

Casos esporádicos y familiares de glaucoma primario de ángulo abierto

Wilson Koga Nakamura, Ofelia Niño de Rivera, Curt Hartleben Matkin, Antonio Betancourt Solís, Jans Fromow Guerra

RESUMEN

Objetivo: Determinar la proporción de casos familiares y esporádicos de glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA), glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA) y glaucoma de tensión normal (GTN) en el "Hospital Conde de Valenciana".
Materiales y métodos: Se estudiaron 96 pacientes consecutivos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 181 de sus familiares en primer grado, divididos en 3 grupos: GCAA (82 casos índices), GJAA (7 casos) y GTN (7 casos). Se les realizó historia clínica oftalmológica, historia clínica de glaucoma e historial genético. Se incluyó tonometría, gonioscopia, fundoscopia, campimetría blanco-blanco y a los casos dudosos se les realizó campos visuales azul en amarillo y tomografía del nervio óptico.

Resultados: Se encontró que 33 (40.24%) casos índices con GCAA, 3 (42.86%) casos índices con GJAA y 3 (42.85%) casos índices con GTN tenían al menos un familiar con glaucoma y se denominó patrón familiar; 20 (24.29%) casos índices con GCAA, 1 (14.29%) casos índices con GJAA y 2 (28.57%) casos índices con GTN no se les encontró familiares con glaucoma y se denominó patrón no familiar (esporádico).

Conclusiones: De 96 casos índices se encontró que 40.63% de los casos con GPAA tenían al menos un familiar con glaucoma.

Palabras clave: Glaucoma crónico de ángulo abierto, caso familiar, caso esporádico, sospechoso de glaucoma.

SUMMARY

Objective: To determine the family and sporadic cases of chronic open-angle glaucoma (COAG), juvenile open-angle glaucoma (JOAG) and normal tension glaucoma (NTG) in the "Hospital Conde de Valenciana".

Materials and methods: 96 serial patients were studied with primary open-angle glaucoma (POAG) and 181 of their relatives in first grade, divided in 3 groups: COAG (82 index cases), JOAG (7 cases) and NTG (7 cases). In all patients an ophthalmic clinical history, clinical history of glaucoma and genetic history was done. Applanation tonometry, gonioscopy, funduscopy and white-on-white automated perimetry was included, and to the doubtful cases a blue-on-yellow visual field and tomography of the optic nerve was carried out.

Results: 33 families (40.24%) index case with COAG, 3 (42.86%) index case with JOAG and 3 (42.86 %) index case with NTG had a relative at least with glaucoma and it was denominated family pattern, 20 (24.29%) index case with COAG, 1 (14.29%) index case with JOAG and 2 (28.57%) index case with NTG were not found familiar with glaucoma and it was denominated non family pattern (sporadic).

Conclusions: Of 96 index case it was found that 40.63% of the cases with POAG at least had a relative with glaucoma.

Key words: Chronic open angle glaucoma, family case, sporadic case, glaucoma suspect.

ANTECEDENTES

Definición: El glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica en la que la degeneración de las células ganglionares determina una característica excavación de la cabeza del nervio óptico y pérdida del campo visual, en la cual la elevación de la presión

intraocular (PIO) es uno de los factores primarios de riesgo (1, 2). El glaucoma tiene una prevalencia de 1.5-2% en la población general (3-6), es la segunda causa de ceguera a nivel mundial (7) y es considerado un problema de salud pública (8).

Existen varias clasificaciones del glaucoma y, hasta el momento, no hay una clasificación única, universalmente aceptada. Un paciente puede ser clasificado como:

- a. Sospechoso de glaucoma cuando presenta excavaciones amplias de 4/10 o mayores, presión intraocular normal y campos visuales normales o sospechosos (1).
- b. Hipertenso ocular cuando presenta presiones intraoculares mayores de 21 mmHg, excavaciones normales y campos visuales normales (1).
- c. Glaucomatoso de acuerdo con la definición previamente mencionada.

Los glaucomas se clasifican según su etiología en, glaucomas primarios cuando no se ha identificado una causa aparente y secundarios, cuando son originados por alteraciones oculares sistémicas subyacentes o previas (8, 9). El glaucoma primario a su vez se divide en ángulo abierto, ángulo cerrado y congénito.

Los glaucomas primarios de ángulo abierto (GPAA) se originan por un aumento en la resistencia al flujo del humor acuoso en la malla trabecular y se han subdividido de acuerdo con la edad de inicio y severidad, en dos grupos: (9-11):

1. El glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA) es la forma menos común, el cual ocurre entre los 3 y los 35 años de edad y se caracteriza por presentar una rápida progresión de la pérdida del campo visual (CsVs), pobre respuesta a la terapia médica y elevación moderadamente severa de la PIO (9, 11).
2. El glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA) es el más prevalente, de inicio en la edad media a tardía, diagnosticado después de los 40 años, caracterizado por su curso lento e insidioso, asociado con una elevación moderada de la PIO y una buena respuesta a la terapia médica (9, 11).

Los GCAA, a su vez, se clasifican en (8):

- a. Glaucomas de tensión alta: PIO mayor de 21 mm Hg.
- b. Glaucomas de tensión normal (GTN).

Los GTN son glaucomas de ángulo abierto con presión intraocular normal. Hay quienes clasifican los glaucomas de tensión normal como parte de los glaucomas crónicos de ángulo abierto (12, 13) y hay quienes los clasifican como una entidad separada (14). El GCAA representa 60% de todos los casos y afecta 2% de la población mayor de 40 años (5, 15, 16). En México, desafortunadamente, no existen datos de la prevalencia de la enfermedad. Si transpolamos los datos estadísticos mundiales a la población mayor de 40 años de la República Mexicana, que es de 16.14 millones de personas, 322.850 tendrían glaucoma crónico de ángulo abierto (GPAA) en México (17).

La base molecular del glaucoma no se conoce con precisión, aunque se sabe que es una alteración genéticamente heterogénea, que resulta de la interacción de múltiples genes e influencias ambientales (1).

Los glaucomas que han demostrado tener un patrón hereditario son el GCAA y el glaucoma congénito. El GCAA está asociado principalmente con genes dominantes (GLC1 A-F) y el glaucoma congénito está asociado con genes recesivos (GLC3 A y B) (18).

Los glaucomas con un patrón hereditario pueden ser familiares o esporádicos. Se considera caso familiar cuando al menos hay un miembro en primera línea (padres, hermanos e hijos) del caso índice con glaucoma y se considera caso es-

porádico cuando no hay ningún miembro de la familia en primera línea del caso índice afectado con glaucoma.

Estudios en árboles genealógicos de las familias con GCAA revelaron que los casos familiares van desde 16.1% hasta 50.0% (3, 6, 19-25) y el restante son casos esporádicos:

1. El estudio de Shin (1977). Los pacientes fueron seleccionados al azar del servicio de Glaucoma de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. La historia familiar de glaucoma (reporte oral, no confirmado por examen directo) se encontró en 50% de los pacientes con GPAA y en 43% de pacientes con hipertensión ocular. La prevalencia de glaucoma del lado materno fue 6 a 7 veces mayor que del lado paterno (25). Nótese que usan el término glaucoma primario de ángulo abierto y no especifican el criterio edad para escoger a los pacientes con GPAA.

2. En el estudio de Tielchs y col. basado en el estudio de "The Baltimore Eye Survey" (1994), toman 161 pacientes con GPAA y 5147 controles mayores de 40 años. A partir de la pregunta de si se tenía algún familiar con glaucoma, encontraron una historia familiar de 16.1% (reporte oral, no confirmado por examen directo) y un riesgo relativo (OR) ajustado a la edad de 3.69 en hermanos, 2.17 en padres y 1.12 en niños (3).

Los criterios de Tielchs (3, 4) fueron: Daño glaucomatoso del nervio óptico basado en la apariencia de los campos visuales y del nervio óptico (relación copa disco mayor o igual a 0.7), sin tener en cuenta la presión intraocular.

3. En el estudio de Dielemans (1994), basado en el estudio de Rotterdam en donde se tomó una cohorte de 10.000 residentes de 55 años o más, la historia familiar de GPAA en los parientes de primera línea fue de 22.09%. Los hombres tuvieron 3 veces más riesgo de presentar GPAA que las mujeres (6).

Los criterios de inclusión de Dielemans (6) fueron: Presencia de un defecto campimétrico glaucomatoso combinado con una relación copa- disco mayor o igual a 0.5 o una asimetría de la excavación de 0.2 o mayor o una presión intraocular mayor de 21 mmHg.

4. En el estudio de Popa (1998), realizado en árboles genealógicos de las familias con GCAA, revelaron que 43.11% de los casos son familiares y el 56.89% son esporádicos (23). Nótese que usan el término glaucoma crónico de ángulo abierto.

5. Nemesure, en el estudio de Barbados (2000-2001), a partir de la pregunta a los casos índices de si tenían o no familiares con glaucoma, encontró que 29% de 207 familias tenían algún familiar del caso índice con glaucoma y 10% tenía 2 o más familiares. De 1056 familiares, 10% tenía glaucoma de ángulo abierto (GAA), 13% tenían sospechas, y 6% tenía hipertensión ocular. El estudio se basó únicamente en el antecedente familiar sin revisión directa a los familiares (20, 21).

Otras investigaciones plantearon el problema de forma diferente encontrando:

1. En el estudio de Nguyen (2000), se tomaron 86 personas con GCAA de 35 años o más, de 15 familias reclutadas del Johns Hopkins Bayview Medical Center en Baltimore,

Maryland. Se encontró que los hermanos de los pacientes con GCAA tenían más riesgo de desarrollar glaucoma (64.7%), comparado con los hijos (13,2%) y otros parientes (22.2%) (24). En este estudio la exploración de los familiares fue en forma directa. Nótese que usan el término glaucoma crónico de ángulo abierto.

Los criterios de inclusión de Nguyen (24) fueron 2 de 3 parámetros anormales: (1) presión intraocular igual o mayor de 22 mm Hg; (2) defecto en el campo visual compatible con glaucoma; (3) excavación compatible con daño glaucomatoso. En este trabajo se tuvo en cuenta una relación copa-disco de 0.4 o mayor con daño campimétrico y se tomó en cuenta la presión intraocular para diferenciar los GCAA de los GTN.

2. En el estudio de Wolfs, basado en el estudio de Rotterdam (1998), se tomaron 45 pacientes con GPAA y 135 controles y se examinaron en forma directa. La prevalencia de glaucoma fue de 10.4% en los hermanos y de 1.1 en los hijos de los pacientes con GPAA; de 0.7% en los hermanos de los controles y de 0% en los hijos de los controles (6).

Los criterios de inclusión de Wolfs (19) fueron 2 de 3 criterios anormales: (1) presión intraocular mayor de 21 mmHg; (2) presencia de un defecto glaucomatoso en el campo visual y (3) una excavación igual o mayor de 0.7 o una asimetría igual o mayor de 0.3.

3. Coote (22), basado en el estudio de Tasmania (2000), encontró que de 5 familias de casos índices con GPAA, 18% de 442 familiares tenían GPAA y 11% eran sospechosos. De ese 18% de pacientes con GPAA, 7% fueron diagnosticados durante el estudio, lo que indicó que el porcentaje de familiares con GPAA aumenta si se les realiza exploración directa.

JUSTIFICACIÓN

La herencia juega un papel importante en el glaucoma primario de ángulo abierto. En 1869 Von Graefe mencionó por primera vez al glaucoma hereditario. En 1941 Duke Elder describió un tipo de glaucoma que se heredaba en forma autosómica dominante y fue llamado glaucoma familiar (19). Desde entonces se han realizado muchos estudios para determinar la segregación familiar, la herencia y el modo de transmisión del glaucoma. Esos estudios difieren significativamente en los métodos, criterios diagnósticos de glaucoma y en los resultados. Algunos estudios se basan solamente en el informe oral obtenido de glaucoma, en otros estudios hablan de GPAA, en otros de GCAA, algunos estudios no distinguen entre glaucoma de tensión alta y glaucoma de tensión normal (GTN), pero eso sí, todos coinciden en excluir a los glaucomas juveniles.

La falta de estudios acerca del comportamiento genético del glaucoma en México y en el Instituto de Oftalmología "Hospital Conde de Valenciana" motivó la elaboración del presente trabajo para tener un panorama de cuántos pacientes con GPAA tienen un patrón familiar. Asimismo tiene el objetivo de mostrar la relevancia del antecedente familiar como

uno de los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma más importantes que se deben de tener en cuenta en la historia clínica.

Objetivo principal

Determinar la proporción de casos familiares y esporádicos de glaucoma crónico de ángulo abierto de tensión alta (GCAA de TA) en el Servicio de Glaucoma del Instituto de Oftalmología "Hospital Conde de Valenciana"

Objetivos secundarios

1. Determinar la proporción de casos familiares y esporádicos de glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA).
2. Determinar la proporción de casos familiares y esporádicos de glaucoma de tensión normal (GTN).

MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño: Estudio prospectivo, transversal y observacional.
b) Población: Pacientes consecutivos con diagnóstico de GPAA y a los familiares en primer grado que acudieron a la consulta del servicio de Glaucoma del Instituto de Oftalmología "Hospital Conde de Valenciana" de la ciudad de México D.F., desde noviembre del 2000 hasta septiembre del 2001. Para propósitos de este estudio el GPAA incluyó: GCAA de TA, GJAA y GTN.

c) Criterios de inclusión casos índices: Pacientes de la consulta externa del servicio de Glaucoma que cumplieron con los siguientes requisitos.

GCAA de TA confirmado.

GJAA confirmado.

GTN confirmado por curva horaria.

Firma del consentimiento informado por parte del caso.

Acudir a la cita con al menos un familiar en primer grado (padres, hermanos e hijos) para revisión.

Firma de consentimiento informado por el familiar.

Aceptación de los familiares a realizarse los exámenes.

Los criterios de diagnóstico para GCAA de TA, GJAA y GTN fueron los siguientes:

1^{er} GRUPO: pacientes que tenían diagnóstico de GCAA de TA si cumplían los siguientes criterios:

- Edad de 40 años o mayor.
- Presión intraocular mayor de 21 mmHg.
- Gonioscópicos: ángulo iridocorneal grado III a IV según la clasificación de Shaffer.
- Papilares: excavación mayor o igual a 4/10.
- Criterios campimétricos de Anderson y Patella, también publicados en Lineamientos y Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento del Glaucoma (2, 26).

2^{do} GRUPO: pacientes que tenían GJAA si cumplían con los siguientes criterios:

- Los criterios anteriores pero con una edad entre 3 años y menos de 40 años. Se tomó 40 años en forma arbitraria como división entre GJAA y GCAA de TA, al no encontrar un criterio unificado.

3^{ER} GRUPO: pacientes que tenían GTN si tenían los siguientes criterios:

- Los criterios anteriores pero con una presión intraocular menor o igual a 21 mmHg.

d) Criterios de exclusión:

a. Glaucoma secundario.

b. Glaucoma de ángulo cerrado.

c. Glaucoma congénito.

d. Que tuviera una patología ocular que dificultase el diagnóstico de glaucoma.

e. Pacientes que no cuenten por lo menos con un familiar en primer grado o que no puedan acudir a revisión.

e) Criterios de eliminación. Caso índice con familiar en primer grado revisado y catalogado como sano y que refiriera la existencia de otro familiar en primer grado con glaucoma y que no pudiera corroborarse de manera directa dicho diagnóstico.

f) Tamaño de la muestra: Se usó como estrategia metodológica buscar 107 pacientes consecutivos con GPAA.

g) Metodología

A los casos índices se les realizó la historia clínica oftalmológica general completa, así como una exploración enfocada al glaucoma. Esta historia clínica de glaucoma consistió en la determinación de la agudeza visual con cartilla de Snellen, refracción, determinación de la agudeza visual mejor corregida, revisión del segmento anterior para corroborar si no había una patología que dificultase el diagnóstico de glaucoma, toma de presión intraocular con el tonómetro de Goldmann (Haag-Streit, Bern, Switzerland) en 3 oportunidades y tomando como definitiva el promedio de las 3. Se revisó el ángulo iridocorneal con el gonioleste de Schulmann y se usó la clasificación de Shaffer. La revisión del fondo de ojo se realizó con lente de 60 dioptrías o lente de 3 espejos para buscar patologías que se confundieran con el diagnóstico de glaucoma y se revisó la papila para ver el tamaño de la excavación. A todos los pacientes se les realizó un esquema de la papila.

A los casos nuevos detectados con glaucoma no se les realizó curva horaria por no estar dentro de los objetivos.

Sólo se estudiaron familiares con parentesco en primer grado como padres, hermanos e hijos. A los familiares que no presentaban excavación sospechosa, hipertensión ocular o glaucoma se anotó el dato en la hoja de genética como familiar sano. A los familiares con excavación sospechosa o con glaucoma se les envió a la consulta externa para elaboración del expediente y continuar el seguimiento y se anotó los datos en la hoja de genética como un solo grupo familiar. A los familiares sospechosos o con glaucoma se les realizó en ambos ojos campos visuales (CsVs) estáticos, Humphrey blanco sobre blanco (Humphrey Visual Field Analyzer 750 HFA II, Humphrey Instruments Inc, San Leandro, CA), prueba de umbral, Fast-Pac 24-2 con estímulo III, con la mejor agudeza visual corregida para cerca, hasta salir confiables (mínimo 2 si eran anormales) y CsVs Humphrey azul en amarillo, prueba de umbral, Fast-Pac 24-2 con estímulo III (mínimo 2 si eran anormales) sólo si los CsVs blanco-blanco era normales.

Los CsVs prueba de umbral Fast Pac 24-2 con estímulo III se realizan de forma rutinaria para agilizar el tiempo que tardan los pacientes en realizar los estudios, es por eso que para fines comparativos se usó la misma estrategia. Un CsVs se consideró como confiable si los índices de confiabilidad estaban dentro de los límites permitidos (pérdidas de fijación menor del 20%, errores falsos positivos y negativos menores del 33%), con una fluctuación corta acorde con el daño glaucomatoso, usando la mejor visión corregida para cerca. En promedio se requirió de 2 CsVs para considerarse confiables, pero hubo pacientes que requirieron de más campos hasta salir confiables.

Los criterios de anormalidad en los CsVs azul en amarillo fueron los mismos criterios de Anderson y Patella.

Se tomó tomografía del nervio óptico de Heidelberg (HRT I) sólo a los pacientes que presentaban los CsVs azul en amarillo anormales pero limítrofes y se consideró al paciente glaucomatoso si la tomografía era anormal. En caso de ser normal se catalogó al familiar como sospechoso.

Se consideró glaucoma familiar si el caso índice tenía un familiar con glaucoma. Bastó con encontrar un solo familiar afectado para considerarlo un caso familiar.

Se consideró esporádico si a la exploración de los familiares se descartó el diagnóstico de glaucoma. En caso de que el familiar explorado hubiera sido catalogado como sano y el caso índice refería el antecedente de otro familiar en primer grado con glaucoma (reporte verbal y sin posibilidad de corroborar el diagnóstico de forma directa) se eliminó el caso por la imposibilidad de corroborar dicho diagnóstico.

h) Análisis estadístico. En el análisis estadístico se hicieron cálculos de frecuencia, proporciones y Chi cuadrada.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 107 casos índices, de los cuales se eliminaron 11 y a sus familiares: 2 por haber desarrollado un glaucoma neovascular en un ojo durante el estudio, que sesgó el diagnóstico de GPAA y 9 en donde el paciente aseguraba que su familiar tenía glaucoma y que lo estaban tratando en otra institución pero que no se pudo confirmar en forma directa, obteniéndose una participación de 89.72% de los pacientes inicialmente incluidos.

Se estudiaron 96 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) llamados casos índices y a 181 de sus familiares en primer grado (hermanos, padres e hijos), con un total de 277 personas y un promedio de 2.89 personas por familia; 206 mujeres y 71 hombres, con una relación mujer:hombre de 2.90:1. El promedio de edad de los pacientes fue de 59.71 años con una desviación estándar de 12.30; las mujeres con un promedio de 60.47 y los hombres con un promedio de 57.50 con un intervalo que iba desde los 12 hasta los 91 años.

El total de pacientes a estudiar (casos índices y el 100% de sus familiares vivos en primer grado) fue de 615, de los cuales sólo participaron 277 que constituyeron el 45.04% (Cuadro 1).

Cuadro 1. Familiares vivos examinados

Examinados	No examinados	Total
277 (45.04%)96	338 (54.95%)	615
Casos índices		
181 Familiares		

Cuadro 2. Distribución de los casos índices según tipo de glaucoma

Tipo de glaucoma	Cantidad	Porcentaje
GCAA de TA	82	85.42
GJAA	7	7.29
GTN	7	7.29
TOTAL	96	100.0

De los 96 casos índices consecutivos con GPAA, 82 casos presentaban GCAA de TA, 7 presentaban GJAA y 7 presentaban GTN (Cuadro 2).

En forma global, de los 96 casos con GPAA, 39 (40.63%) casos se catalogaron como caso familiar, 23 (23.96%) casos como esporádicos y 34 (35.42%) casos como sospechosos.

Los 96 casos índices y sus familias se dividieron en 3 grupos de acuerdo con el tipo de glaucoma primario, de la siguiente manera:

1er GRUPO: Casos índices con glaucoma crónico de ángulo abierto de tensión alta y sus familiares:

Se estudiaron 82 casos índices con GCAA de TA y 151 de sus familiares, en total 172 mujeres y 61 hombres con un promedio de 2.84 personas por familia. De las 82 familias estudiadas se encontró que al menos había un familiar con glaucoma confirmado en 33 de ellas (40.24%) llamados casos familiares, no se encontró ningún familiar con glaucoma o sospecha de glaucoma en 20 familias (24.29%) llamados casos esporádicos y se encontraron 29 (35.37%) casos en donde al menos había un familiar con sospecha de glaucoma, llamados casos sospechosos.

2do GRUPO: Casos índices con glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA) y sus familiares:

Se estudiaron 7 casos índices con GJAA y 18 de sus familiares, 12 mujeres y 6 hombres, con un promedio de 3.57 personas por familia, encontrando 3 familias con al menos un familiar con glaucoma (42.86%), 1 familia (14.29%) en donde no se encontró ningún familiar con la enfermedad y 3 familias con al menos un familiar sospechoso de glaucoma (42.86%).

3er GRUPO: Casos índices con glaucoma de tensión normal (GTN) y sus familiares:

Se estudiaron 7 casos índices con GTN y 12 de sus familiares, 11 mujeres y 1 hombre, con un promedio de 2.71 personas por familia, encontrando 3 familias con al menos un familiar con glaucoma (42.85%), 2 familias (28.57%) en donde no se encontró ningún familiar con la enfermedad y 2 familias con al menos un familiar sospechoso de glaucoma (28.57%).

En el cuadro 3 muestra la distribución de los 3 grupos de GPAA según sexo y si son casos índice o familiares. Para el análisis cruzado de la información se tomó sólo un familiar por cada caso índice de la siguiente manera:

- Prevaleció el familiar enfermo sobre el sano.
- Se tomó el más joven en caso de ser enfermo.
- Se tomó el más viejo en caso de ser sano.

Cuadro 3. Distribución de los tres grupos

	Mujeres	Hombres	Total
Grupo 1. Casos índices con GCAA de TA y sus familiares según sexo			
Casos índices con GCAA TA	69 (84.15%)	13 (15.85%)	82 (100.0%)
Familiares	103 (68.21%)	48 (31.79%)	151 (100.0%)
Total	172 (73.82%)	61 (26.18%)	233 (100.0%)
Grupo 2. Casos índices con GJAA y sus familiares según sexo			
Casos índices con GJAA	5 (71.43%)	2 (28.57%)	7 (100.0%)
Familiares	12 (66.67%)	6 (33.33%)	18 (100.0%)
Total	17 (68.0%)	8 (32.0%)	25 (100.0%)
Grupo 3. Casos índices con GTN y sus familiares según sexo			
Casos índices con GTN	6 (85.71%)	1 (14.29%)	7 (100.0%)
Familiares	11 (91.67%)	1 (8.33%)	12 (100.0%)
Total	17 (89.47%)	2 (10.53%)	19 (100.0%)

Se analizó sólo el grupo de GCAA de TA por tener una muestra representativa y se cruzó a los familiares según sexo y el diagnóstico del familiar. Los resultados se muestran en los cuadros 4 y 5.

Cuadro 4. Diagnóstico del familiar vs sexo del familiar

		Sexo familiar		
		Masculino	Femenino	
Dx del familiar	GAA de TA	9	23	32
	GJAA	1	0	1
	Sospecha	11	18	29
	Normal	9	11	20
Total		30	52	82

Cuadro 5. Aplicación de la prueba de Chi cuadrada

	Valor	DF	p
Chi cuadrada de Pearson	3.354 *	3	0.340
Proporción de probabilidad	3.655	3	0.301
Asociación lineal/lineal	1.305	1	0.253
No. de casos válidos	82		

* 2 celdas (25%) esperan un conteo menor de 5. El conteo mínimo esperado es de 0.37.

El cuadro 6 presenta a los familiares catalogados como caso familiar (al menos se encontró un familiar con glaucoma), caso esporádico (no se encontró ningún familiar con glaucoma o sospecha de glaucoma) y caso sospechoso (al menos se encontró un familiar con sospecha de glaucoma) de acuerdo con el tipo de glaucoma primario. No se tienen en cuenta los casos índices. Obsérvese la similitud de los porcentajes de los casos familiares según el tipo de glaucoma.

Cuadro 6. Distribución de los familiares de pacientes con GPAA según el tipo de caso

			DX. del caso índice			Total
			GCAA TA	GJAA	GTN	
Diagnóstico tipo de glaucoma	Familiar	Número	3.0	3.0	3.0	39.0
		%	40.24	42.86	42.85	40.63
	Esporádico	Número	20.0	1.0	2.0	23.0
		%	24.29	14.29	28.57	23.96
	Sospechoso	Número	29.0	3.0	2.0	34.0
		%	35.37	42.86	28.57	35.42
Total		Número	82.0	14.0	14.0	96.0
		%	100.0	100.0	100.0	100.0

Cuadro 7. Prueba de Chi cuadrada de pacientes con GPAA VS tipo de caso

	Valor	Df	p
Chi cuadrada de Pearson	1.120*	4	0.891
Proporción de probabilidad	1.197	4	0.879
Asociación lineal/lineal	0.71	1	0.791
No. de casos válidos	110.0		

* 4 celdas (44.4%) esperan un conteo menor de 5. El conteo mínimo esperado es de 3.31.

Cuadro 8. Distribución de los familiares con GCAA de TA según tipo de caso

	Hijos		Hermanos		Padres		Total
Glaucoma	13	(12.75%)	24	(59.33%)	2	(50.0%)	39
Sospechoso	40	(39.22%)	11	(24.44%)	2	(50.0%)	53
Normal	49	(48.04%)	10	(22.22%)	0		59
Total	102	(100.0%)	45	(100.0%)	4	(100.0%)	151

La prueba de Chi cuadrada de pacientes con GPAA vs tipo de caso se muestra en el cuadro 7.

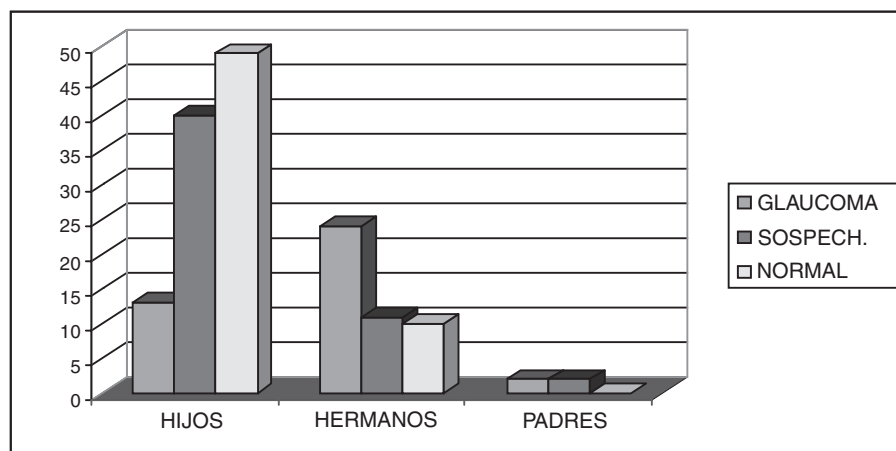
La distribución de los 151 familiares de pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto de tensión alta (GCAA de TA) examinados de acuerdo al tipo de familiar y al tipo de glaucoma se muestra en el cuadro 8.

De los 102 hijos e hijas se encontró 13 con glaucoma y 40 sospechosos de glaucoma. De los 45 hermanos y hermanas

se encontró 24 con glaucoma y 11 sospechosos de glaucoma y de los 4 padres y madres se encontró 2 con glaucoma y 2 con sospecha de glaucoma.

La proporción de glaucomatosos, sospechosos y normales de familiares de pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto con tensión alta se muestra en la gráfica 1.

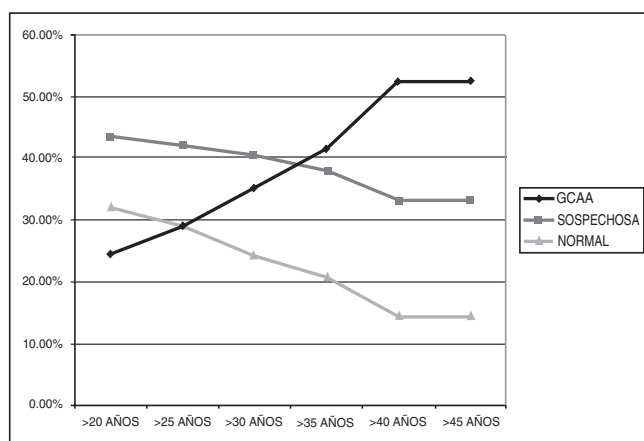
El análisis del comportamiento de los hijos de pacientes con GCAA de acuerdo con la edad se muestra en el cuadro 9.

Gráfica 1. Distribución de los familiares de pacientes con GCAA de TA según tipo de caso

Cuadro 9. Hijos por grupo de edad de casos índices con GCAA de TA VS diagnóstico

	Grupo de edad					
	>20 Años	>25 Años	>30 Años	>35 Años	>40 Años	>45 Años
GCAA TA	24.50%	28.90%	35.10%	41.40%	52.40%	52.40%
Sospecha	43.40%	42.20%	40.50%	37.90%	33.30%	33.30%
Normal	32.10%	28.90%	24.30%	20.70%	14.30%	14.30%

Gráfica 2. Hijos por grupo de edad de casos índices con GCAA de TA VS diagnóstico



No se hizo el análisis en los hijos de casos índices con GJAA y GTN por ser muestras muy pequeñas.

DISCUSIÓN

Ante la pregunta de cuántos casos familiares y cuántos casos esporádicos de GPAA habían en el “Instituto de Oftalmología Hospital Conde de Valenciana”, se encontró las siguientes dificultades: para el cálculo de la muestra no se disponía de la prevalencia de glaucoma en México, ni de la prevalencia de glaucoma en el hospital, ni la población asignada al hospital, ni el número de pacientes con glaucoma que atendía el hospital, ni el porcentaje de pacientes con GCAA de TA, GJAA o con GTN del Hospital Conde de Valenciana; por lo que el cálculo se basó en el número de casos índices que reportan en la literatura, usando como estrategia una muestra consecutiva de pacientes con GPAA, al considerar que era la estrategia más accesible por razones económicas, de tiempo y de recursos humanos. En este estudio se presentaron dos sesgos importantes que no se pudieron evitar: el primero fue un sesgo de ejecución debido a que la población en estudio fue tomada del Hospital Conde de Valenciana, como lo hicieron Shin y Gnuyen en sus respectivos sitios de trabajo, y el segundo sesgo fue el de Berson debido a que el número de familiares que vinieron de cada caso índice fue distinto.

La búsqueda de familiares es un procedimiento difícil y costoso. Algunos familiares viven en otra ciudad, otros laboran a las horas que se les solicita, otros son reacios a ser examinados, otros desean una ganancia secundaria para acudir a la consulta y otros ya fallecieron.

En este estudio se revisó 45.94% de los miembros familiares posibles, de una población abierta caracterizada por ser de clase baja a clase media baja provenientes de una extensa región cuya cobertura abarca la ciudad de México y ciudades aledañas, siendo el promedio por familia bajo (2.89 miembros por familia), a pesar de los esfuerzos que se hicieron por aumentar el promedio.

El objetivo de averiguar el porcentaje de casos familiares en el Hospital Conde de Valenciana se cumplió. Para que el GPAA se catalogara como familiar bastó encontrar un solo familiar en primera línea con glaucoma para señalar a esa familia como un caso familiar. En cambio no se pudo afirmar lo mismo del porcentaje de casos esporádicos debido a que era necesario revisar a todos los familiares en primera línea y no encontrar a nadie con glaucoma para aseverar que era un caso esporádico, labor que resultó imposible.

En este estudio se realiza la exploración directa a los familiares y se excluyen los reportes orales que usaron Shin, (25), Tielchs, (3, 4) Dielemans, (6) y Nemesure (20, 21). Los criterios usados en este trabajo para encontrar familiares con glaucoma se basaron en la búsqueda exhaustiva de daño campimétrico blanco-blanco reproducible y, de salir normal, se adicionó el campo visual azul en amarillo y si este campo salía alterado, se corroboró el daño con la tomografía del Heidelberg (HRT I), con la finalidad de mostrar que el porcentaje de casos familiares es mayor cuando se emplea la tecnología moderna para diagnosticar el glaucoma a diferencia de los otros autores que sólo usan los criterios campimétricos blanco-blanco para seleccionar a sus pacientes con daño glaucomatoso.

La diferencia de criterios de inclusión para determinar el porcentaje de casos familiares de pacientes con GPAA explican la diferencia de resultados en los diferentes trabajos que iban desde 16.1% a 50%, haciendo difícil la comparación de este estudio con los otros. Para evitar confusión de si incluir o no a los pacientes con GCAA de TA, GJAA y GTN como GPAA, se decidió manejarlos como grupos separados y compararlos entre sí, así como también se diferenció entre GPAA y GCAA de TA, quedando el GCAA de TA incluido dentro de los GPAA y de esta manera poder delimitarlos con claridad.

Como se puede observar en el cuadro 6, a pesar de que se dividió a los pacientes con GPAA en 3 grupos el porcentaje de casos familiares de cada grupo fue casi similar (GCAA de TA 40.24%, GJAA 42.86% y GTN 44.44%) sin diferencia estadísticamente significativa para una $p = 0.891$ usando la prueba de Chi cuadrada, por lo que se puede postular que los 3 tipos de glaucoma tienen un comportamiento hereditario semejante. Además Wiggs encontró la misma mutación del

gen TIGR en pacientes con GCAA y GJAA lo que indica que los dos tipos de glaucoma pueden provenir del mismo gen (27), que segrega en forma distinta y hace pensar que la clasificación del glaucoma por edades es una clasificación artificial basada en el comportamiento clínico de los glaucomas crónico de ángulo abierto y juvenil.

En el Hospital Conde de Valenciana se encontró un predominio de pacientes con glaucoma del sexo femenino. En el grupo de casos índices con GCAA de TA la relación fue de 5.3 mujeres por 1 hombre, en el grupo de casos índices con GJAA fue de 2.5 mujeres por 1 hombre y en el grupo de casos índices con GTN la relación fue de 6.0 mujeres por un hombre. Se pudiera pensar que la razón se debe a que van a consulta más mujeres que hombres como lo muestra la prueba de Chi cuadrada que no encontró diferencia estadísticamente significativa entre GCAA de TA y sexo para una $p = 0.340$, por lo menos para la muestra obtenida.

La gráfica 1 muestra cómo se examinaron más hijos que hermanos y padres y cómo en el grupo de hijos hay más sanos que sospechosos y glaucomatosos, mientras en el grupo de hermanos los glaucomatosos son más que los sospechosos y sanos, en cambio en el grupo de padres desaparecen los sanos y sólo hay glaucomatosos y sospechosos. De todos los familiares con glaucoma, los hermanos son el 60.0%, los padres el 7.5% y los hijos el 32.5%, o sea que siendo el grupo de hermanos menor que el de los hijos supera en glaucomatosos encontrados al grupo de hijos. Ahora, tomando cada grupo familiar como el 100% (gráfica 2), tenemos que los hermanos con glaucoma son el 59.33% de los hermanos examinados, los padres son el 50% de los padres examinados y los hijos son el 12.75% de los hijos examinados.

También tomando cada grupo familiar como el 100% (gráfica 2), el porcentaje de familiares sanos fue mayor en los hijos (48.0%) que los hermanos (22.22%) y que los padres 0%; o sea que en la medida que avanzan en edad van desapareciendo los sanos. En cambio el porcentaje de familiares sospechosos es menor en el grupo de hijos (39.22%) en relación con los sanos (48.0%) que en el grupo de hermanos, en donde el porcentaje de sospechosos es el 24.44% contra el porcentaje de sanos que es el 22.22% y mucho mayor el porcentaje en el grupo de padres en donde los sospechosos son el 50% y los sanos son el 0%, o sea que en la medida que avanza la edad el porcentaje de sospechosos va aumentando. Lo mismo sucede con el porcentaje de glaucomatosos que es mayor en el grupo de los hermanos y padres que en los hijos, lo que demuestra que a medida en que se va envejeciendo va mermando la probabilidad de encontrar familiares sanos y va aumentando la probabilidad de encontrar familiares con glaucoma, como lo demuestra Rosenthal en su estudio de *Family studies in glaucoma* (28).

Si estudiamos sólo los hijos de casos índices con GCAA de TA según la edad (cuadro 10 y gráfica 3), encontramos que los hijos con glaucoma menores de 20 años son el 24.50% y en la medida que aumenta la edad va aumentando la proporción de glaucomatosos encontrados, hasta obtener el 52.4% de glaucomatosos en los hijos mayores de 40 años en donde se estabiliza, o sea que se puede inferir que en los

hijos de pacientes con GCAA de TA 1/4 de los hijos menores de 20 años tendrán glaucoma y la mitad de los hijos mayores de 40 años tendrán glaucoma.

Este estudio corrobora la importancia de investigar, educar y hacer conciencia al paciente, a los familiares y a los oftalmólogos de que la probabilidad de encontrar otro familiar afectado por el glaucoma es alta, más aún cuando el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en la mayoría de los casos cursa en forma asintomática.

CONCLUSIONES

De los 98 casos índices con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y 185 familiares recolectados en forma consecutiva en la Fundación Conde de Valenciana se encontró los siguientes hallazgos:

1. El 40.24% de los 82 casos índices con glaucoma crónico de ángulo abierto de tensión alta (GCAA de TA) estudiados en el Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" presentó un patrón de herencia familiar o sea que al menos tenían un familiar con glaucoma.
2. El 42.86% de 7 familias con glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA) presentó un patrón de herencia familiar.
3. El 42.85% de 7 familias con glaucoma de tensión normal (GTN) presentó un patrón de herencia familiar.
4. Para la muestra obtenida no hubo diferencia estadísticamente significativa entre GCAA de TA, GJAA y GTN y sexo.
5. Para la muestra obtenida no hubo diferencia estadísticamente significativa entre casos familiares de GCAA de TA, GJAA y GTN.
6. Se encontró un número mayor de familiares sanos en el grupo de hijos que en el grupo de hermanos o padres y más glaucomatosos en el grupo de hermanos y padres en los familiares de pacientes con GCAA de TA.
7. Los hijos con glaucoma de pacientes con GCAA de TA aumentan en la medida en que van envejeciendo.

REFERENCIAS

1. Cantou L, Berlin MS, Hodapp EA, Lee DA, Wilson MR, Hartford MW. Glaucoma. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. Academia Americana de Oftalmología. Colombia, Highlights of Ophthalmology, 1998-1999.
2. Salgado GB, Cortés MA, Chavez RM, Fromow J, García A y cols.. Lineamientos y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del glaucoma. México, Sociedad Mexicana de Oftalmología, 2002. 8.
3. Tielch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1994; 112:69-73.
4. Tielch JM y cols. Blindness and visual impairment in an American urban population: the Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1990; 108:286.
5. Bek K y cols. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992; 99:1499-1502.

6. Dielemans I y cols: The prevalence of primary open angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994; 101:1851-1855.
7. Klaver CCW, Wolf RCW, Virgenling JR, Hofman A, de Jong PTVM. Age specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 653-658.
8. Wilson MR, Martone JF. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. En: Ritch R (ed.). *The Glaucomas*. St. Louis, Mosby, 1996. p.756
9. Angius A, Pisanó M, Sanca A y cols. Molecular basis of open-angle glaucoma in Italy. *Acta Opht Scand Suppl* 1998; (227):16-7.
10. Morissette J, Cote G, Anctil JL, Plante M y cols. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1996; 58(1):243-4.
11. Fossarello M, Zucca I, Galantuomo S, Serra A y cols. Genetic mapping of autosomal dominant primary open-angle glaucoma (POAG) in Sardinia. *Int Ophthalmol* 1996-97; 20(1-3):1-5.
12. Kanski JJ. Clasificación de los glaucomas. *Oftalmología clínica*. Barcelona, Mosby, 1996. p.187.
13. Alward LM. Clasificación del glaucoma. En: Krachmer JH (ed.). *Glaucoma los requisitos*. Barcelona, Mosby, 2001. p.109-110.
14. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classifications of the glaucomas. En: Ritch R (ed.). *The Glaucomas*. St Louis, Mosby, 1996. p.720.
15. Cedrone C, Culasso F, Cesareo M, Zapelloni A, Cedrote P. Prevalence of glaucoma in Ponza, Italy: a comparison with other studies. *Ophthalmic Epidemiol* 1997; 4(2):59-72.
16. Bonomy L, Marchini G, Marrafa M, Bernadi P, De Franco I y cols. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. *The Egna-Neumarkt Study*. *Ophthalmology* 1998; 105 (2): 209-15.
17. INEGI. XI y XII Censo General de Población y Vivienda, 1990-2000.
18. Budde WM. Hereditary in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11(2):101-6.
19. Wolfs RCW, Klaver, CCW, Ramrattan RS. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1640-1645.
20. Nemesure B, Leske MC, He Q, Mendell N. Analyses of reported family history of glaucoma: a preliminary investigation. The Barbados eye Study Group. *Ophthalmic Epidemiol* 1996; 3:135-41.
21. Nemesure B, Leske MC, He Q, Mendell N. Analyses of reported family history of glaucoma: a preliminary investigation. The Barbados eye Study Group. *Ophthalmology* 2001; 108(6):1015-22.
22. Coote MA, Wong TL, Craig JE, Abreen CM, Rait JL, Mc Key DA. Accuracy and implications of a reported family history of glaucoma: Experience from glaucoma inheritance study in Tasmania. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(7):900-4.
23. Popa DP, Albu CC, Popescu LE. Genetic considerations in chronic simple glaucoma. *Oftalmología* 1998, 42(1):26-30.
24. Nguyen RL, Raja SC, Traboulsi EL. Screening relatives of patients with familial chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2000; 107(7):1294-7.
25. Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family history in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(4):598-60.
26. Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry. Barcelona, Mosby, 1999. p.152-154.
27. Wiggs JM, Allingham RR, Vollrath D y cols. Prevalence of mutations in TIGR/myocilin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1549-52.
28. Rosenthal AR, Perkins E. Family studies in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:664-667.

Cita histórica:

La primera descripción anatómica del daño al nervio óptico en el glaucoma por presión aumentada del vítreo se debe a **Heinrich Mueller** (*Mueller H. Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie: Ueber Niveau-Veränderungen an der Eintrittsstelle des Sehnerven. Arch Ophthalmol* 4:1, 1858).