

## Factores predictivos de ceguera en pacientes con glaucoma crónico simple

### Predictive factors of blindness in patients with simple chronic glaucoma

**Dr. Orlys Jones Romero,<sup>I</sup> Dr. Pedro Alexei Bacardí Zapata,<sup>II</sup> Dra. Karima Gondres Legró,<sup>II</sup> Dr. Yordanis Paez Candelaria<sup>II</sup> y Dr. Lázaro Ibrahim Romero García<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Policlínico Docente "Frank País García", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Se realizó un estudio analítico de casos y controles para estimar la carga causal de la hipertensión ocular y el espesor corneal central como factores predictivos de ceguera en 300 pacientes con glaucoma crónico simple, pertenecientes al Policlínico "Frank País García" de Santiago de Cuba, durante el 2016. Se seleccionaron 40 casos (ciegos) y 260 controles (no ciegos). Los datos se procesaron a través del sistema de base de datos IBM SPSS Statistics 21 para Windows. Para la regresión logística hubo 88,3 % de probabilidad de aciertos en el resultado de la variable dependiente, por lo cual se asumió que fue 2,74 veces más probable desarrollar la ceguera en los pacientes que presentaron presión intraocular alta y 2,38 veces en aquellos con un espesor corneal central disminuido que en quienes no mostraron estos factores de riesgo, cuando las demás variables independientes se mantuvieron constantes.

**Palabras clave:** glaucoma, ceguera, presión intraocular, neuropatía óptica, atención primaria de salud.

#### ABSTRACT

An analytic cases and controls study to estimate the causal load of the ocular hypertension and the central corneal thickness as predictive factors of blindness was carried out in 300 patients with simple chronic glaucoma, belonging to "Frank País García" Polyclinic in Santiago de Cuba, during the 2016. Forty cases were selected (blind patients) and 260 controls (not blind patients). The data were processed through the database system IBM SPSS Statistics 21 for Windows. For the logistical regression there was 88,3% of probability of successes in the result of the dependent variable, reason why it was assumed that it was 2,74 times more probable to develop blindness in patients who presented high intraocular pressure and 2,38 times in those with a decreased central corneal thickness than in those who didn't show these risk factors, when the other independent variables remained constant.

**Key words:** glaucoma, blindness, intraocular pressure, optic neuropathy, primary health care.

#### INTRODUCCIÓN

El glaucoma está constituido por un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica característica, producida por la pérdida de fibras nerviosas y,

consecuentemente, por la pérdida del campo visual asociada, que se produce fundamentalmente debido a una presión intraocular (PIO) demasiado elevada para el ojo en cuestión. Dicha enfermedad es conocida y descrita por primera vez en los aforismos de Hipócrates; glaucoma, del griego *glaukos* que significa color verde claro, fue inicialmente definida durante la edad moderna, aunque no será hasta 1854 cuando Eduard Jaeger, oftalmólogo austriaco, describe las características oftalmoscópicas del nervio óptico, observaciones confirmadas por Albrecht Von Graefe, quien precisa el concepto de amaurosis con presencia de excavación del nervio óptico. Trantas, en 1907, introduce la gonioscopia y, será Barkan, en la década de los 30, quien mediante esta, diferencia el glaucoma por cierre angular de aquellos con ángulo abierto.<sup>1,2</sup>

Ahora bien, el glaucoma crónico simple (GCS) es la segunda causa de pérdida de la visión en los países occidentales, tras la catarata; constituye la primera de ceguera irreversible en el mundo desarrollado. A escala mundial, se estima que existen 66,8 millones de personas afectadas, de las cuales 6,7 millones presentan ceguera bilateral. En Estados Unidos se estima que 12 % de las cegueras legales que se diagnostican anualmente se producen por causa del glaucoma y, teniendo en cuenta el rápido envejecimiento de la población, se calcula que en ese país el número de pacientes con GCS se incrementará en 50% hasta 3,36 millones para el 2020.<sup>3,4</sup>

Cuba no está exenta de esta problemática. La Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que existen 66 900 ciegos y son el GCS, la retinopatía diabética, el desprendimiento de retina y la hemorragia vítreo, las principales causas que afectan a la población.<sup>5</sup>

El origen del glaucoma es difícil de esclarecer, pero se trata de una neuropatía visual en la que el nervio óptico se encuentra sumamente sensible a los efectos deletéreos mecánicos de la presión intraocular (PIO); sin embargo, también existe daño estructural en la malla trabecular y en el trabéculo yuxtaganicular, posiblemente causado por un factor isquémico de dicho nervio óptico. En esta enfermedad no hay síntomas relevantes hasta que ocurre el daño visual, a menudo muy tarde para salvar una vida útil, de ahí la importancia que cobran la presión intraocular alta, la excavación aumentada de la papila y las alteraciones del campo visual. También, su variada forma de presentación hace más difícil un resultado satisfactorio, si se tiene en cuenta que la pérdida de la visión es irreversible; el curso normal de esta afección es asintomático en sus fases tempranas, difícil de descubrir, y las opciones terapéuticas son menos atractivas.<sup>1,6,7</sup>

Muchos son los factores de riesgo que se plantean en la actualidad, pero el más importante y el único sobre el cual se puede actuar es la PIO; además, se citan la edad, el color de la piel y la historia familiar. Asimismo, se plantean factores sistémicos y oculares, entre los primeros se encuentran: vasospasmos, cefalea migrañosa y diabetes mellitus; entre los segundos, miopía y espesor corneal central (ECC).<sup>1,4</sup>

Resulta importante señalar que el glaucoma es una afección multifactorial y se encuentra entre una de las principales causas de ceguera y baja visión en el mundo con la consecuente discapacidad para los que la padecen; además, produce efectos negativos en el orden personal, laboral, sociofamiliar y económico. De ahí que resulta de gran importancia hallar y describir los factores de riesgo involucrados en su inicio y desarrollo, puesto que de esta manera, no solo se mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que su conocimiento permite identificar a aquellos que presentan mayor probabilidad de evolucionar a formas más graves de la enfermedad y desarrollar herramientas de detección precoz que contribuyan a la prevención de la ceguera.

Teniendo en cuenta estas consideraciones teóricas y la elevada prevalencia de la enfermedad se realizó esta investigación para estimar la carga causal de la PIO y del espesor corneal central como factores predictores de ceguera en pacientes con glaucoma crónico simple.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de casos y controles en pacientes con glaucoma crónico simple, pertenecientes al Policlínico "Frank País García" de Santiago de Cuba, durante el 2016. El universo estuvo constituido por 300 afectados (40 casos y 260 controles), a quienes se les realizó entrevista y examen oftalmológico completo, los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión: PIO igual que 21 mm Hg o mayor que esta cifra y morfología papilar compatible con glaucoma; PIO controlada farmacológicamente, así como con lesión en la campimetría y/o cambios morfológicos de la papila sugestivos de glaucoma y ausencia de otras enfermedades oculares que se asocian a la agudeza visual disminuida (catarata, retinopatías, queratopatías, maculopatías y otras neuropatías no glaucomatosas). Se emplearon variables clínicas de interés.

El ECC se midió a través de la paquimetría ultrasónica, que constituye el patrón de oro de taquimetría; es una técnica no invasiva, para la cual se emplea la anestesia tópica. El paciente mira al frente y se le coloca la sonda de ecografía sobre la superficie corneal a medir. El sistema consta de un cuarzo piezoelectrónico emisor de ultrasonidos. Al entrar en contacto con la córnea el ecógrafo emite ondas ultrasónicas y a la vez recibe la reflexión del eco de la interfaz córnea-humor acuoso, donde se produce el cambio de las propiedades acústicas (impedancia acústica) del medio de propagación. La sonda recibe los ecos, estos son enviados a un procesador y digitalizados por un osciloscopio. El grosor se calcula con una fórmula matemática dependiente del tiempo de latencia y de la velocidad de calibrado.

Se realizó una revisión documental (historia clínica del paciente, citas en revistas médicas cubanas e internacionales y otras fuentes de información).

Para estimar la magnitud predictiva de la PIO alta y el ECC disminuido en el desarrollo de la ceguera en el paciente con glaucoma, se desarrolló un modelo basado en la función logística (modelo de regresión logística), donde la variable de respuesta fue la presencia o no de ceguera en dicho paciente y la predictiva, la presencia o no de PIO alta y ECC disminuido. La magnitud de los cambios se identificó por el exponencial de los coeficientes del modelo (*odds ratio*) y sus respectivos intervalos de confianza.

La participación de los individuos en la investigación dependió de los principios éticos recogidos en diversos documentos, a saber: principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía, sobre la base del Código de Nuremberg (1947), y la Declaración de Helsinki (1989).

## RESULTADOS

En la casuística (tabla 1) fue evidente el predominio del ECC delgado para ambos grupos de pacientes; para aquellos que presentaron ceguera fue de 72,5 % y para los no ciegos de 69,6 %.

**Tabla 1.** Pacientes con glaucoma según el espesor corneal central

Espesor corneal central	Pacientes con glaucoma				Total	%
	No ciego		Ciego			
	No.	%	No.	%		
Menor que 555 $\mu$	181	69,62	29	72,50	210	70,00
556 - 570 $\mu$	29	11,15	7	17,50	36	12,00
Mayor que 570 $\mu$	50	19,23	4	10,00	54	18,00
Total	260	100,00	40	100,00	300	100,00

La tabla 2 muestra la prevalencia de la presión intraocular alta en ambos grupos de pacientes.

**Tabla 2.** Pacientes con glaucoma según la presencia o no de presión intraocular alta

PIO alta	Pacientes con glaucoma				Total	%
	No ciego		Ciego			
	No.	%	No.	%		
Sí	67	25,77	23	57,50	90	30,00
No	193	74,23	17	42,50	210	70,00
Total	260	100,00	40	100,00	300	100,00

En la serie se encontró que 30,0 % de los afectados presentaron hipertensión ocular, siendo más relevante en los pacientes ciegos, de los cuales 57,5 % presentaron hipertensión arterial.

Seguidamente se presentan los resultados de un análisis de regresión logística (tabla 3) en el que la variable dependiente fue paciente glaucomatoso frente al subgrupo comparativo. Las variables categóricas dicotómicas introducidas fueron: la presión intraocular (expresada en mmHg) y el espesor corneal central (expresado en  $\mu$ mm), las cuales fueron transformadas internamente por el programa de análisis estadístico empleado, en forma de variables *dummy*, para poder realizar el análisis con un procesamiento correcto.

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística

	B	Estadístico	Wald	Grados de libertad	Significación	Exp(B)	Intervalo de confianza de 95% para EXP(B)	Inferior	Superior
Pio alta (1)	1,009	,275	13,474	1	,000	2,743	1,600	4,702	
Paso Ecc	,866	,272	10,116	1	,001	2,377	1,394	4,054	
1 disminuido (1)									
Constante	-,197	,244	,652	1	,419	,821			

Los resultados obtenidos fueron poco robustos, pues los indicadores de bondad del ajuste como el  $R^2$  de Nagelkerke en el resumen del modelo fueron muy bajos (10,7 %), así como los valores pronosticados para los no ciegos en la tabla de clasificación, que solo diagnosticaron correctamente en 28,4 % de los sujetos de esta categoría, así como el porcentaje de concordancia global que fue de 69,3 %; por tanto, resultó 2,74 veces más probable ser paciente glaucomatoso ciego si se presentaba PIO alta que si no se presentaba, cuando las demás variables independientes se mantenían constantes. Además, resultó 2,38 veces más probable ser paciente con glaucoma y ceguera si se presentó espesor corneal central disminuido que si no sucedió, cuando las demás variables independientes se mantuvieron constantes, siendo ambos factores predictores significativos ( $p < 0,05$ ). En caso que el afectado presentara estos 2 factores asociados, la probabilidad de riesgo de desarrollar ceguera aumentaría a 6,52 veces.

## DISCUSIÓN

El Estudio de Tratamiento de Hipertensión Ocular (OHTS, por sus siglas en inglés) y otras investigaciones recientes han identificado la disminución del ECC como un fuerte factor predictivo para la conversión de la hipertensión ocular a glaucoma primario de ángulo abierto y también como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma, más allá de su influencia en la tonometría por aplanación como parámetro importante en el diagnóstico de la enfermedad. Se demostró que los pacientes con córneas más finas presentaban un mayor riesgo para el desarrollo de daño glaucomatoso en comparación con sujetos que presentaban córneas más gruesas. En la actualidad todavía no está claro el verdadero mecanismo fisiopatológico. Por una parte este riesgo aumentado puede ser debido a una infraestimación en la medida de la PIO, que llega a ser mayor y lesiva para el nervio óptico y, por otro lado, se puede suponer que sujetos con una córnea fina presenten una esclera más fina, con una lámina cribosa de mayor debilidad y susceptibilidad al daño por la PIO, lo que constituye tema controversial y no dilucidado aún. Hay autores que concluyen que no existe tal relación independiente de la influencia del ECC sobre las lecturas tonométricas.<sup>8-10</sup>

Varios investigadores<sup>1,11</sup> encuentran que el ECC es un factor de riesgo predictor de la afectación del campo visual (CV) en pacientes con glaucoma preperimétrico. Los afectados con menor ECC tenían mayor riesgo de desarrollar alteraciones perimétricas

durante el periodo de seguimiento, de forma que valores de 40  $\mu\text{m}$  por debajo de la media, conllevaban a 60% de riesgo de desarrollo de daño glaucomatoso en el CV, lo cual concuerda con los resultados del OHTS. En otros estudios se ha intentado relacionar el espesor corneal central con el glaucoma y se ha encontrando que los pacientes diagnosticados con glaucoma de ángulo abierto presentaban un espesor corneal central de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ . Los sujetos considerados hipertensos oculares tenían medidas alrededor de 580  $\mu\text{m}$  y los normotensos de 514  $\mu\text{m}$ . Esto implicaría que 44% de los pacientes con tensión normal podrían reclasificarse como glaucomas de ángulo abierto y 35% de los hipertensos podrían hacerlo como normales. Todo esto lleva a pensar que debe existir otro factor corneal, diferente al espesor, capaz de modificar la toma tensional, y que logre explicar por qué la influencia del ECC sigue siendo un tema controversial.<sup>1,12-14</sup>

Otro de los elementos tratados en este estudio es la hipertensión ocular que es el factor de riesgo conocido e independiente universalmente aceptado como más importante para producir daño glaucomatoso. Para ciertos autores, el riesgo de padecer glaucoma en pacientes con PIO superiores a 26 mm Hg es 13 veces mayor que para aquellos cuya PIO es menor; no obstante, su protagonismo relativo actual debe ser ponderado junto con la información obtenida de otros hallazgos de la exploración, como los valores del espesor corneal central, la desviación estándar de la pérdida campimétrica, o la estructura neural, entre otros.<sup>1,10,15,16</sup>

La PIO media es de 15,5 mm Hg, con una desviación estándar de 2,6 mm Hg. De este dato puramente numérico se derivó el concepto de presión normal como aquella que no superara en más de 2 desviaciones estándar la media poblacional. Este concepto de normalidad – anormalidad presenta, no obstante, serios problemas. Se conoce que la única PIO considerada normal es aquella que en un ojo determinado no induce daño glaucomatoso; la variabilidad interindividual y la vulnerabilidad del nervio óptico del paciente obligan a personalizar este valor. Los grandes estudios multicéntricos han demostrado no solo que la incidencia de GCS aumenta según se incrementan las cifras de PIO, sino también que la reducción de estas disminuye la incidencia de nuevos casos y ralentiza o detiene la progresión del glaucoma ya existente.<sup>1,14-16</sup>

Cuanto más amplio sea el rango de variación a corto o a largo plazo, la presión intraocular y sus fluctuaciones se asociarán a una mayor progresión del glaucoma, mecanismo que explica el daño glaucomatoso en los pacientes con cifras de PIO normales, asociado a una mayor susceptibilidad del nervio óptico ante dicho mecanismo. Es por esto que la medida de la PIO es una exploración fundamental para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con glaucoma, sospechosos o con hipertensión ocular, por lo que es muy importante obtener una medida fiable, debido a que es el único factor que puede tratarse y el mayor responsable de los efectos mecánicos y nocivos sobre el nervio óptico, así como del desarrollo de la ceguera.<sup>1,14-16</sup>

Ambos factores, objeto de estudio, citados anteriormente (PIO y ECC), están relacionados con las características biomecánicas de la córnea, tema que actualmente gana importancia clínica en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma. La aplicación de la biomecánica al tejido corneal constituye lo que se conoce como biomecánica corneal, que se define como la ciencia que trata acerca del equilibrio y de la deformación del tejido de la córnea sujeto a cualquier acción exterior. La biomecánica corneal explora tanto la función como la estructura de la córnea y trata de establecer unas bases fisicomatemáticas que la definan.<sup>17-19</sup>

La histéresis, parámetro evaluado en la biomecánica corneal, es la medida de la absorción de energía de las materias viscoelásticas cuando realizan el ciclo de estrés-relajación o carga-descarga. La histéresis corneal (CH, por sus siglas en inglés) es un indicador de la capacidad corneal de absorber y disipar energía. En principio, se describe como una propiedad biomecánica independiente de la morfología de la córnea y sus valores no deberían estar influenciados por la curvatura corneal, el astigmatismo, la longitud axial del globo ocular o la agudeza visual.<sup>19</sup>

Algunos investigadores<sup>8,11,12,19</sup> demostraron que la elasticidad corneal podría inducir un error en la población de las medidas de la PIO de hasta 17 mm Hg. También observaron que la influencia del ECC en la medida de dicha presión por aplanación dependía de las propiedades viscosas de la córnea. De esta manera, en córneas más rígidas la relación entre el ECC y la medida de la PIO es mucho más estrecha que en aquellas más blandas. Por esta razón, sería de interés conocer el perfil biomecánico de los ojos con glaucoma progresivo y saber si existen diferencias con la población normal. Así se podría confirmar la hipótesis de que existe relación entre la histéresis corneal y el riesgo de progresión del glaucoma. En tal sentido, la CH podría ser un indicador importante para predecir la progresión del glaucoma, puesto que determina una condición biomecánica especial que se constata en la córnea, pero también podría afectar a otras estructuras oculares y condicionar una susceptibilidad especial a sufrir daño glaucomatoso, hecho que se cree sería interesante estudiar en el futuro.

Se concluyó que la presión intraocular y el espesor corneal central se erigieron como factores predictivos de ceguera en pacientes con glaucoma crónico simple; más que causales fueron asociados o contribuyentes y no patogénicos, sobre todo el ECC, lo cual obliga a revisar profundamente la bibliografía sobre la temática y valorar la introducción de nuevas variables o eliminar aquellas que no presenten asociación causal con la ceguera.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Martínez FJ. Nuevos factores de riesgo para la progresión del glaucoma. Valencia: Universidad de Valencia [citado 1 Mar 2017]; 2015.
2. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and guidelines for glaucoma. 4<sup>th</sup> ed. 2017 [citado 1 Jul 2017].
3. Tham YCh, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11): 2081-90.
4. Vajaranant TS, Wu S, Torres M, Varma R. The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States: demographic and geographic changes from 2011 to 2050. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154(2): 303-14.
5. Río Torres MC. Prevalencia de ceguera en Ciudad Habana. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2011 [citado 1 Mar 2017].
6. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, et al. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012; 119(11): 2245-53.

7. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. A Review. *JAMA*. 2014; 311(18): 1901-11.
8. Alías EG, Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V, Honrubia FM. Importancia del espesor corneal central en el estudio de hipertensos oculares, sospechosos de glaucoma y glaucomas preperimétricos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007; 82(10):615.
9. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmology*. 2002; 120(6): 714-20.
10. Ernest PJ, Schouten JS, Beckers HJ, Hendrikse F, Prins MH, Webers CA. An evidence-based review of prognostic factors for glaucomatous visual field pregression. *Ophthalmology*. 2013; 120(3): 512-9.
11. Shetgar AC, Mullimani MB. The central corneal Thickness in normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J ClinDiagn Res*. 2013; 7(6): 1063-7.
12. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro JL, Azan E, Moulin-Tyrode C, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension and normal eyes. *J Glaucoma*. 2012; 21(7): 486-9.
13. Carbonel Murillo D. Aplicaciones clínicas de la paquimetría. España: Universidad de Zaragoza; 2013 [citado 1 Mar 2017].
14. Flores Zamora R. Espesor corneal central disminuido como factor de riesgo de glaucoma en pacientes atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología en el periodo de octubre 2010 a octubre 2011. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2012.
15. Gros Otero J. Estudio de la progresión perimétrica en distintos tipos de glaucoma: sistemas diagnósticos y factores de riesgo. España: Universidad de Alcalá; 2012 [citado 1 Mar 2017].
16. Von Thun und Hohenstein-Blaul N, Kunst S, Pfeiffer N, Grus FH. Basic biochemical processes in glaucoma progression. *Ophthalmologe*. 2015; 112(5): 395-401.
17. Sáenz-Francés San Baldomero F. Estudio de un modelo de segmentación del grosor corneal: capacidad discriminante entre glaucoma primario de ángulo abierto y normalidad. Efecto sobre la tonometría de aplanación de Goldmann y la tonometría de contorno dinámico. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012 [citado 1 Mar 2017].
18. Sales Sanz M. Influencia de la córnea en la medida de la presión intraocular con distintos sistemas tonométricos. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 2010 [citado 1 Mar 2017].

19. Del Buey Zayas MA. Estudio de la biomecánica corneal: relación entre las propiedades biomecánicas corneales, determinadas mediante el Analizador de Respuesta Ocular ORA y la patología ocular. España: Universidad de Zaragoza; 2013 [citado 1 Mar 2017].

Recibido: 22 de diciembre de 2016.

Aprobado: 12 de octubre de 2017.

*Orlys Jones Romero*. Policlínico Docente "Frank País García", calle 32, reparto Nuevo Vista Alegre, Santiago de Cuba. Correo electrónico: [orlys.jones@gmail.com](mailto:orlys.jones@gmail.com)