz del glaucoma [tesis doctoral]*. Universidad de Zaragoza. 2013.
- 99.** Burr J. M, Mowatt G, Hernández R, Siddiqui M.A.R, Cook J, Lourenco T et al. The clinical effectiveness and cost- effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007; 11(41).
- 100.** Wittenborn J.S, Rein D.B. Cost- effectiveness of glaucoma interventions in Barbados y Ghana. Optometry and vision science. AAO. 2011: 88 (1).

- 101.** Peeters A, Schouten J.S.A.G, Webers C.A.B, Prins M.H, Hendrikse F, Severens J.L. Cost–effectiveness of early detection and treatment of ocular hypertension and primary open – angle glaucoma by the ophthalmologist. *Eye*. 2008; 22: 354-362.
- 102.** Hatt S.R, Wormald R, Burr J. Screening for prevention of optic nerve damage due to chronic open angle glaucoma (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2009.
- 103.** Organización Mundial de la Salud [sede web]* Ginebra: Organización mundial de la Salud; Prevention of blindness and visual impairment. What is VISION 2020? Priority eye disease: Glaucoma. [acceso de 24 de Marzo de 2017]. Disponible en <http://www.who.int/blindness/partnerships/vision2020/en/> y <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index6.html>
- 104.** Asaoka R, Fujino Y, Murata H, Miki A, Tanito M, Mizoue S, Mori K, Suzuki K, Yamashita T, Kashiwagi K, Shoji N. A novel method to predict visual field progression more accurately, using intraocular pressure measurements in glaucoma patients. *Nature. Scientific Reports*. 2016; 6:31728.
- 105.** Nduaguba C, Lee R.K. Glucoma screening: current trends, economic issues, technology and challenges. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2006, 17:142–152.

- 106.** Harasymowycz P, Fansi K. A, Papamatheakis D. Secreening for primary oen – angle glaucoma in the developed world: are we there yet? Can J Ophtahalmol. 2005 ; 40 (4)
- 107.** Xu L, Jonas J.B, Cui T.T, You Q.S, Wang X.Y, Yang H et al. Beijing Eye Public Health Care Project. Ophthalmology. 2012; 119: 1167–1174.
- 108.** Michelson G, Groh M.J.M. Screening models for glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology. 2001, 12:105–111.
- 109.** Waisbourd M, Pruzan N. L, Johnson D, Ugorets A, Crews J.E, Saadine J. B. et al. The Philadelphia Glaucoma Detection and Treatment Project. Ophthalmology. 2016; 123 (8).
- 110.** Asociación de glaucoma para afectados y familiares [sede web]* Campañas de detección precoz de glaucoma. Disponible en <http://www.asociaciondeglaucoma.es/novedades/campa%C3%B1as-de-detecci%C3%B3n-precoz-del-glaucoma>
- 111.** Consejo General de Colegios oficiales de farmacéuticos [sede web]*. Todos contra el glaucoma. Disponible en : <http://www.portalfarma.com/Paginas/default.aspx?mostrar=1>
- 112.** García de Blas F, Barajas M.A, Beneyto P, del Cura M.I, Sanz T, Vello R et al. Utilidad de una estrategia de cribado de hipertensión ocular y glaucoma en atención primaria. Aten Primaria. 2007; 39 (4)181-4.

- 113.** Blázquez F, Sebastián M.A, Antón A. Detección de glaucoma mediantetelemedicina con SisGlaTel: satisfacción y aceptación entre los participantes y problemas detectados. Arch Soc Esp Oftalmol 2008; 83: 533-538.
- 114.** Gómez J, Fatti G, Antón A. Rastreo de glaucoma basado en detección guiada por imágenes, análisis automático de imágenes y telemedicina. En: XXXIII Congreso Anual de Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Madrid. 2015. Disponible en: <http://www2.die.upm.es/im/papers/CASEIB2015-GomezValverde.pdf>
- 115.** Belhassen M, Laforest L, Licaj I, Van Ganse É. Early adherence to anti-glaucoma therapy: An observational study. Therapie. 2016; 71(5):491-499.
- 116.** Fleming C, Whitlock E.P, Beil T, Smit B, Harris R.P. Screening for Primary Open-Angle Glaucoma in the Primary Care Setting: An Update for the US Preventive Services Task Force. Annals Of Family Medicine 2005; 3 (2).
- 117.** Boland MV, Ervin A.M, Friedman D, Jampel H, Hawkins L, Volenweider D. et al. Treatment for Glaucoma Comparative Effectiveness. Effective Health Care Program: Comparative effectiveness review. 2012: 60

- 118.** Miller E, Berlin M, Ward C, Sharpe J.A , Jamil A, Harris A. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. *Br J Ophthalmol* 2016; 0: 1–5.
- 119.** Perucho Martínez S, Gutiérrez Díaz E, Montero Rodríguez M , Mencía Gutiérrez E , Lago Llinás M.D. Repermeabilización mediante revisión con aguja de ampollas de filtración con fracaso tardío tras cirugía de glaucoma. *Arch soc esp oftalmol* 2006; 81: 517-522
- 120.** Boland M. V, Ervin A-M, Friedman D.S, Jampel H.D, Hawkings B. S, Vollenwlder D et al. Comparative effectiveness of treatments for open–angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 271-279.
- 121.** Motlagh B. F. Medical therapy versus trabeculectomy in patients with open – angle glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2016; 79(4):233-7.
- 122.** Sparrow J. Glaucoma: Diagnosis and Management of Chronic Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. 1ST ed. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). London. 2009.

- 123.** Torrejón R, Calero M.R, Carlos A. M, Correa R, del Río S, Dotor M. et al. Proceso Asistencial Integrado: Cáncer de Cérvix. 1ª ed. Sevilla. Consejería de Salud. 2010. Consultado el 05/05/2017. Disponible en http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/cancer_cervix/c_cervix.pdf
- 124.** Acebal M.M, Alba E, Álvarez M, Bayo E, del Río S, Dotor, M. et al. Proceso Asistencial Integrado: Cáncer de mama. 3ª ed. Sevilla. Consejería de Salud. 2011. Consultado el 05/05/2017. Disponible en http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/mama/mama_deteccion_3e_nuevo.pdf
- 125.** Romero M, Alonso E, Borrego I, Briones E, Campos A, Carlos A.M. et al. Proceso Asistencial Integrado: Cáncer colorrectal. 2ª ed. Sevilla. Consejería de Salud. 2011. Consultado el 05 de Mayo de 2017. En http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/cancer_colorrectal/cancer_colorrectal_2e.pdf
- 126.** Aguilar M, Acosta D, Ávila L, Barrera C, Carrascosa Mª del P, Cornejo M. et al. Proceso Asistencial Integrado: Diabetes Mellitus. 1ª

ed. Sevilla. Consejería de Salud. 2011. Consultado el 05 de Mayo de 2017. Disponible en

http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/diabetes_mellitus/diabetes_mellitus.pdf

- 127.** Pons A, Barrera C, Calero M, Cobacho J. J, Garrido F. J, Higuera P. et al. Proceso Asistencial Integrado: seguimiento recién nacido de riesgo. 1ª ed. Sevilla. Consejería de Salud. 2009. Consultado 05 de Mayo de 2017. Disponible en

http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/atencion_temprana_general_v3?perfil=org y

http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/seguimiento/0_riesgo.pdf

- 128.** Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. Cad Aten Primaria [actualizado el 14 de julio de 2003]. 2003; 10:120-4.

- 129.** Pita Fernández S. Uso de la estadística y la epidemiología en atención primaria. En: Gil VF, Merino J, Orozco D, Quirce F. Manual de metodología de trabajo en atención primaria. Universidad de Alicante.

- Madrid, Jarpyo Editores, S.A. [actualizado el 6 de marzo de 2001]. 1997; 115-161.
- 130.** Abraira V. Índices de rendimiento de las pruebas diagnósticas. SEMERGEN 2002; 28(4):193-94.
- 131.** Mandeville PB. El coeficiente de correlación intraclase (ICC). Ciencia UANL. 2005; 3: 414-6.
- 132.** Pita Fernández S, Pértegas Díaz S. La fiabilidad de las mediciones clínicas: el análisis de concordancia para variables numéricas [actualizado el 12 de Enero de 2004].
- 133.** López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández, S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. Cad Aten Primaria [actualizado el 24 de septiembre de 2001]. 1999; 6: 169-171.
- 134.** Pasquale L.R. Telemedical Strategies for glaucoma. Glaucoma Today. 2009: 23-26.
- 135.** Pasquale L. R, Asefzadeh B, Dunphy R.W, Fisch B.M, Conlin P.R. Detection of glaucoma-like optic discs in a diabetes teleretinal program. Optometry. 2007; 78 (12):657-63.

- 136.** Gupta S.C, Sinha S. K, Dagar A.B. Evaluation of the effectiveness of diagnostic & management decision by teleophthalmology using indigenous equipment in comparison with in-clinic assessment of patients. *Indian J Med Res.* 2013; 138(4): 531–535.
- 137.** Thomas S-M, Jeyaraman M, Hodge W. G, Hutnik C, Costella J, Malvankar-Mehta M.S. The Effectiveness of Teleglaucoma versus In-Patient Examination for Glaucoma Screening: A Systematic Review and Meta- Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(12).
- 138.** Kiage D, Kherani I. N, Gichuhi S, Damji S. K, Nyenze M. The Muranga Teleophthalmology Study: Comparison of Virtual (Teleglaucoma) with in-Person Clinical Assessment to Diagnose Glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013; 20(2): 150–157.
- 139.** Type 2 diabetes in adults: management. 2015. [actualizado Mayo 2017]. Consultada el 15 de Mayo de 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/1-recommendations#blood-pressure-management-2>
- 140.** MwanzaJ.C, Grover D.S, Budez D.L, Herndon L.W, Nolan W, Whiteside-de Vos J. et al. A comparison of cup-to-disc ratio estimates by

fundus biomicroscopy and stereoscopic optic disc photography in the Tema Eye Survey. *Eye* .2017: 1–7

- 141.** Kyari F, Gilbert C. Agreement in measurement of optic cup-to-disc ratio with stereo biomicroscope funduscopy and digital image analysis: results from the Nigeria National Blindness and Visual Impairment Survey. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24: 57–62.
- 142.** Jayasundera T, Danesh-Meyer H.V, Donadlson M, Gamble G. Agreement between stereoscopic photographs. Clinical assessment, Heidelberg retina tomography and digital stereoscopic optic disc camera in estimating verticalcup: disc ratio. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005; 33: 259-263.
- 143.** Khumar S, GiubilatO A , Morgan W, Jitskaia L, Barry C, Bulsara M et al. Glaucoma screening: analysis of conventional and telemedicine-friendly devices. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2007; 35: 237–243
- 144.** Luiz J.A.O, Marques M.A, Soaes R.T, Botrua G, Lemos M.A. Auxilio ao diagnóstico do glaucoma baseado em métodos de processamento digital de imagens. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. 2014: 1160-1163.

- 145.** Andonegui J, Serrano I, Eguzkiza A. eOftalmología: estado actual y tendencias futuras. An. Sist. Sanit. Navar. 2010; 33 (1): 79-91.
- 146.** Strouthidis N.G, Chandrasekharan G, Diamond J.P, Murdoch I.E. Teleglaucoma: ready to go?. Strouthidis NG, et al. Br J Ophthalmol. 2014; 98: 1605–1611.
- 147.** Verma S, Arora S, Kassam F, .Edwards M.C, Damji K.F. Northern Alberta remote teleglaucoma program: clinical outcomes and patient disposition. Can J Ophthalmol. 2014: 49(2).