



Glaucoma: aspectos relevantes

Glaucoma: relevant aspects

¹Dr. Aarón Josué Vargas Ávila

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-4849-1182>

²Dr. José Ricardo Sojo Padilla

Hospital Calderón Guardia, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-0627-8620>

Recibido
02/05/2022

Corregido
20/05/2022

Aceptado
21/06/2022

RESUMEN

El glaucoma representa un grupo de enfermedades definidas por neuropatías ópticas características que consisten en el remodelamiento del tejido conectivo del nervio óptico y la pérdida del tejido neural. Es la causa más frecuente de ceguera irreversible a nivel mundial. Su progresión ocurre usualmente si la presión intraocular es menor al 30-50% del basal. Las formas crónicas del glaucoma no son dolorosas y los síntomas visuales aparecen después, por lo que la detección temprana por el oftalmólogo es tan importante. Algunos de los factores de riesgo para glaucoma son: edad, presión intraocular elevada, historia familiar positiva y miopía grave. El tratamiento para el glaucoma se basa en disminuir la presión intraocular basado en fármacos, terapia láser e intervenciones quirúrgicas.

PALABRAS CLAVE: Terapia láser, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma, presión intraocular, nervio óptico.

ABSTRACT

Glaucoma represents a group of diseases defined by characteristic optic neuropathies that consist of remodeling of the connective tissue of the optic nerve and loss of neural tissue. It is the most frequent cause of irreversible blindness worldwide. Its progression usually happens if intraocular pressure is less than 30-50% of baseline. Chronic forms of glaucoma are not painful and visual symptoms appear later. This is why early detection by the ophthalmologist is so important. Some of the risk factors for glaucoma are: age, elevated intraocular pressure, positive family history and severe myopia. Treatment for glaucoma is based on lowering intraocular pressure based on drugs, laser therapy and surgical interventions.

KEY WORDS: Laser therapy, glaucoma open-angle, glaucoma angle-closure, glaucoma, intraocular pressure, optic nerve.



¹ Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). Cód. [MED16018](#). Correo: aivargas226@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED). Cód. [MED10090](#). Correo: jose.sojo@outlook.com

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una entidad que incluye un conjunto de enfermedades que difieren en sus causas, factores de riesgo, duración, tratamiento y pronóstico. Sin embargo, comparte como denominador común el cuadro clínico de una neuropatía óptica, caracterizada por una excavación de la papila, con adelgazamiento del borde neuroretiniano. Estos daños evolucionan progresivamente hacia la pérdida irreversible del campo visual. También, característicamente en el glaucoma se presenta una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina, que generan cambios en el tejido de la neuroretina ubicados en la cabeza del nervio óptico, produciendo clínica florida en el paciente (1).

Se sabe que aproximadamente 66,8 millones de personal alrededor del mundo se ven afectados por glaucoma. Este número creció a 80 millones en 2020, tanto por expansión demográfica como por envejecimiento de la población, por lo que se ha convertido en la causa más frecuente de ceguera irreversible a nivel mundial (2); por ende, el manejo apropiado del glaucoma es de gran importancia y depende de la habilidad del clínico para diagnosticar las formas específicas de glaucoma en los pacientes, para determinar la severidad de la condición y tomar medidas óptimas para detener su progresión (3). Así, el manejo del glaucoma tendrá como principal objetivo la disminución de la presión intraocular, por lo que el régimen de tratamiento se escogerá teniendo en cuenta varios aspectos, como el que produzca menor riesgo, el que genere menores efectos adversos y los que

confieran menor disrupción en la vida del paciente (3). Este artículo científico se realizó con el objetivo de mostrar al lector una visión general del glaucoma como enfermedad, dando a conocer los diferentes tipos de glaucoma, su importancia como principal causa de ceguera, la manera de diagnosticarlos, mostrar las opciones terapéuticas disponibles para su manejo y los diferentes grupos etarios.

METODOLOGÍA

En la selección de artículos para este trabajo de revisión bibliográfica se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: artículos en los idiomas inglés y español, con fechas de publicación entre los años 2016 a 2021. Se utilizaron bases de datos como PubMed, The New England Journal of Medicine, SciELO, UpToDate y Cochrane para la búsqueda de información. Además, se utilizaron dos libros de texto: The ophthalmology examinations review y el Basic and clinical science course (glaucoma).

Se utilizó el II consenso de la asociación argentina de glaucoma para el tratamiento médico del glaucoma: módulos del 1-4. Para la búsqueda de artículos relacionados se utilizaron los criterios de búsqueda “glaucoma”, “ángulo cerrado”, “ángulo abierto”, “adulto”, “pediátrico”, “diagnóstico”, “epidemiología” y “tratamiento”. Para esta publicación solo se consideraron artículos que fueran sobre glaucoma en humanos, sin limitación de los participantes, por lo que se incluyeron artículos que fueran en adultos, adultos mayores, niños y embarazados. Se limitó la búsqueda a artículos originales, casos

clínicos, seminarios o revisiones bibliográficos del tema.

EPIDEMIOLOGÍA

El glaucoma representa un grupo de enfermedades definidas por una neuropatía óptica característica, que consiste en la remodelación del tejido conectivo del disco óptico y la pérdida de tejido neutral asociado al desarrollo eventual de diferentes patrones de disfunción visual (4). Desde un punto de vista fisiopatológico y terapéutico, la presión intraocular es el principal factor de riesgo modificable, siendo que la progresión del glaucoma usualmente se detiene si la presión intraocular es disminuida 30-50% de la línea de base. Un estimado de 15,7 millones de personas a nivel mundial se ven afectados por glaucoma de ángulo cerrado primario, siendo la población asiática particularmente los que están más en riesgo (1).

En 2010, 2,1 millones de personas alrededor del mundo cursaron con ceguera debido a glaucoma. En el este de Europa, el glaucoma es la segunda causa más común de ceguera irreversible, después de la degeneración macular secundaria a la edad (2). El glaucoma de ángulo abierto es un gran problema de salud pública.

En los Estados Unidos, se estima que la prevalencia de glaucoma de ángulo abierto en individuos mayores de 40 años es de 1,86%, este porcentaje se traslada a casi 2,22 millones de estadounidenses afectados, y se estima que, para el 2020, el incremento del glaucoma de ángulo abierto sea de un 50%, afectando a 3,36 millones de personas (5).

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente, el glaucoma se ha clasificado en:

- Glaucoma de ángulo abierto.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Al igual que primario o secundario.

La importancia de hacer la distinción entre ambos tipos de glaucoma es esencial desde el punto de vista terapéutico (5).

El glaucoma de ángulo abierto tradicionalmente se clasifica como primario cuando no hay una causa anatómica identificable que cause la obstrucción del flujo y subsecuentemente una elevación en la presión intraocular. El glaucoma es clasificado como secundario cuando la anomalía es identificada y tiene un rol en la patogénesis de la enfermedad (4).

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El entendimiento de la dinámica del humor acuoso es esencial para la evaluación y el manejo del glaucoma. La presión intraocular (rango normal 10-21 mmhg) es regulada por un balance entre la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar en la cámara posterior y el drenaje del humor acuoso por el ángulo de la cámara anterior, tanto a través de la trabécula y el canal de Schlemms como a través de la vía uveoescleral hacia la raíz del iris (3).

Producción del humor acuoso y su composición

El humor acuoso es producido por el proceso ciliar con ritmo promedio de 2-3 μ l/min. El cuerpo ciliar contiene aproximadamente 80 procesos ciliares, cada uno de ellos es compuesto de una doble capa de epitelio sobre un centro de estroma y capilares fenestrados.

El humor acuoso entra a la cámara posterior siguiendo los siguientes mecanismos fisiológicos (4):

- Secreción activa, el cual toma lugar en el epitelio ciliar de doble capa.
- Ultra filtrado.
- Difusión simple.

Medición de la formación acuosa

El método más comúnmente usado para medir el rango de la formación acuosa es la fluorofotometría. Para este test, la fluoresceína se administra sistémica o tópica, su dilución gradual en la cámara anterior se mide ópticamente, y los cambios en la concentración de la fluoresceína durante el tiempo se utilizan para calcular el flujo del humor acuoso (4). El rango de formación del humor acuoso varía diurnamente y disminuye por la mitad durante el sueño. También disminuye con la edad. El rango de formación de humor acuoso se ve afectada por una variedad de factores, incluidos los siguientes (4):

- Integridad de la barrera hemo-acuosa.
- Flujo de sangre hacia el cuerpo ciliar.
- Regulación neurohormonal del tejido vascular y del epitelio ciliar.

Flujo del humor acuoso

El flujo del humor acuoso ocurre por dos mecanismos (5):

1. Por la sensibilidad a la presión del flujo trabecular.
2. Por la falta de sensibilidad a la presión del flujo uveoscleral.

PRESIÓN INTRAOCULAR

Factores que influyen sobre la presión intraocular

La presión intraocular varía según diversos factores, incluidos el tiempo del día, la

posición del cuerpo, los latidos del corazón, la respiración, el ejercicio, la toma de líquidos, y fármacos sistémicos y tópicos. En el glaucoma de ángulo abierto, el humor acuoso tiene acceso libre hacia la malla trabecular y del canal de Schlemms en el ángulo de la cámara anterior.

El daño del nervio óptico en el glaucoma de ángulo abierto primario se puede desarrollar en la presencia de niveles normales de presión intraocular, y esta condición se conoce como glaucoma de presión normal. En el glaucoma de ángulo cerrado, la periferia del iris se encuentra en contacto con la malla trabecular y la periferia de la córnea. La periferia del iris bloquea el ángulo de la cámara anterior, por lo que el humor acuoso no tendrá acceso al sistema de drenaje (3).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo centrales son (2,3,6):

- Edad avanzada
- Presión intraocular elevada
- Miopía elevada
- Historia familiar de glaucoma

A través de todas las etnias, individuos con ancestros africanos tienen una mayor prevalencia de glaucoma y de glaucoma de ángulo abierto primario. La población asiática tiene la más alta prevalencia de glaucoma de ángulo cerrado primario (3).

Evidencia actual, obtenida bajo condiciones de laboratorio del sueño, sugiere que en la mayoría de sujetos, el pico de la presión intraocular ocurre en las horas de la madrugada, por lo que no se ve en los exámenes de rutina en otras horas (4). Una historia familiar positiva de glaucoma es un factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto. La prevalencia de glaucoma en hijos de pacientes que

padecen glaucoma es de aproximadamente un 10% (6).

DIAGNÓSTICO

El glaucoma de ángulo cerrado agudo se puede manifestar con dolor irradiado del ojo, con disminución visual, con hiperemia conjuntival, en algunas ocasiones náuseas y vómito, y el globo ocular como una roca (2). En contraste, el glaucoma de ángulo abierto usualmente no se vuelve sintomático hasta que alcanza un estadio avanzado. Si tienen algún defecto en los campos visuales, usualmente no se encuentran en la misma parte de los campos visuales de ambos ojos, y son bien compensados por la visión binocular. Es por esto que las personas con glaucoma de ángulo abierto generalmente no reportan síntomas, o muchos desconocen completamente que padecen de esta condición.

Detección temprana

Esta condición solo es sintomática cuando alcanza estadios avanzados. La Asociación Oftalmológica recomienda exámenes regulares para la detección temprana en pacientes de 40 años o mayores (2). Exámenes regulares son especialmente importantes en grupos de riesgo con elevada incidencia y prevalencia de estos desórdenes, por lo que podría ser diagnosticado y tratado en estadios tempranos (7).

La base del diagnóstico del glaucoma es la realización de fondo de ojo con la examinación del disco del nervio óptico y las fibras del nervio retiniano. Cambios glaucomatosos se manifiestan con pérdida de la cubierta neuroretineana y ensanchamiento de la excavación del nervio óptico (4). Los campos visuales también deben ser examinados para evaluar el grado

de deterioro en la función resultante por la pérdida de fibras del nervio óptico y proveer una guía para el tratamiento (2,5).

Anexos

La valoración y la examinación de los anexos del ojo son de ayuda para determinar la presencia de varias condiciones asociadas con glaucoma secundario.

Un ejemplo de la asociación entre los cambios en los anexos y enfermedades sistémicas es la esclerosis tuberosa (Sind bournville), en donde el glaucoma puede ocurrir secundario a una hemorragia del vítreo, neo vascularización del segmento anterior y desprendimiento de la retina (4).

TRATAMIENTO

El manejo del glaucoma se centra en bajar la presión intraocular, el cual sigue siendo el principal método de tratamiento (2,7).

El objetivo de la presión intraocular para un ojo en particular se establece con un número de factores, incluidos la presión pretratamiento, el riesgo de progresión, el daño al nervio óptico y la edad (7,8).

Terapia médica

Las gotas que se pueden utilizar para la disminución de la presión intraocular se pueden dividir en cinco grandes clases (9):

- Análogos de las prostaglandinas
- Beta bloqueadores
- Diuréticos
- Agonistas colinérgicos
- Agonistas alfa

La monoterapia con análogos de las prostaglandinas o beta bloqueadores es frecuentemente la primera línea de tratamiento.

Los análogos de las prostaglandinas disminuyen la presión intraocular, reduciendo la resistencia de la fuga, lo que resulta en disminución del flujo del humor acuoso a través de la vía uveoscleral (7).

Los beta bloqueadores, por su parte, reducen la presión intraocular, disminuyendo la formación del humor acuoso (7,10).

Terapia láser

El tratamiento médico no reduce la presión intraocular en todos los pacientes, y algunos siguen experimentando un deterioro del nervio óptico, es por esto que la trabeculoplastia con láser de argón fue introducida como opción.

El mecanismo aún no es bien entendido, se piensa que es debido a la energía térmica directa sobre la malla trabecular, la cual produce cicatrices focales, y de este modo abre espacio en las estructuras adyacentes o se le atribuye a la inflamación producida por citoquinas y fagocitos, los que inducen a cambios estructurales con mejoría del flujo (7,9).

Terapia quirúrgica

- Trabeculectomía: cuando la terapia médica y láser no son efectivas para controlar la presión intraocular, cirugías incisionales más invasivas como la trabeculectomía son recomendadas.

La trabeculectomía sigue siendo el Gold standard para las cirugías de glaucoma, esta cirugía se acompaña tanto de complicaciones a corto como a largo plazo.

En el postoperatorio temprano, estas complicaciones incluyen efusión corrida, hipotonía e hipema. Las complicaciones a largo plazo se relacionan a blefaritis e

incluyen lagrimeo, blebitis y endoftalmitis (7,8).

- Implantes de drenaje en glaucoma: tradicionalmente, estos implantes se han usado mayormente en el glaucoma refractario, sin embargo, han ido ganado terreno y se usan en casos de glaucoma no refractario (7,11).

Todos los implantes comparten un diseño similar y consistencia de un tubo que es usado para desviar el humor acuoso de la cámara anterior del ojo a un embalse externo (7).

- Cirugía de glaucoma no penetrante: las cirugías no penetrantes del glaucoma, como la esclerectomía profunda y la viscoanalostomía, fueron popularizadas en 1990 como alternativa a la trabeculectomía, con pocas complicaciones (10).

La mayor diferencia entre la cirugía no penetrante y la trabeculectomía es que este procedimiento envuelve la creación de una membrana de filtración en lugar de una esclerostomía. Además, las cirugías no penetrantes presentan menos complicaciones que la trabeculectomía (7,8).

GLAUCOMA EN EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE

El glaucoma en la niñez y la adolescencia es un grupo heterogéneo de desórdenes que se asocian con una presión intraocular elevada y daño del nervio óptico.

El glaucoma pediátrico primario se desarrolla como glaucomas con anomalías congénitas de la filtración de ángulo y se puede subdividir en (12):

- Glaucoma primario congénito.

- Glaucoma juvenil de ángulo abierto.
- Glaucoma asociado a anomalías del desarrollo ocular.
- Glaucoma asociado a enfermedades sistémicas.

Niños con glaucoma congénito primario se presentan con corneas engrosadas o nubladas y presión intraocular elevada. El glaucoma congénito primario se puede presentar al nacimiento o antes del mes de edad, el glaucoma de ángulo abierto juvenil se desarrolla más tarde en la niñez o en las etapas tempranas de la edad adulta (13).

GLAUCOMA EN EL EMBARAZO

Mujeres en edad de embarazo no son la población habitual para presentar glaucoma (4); sin embargo, hay una población significativa de mujeres jóvenes afectadas por glaucoma durante su edad reproductiva, para las cuales su manejo es particularmente complicado (14).

Monitorización y preconcepción

Ninguna de la medicación dada para el glaucoma es categorizada como riesgo A en el embarazado por la FDA, solo dos medicamentos se categorizan con riesgo B (brimonidine y dipivefrin) (15), por lo que las mujeres que utilizan fármacos para el glaucoma deben estar enteradas de los potenciales riesgos de continuar estas terapias durante el embarazo. Por ende, una adecuada pre concepción es de suma importancia en las mujeres que utilicen tratamiento para el glaucoma (14).

Primer trimestre

Las primeras 8 semanas de gestación son críticas para el desarrollo de la mayoría de

órganos, por esta razón, es el momento de mayor riesgo para el feto de sufrir injurias por agentes externos (9).

Segundo trimestre

Con el avance del embarazo, el riesgo de las malformaciones fetales producidas por la exposición a medicamentos disminuye.

Los b bloqueadores mostraron una restricción en el crecimiento intrauterino cuando su uso era sistémico (14).

Tercer trimestre

Después de la semana 36-37 de gestación, la exposición del feto tiene riesgo de causas complicaciones neonatales durante el parto. Debido a esto, se recomienda discontinuar el uso de la brimonidine, ya que puede causar depresión del sistema nervioso central en los neonatos. También, los betas bloqueadores pueden producir: arritmia fetal, bradicardia, hipotensión y depresión del sistema nervioso central (9).

Parto

Un estudio reciente encontró que la enfermedad del ojo es una de las enfermedades no obstétricas más comunes con indicación para cesárea (15).

Post parto

La brimonidine está contraindicada durante el periodo de lactancia, debido a que produce depresión del sistema nervioso central (15).

MANEJO CON LÁSER

Se considera como no invasor y de bajo riesgo, debido a tener un perfil seguro y se eliminan las incisiones en el ojo (4).

CONCLUSIONES

Partiendo de lo expuesto en este artículo, se puede considerar:

1. Glaucoma sigue siendo una de las causas más comunes de ceguera a nivel mundial, con una población que envejece año con año, así acrecentando la prevalencia de esta enfermedad.
2. Se documenta que la mayoría de pacientes están asintomáticos hasta etapas avanzadas de la enfermedad, y se diagnostican en muchos casos de manera incidental.
3. Siendo el glaucoma una patología que se puede relacionar con el envejecimiento, es de gran importancia alentar a la población adulta mayor a cumplir con el régimen de los tratamientos oftalmológicos y asegurarse de que son capaces de auto administrarse las gotas de los ojos, que ayudan a preservar la visión del paciente.
4. El glaucoma agudo de ángulo cerrado es una emergencia oftalmológica que potencialmente podría llevar a una pérdida irreversible de la visión.
5. Se logró documentar que el tratamiento médico, la trabeculoplastia láser o la cirugía incisional pueden prevenir la progresión del glaucoma y preservar la visión.
6. A partir de lo encontrado, se sabe que el embarazo es especialmente un periodo de hipotonía ocular, por lo que el simple control de la presión intraocular puede ser una solución óptima. Se recomienda examinar siempre con atención el riesgo beneficio y discutirlo con la paciente.

REFERENCIAS

1. Flores-Sánchez B, Tatham A. Acute angle closure glaucoma. [Online]. 10 Dec 2019 [cited Mar 10, 2022]. Available from: https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/hmed.2019.80.12.C174?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org.
2. Schuster A, Erb C, Hoffmann E, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. [Online]. 2020 [cited Mar 10, 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196841/>.
3. Jonas J, Aung T, Bourne R, Bron A, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma, THE LANCET. [Online]. 2017, mayo 31 [cited Mar 10, 2022]. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1).
4. Girkin C, et al. Glaucoma. Collins B, editor. California: American Academy Of Ophthalmology; 2019-2020.
5. Deborah S, Jacobs M. Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. [Online]. Aug 04, 2020 [cited Mar 10, 2022]. Available from: https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/open-angle-glaucoma-epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis?search=open%20angle%20glaucoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6892553.
6. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors, ELSEVIER [Online]. 2017 Apr-Jun [cited Mar 10, 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383456/>.
7. Conlon R, Saheb H, Ahmed I. Glaucoma treatment trends: a review, Canadian Journal of Ophthalmology. [Online]. Nov 17, 2016 [cited Mar 10, 2022]. Available from: [https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182\(16\)30075-8/fulltext](https://www.canadianjournalofophthalmology.ca/article/S0008-4182(16)30075-8/fulltext).
8. Givens J, et al. Open-angle glaucoma: Treatment, UpToDate. [Online]. Aug 18, 2021 [cited Mar 10, 2022]. Available from: https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/open-angle-glaucoma-treatment?search=glaucoma%20de%20angulo%20abierto&topicRef=6909&source=related_link.
9. Zanutigh V. Highlights of Ophthalmology, II consenso de la AsAg para el tratamiento médico del glaucoma. [Online]. 2018 [citado el 10 de

- marzo, 2022]. Disponible a partir de:
<https://www.asag.org.ar/images/Educacion/Publicaciones/Consenso-tratamiento-medico-2018.pdf>.
10. Marshall LL, Hayslett RL, Stevens GA. Therapy for Open-Angle Glaucoma, American Society of Consultant Pharmacists. [Online]. Aug, 2018 [cited Mar 10, 2022]. Doi: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2018.432>.
 11. Aref AA, Gedde SJ, Budenz DL. Glaucoma Drainage Implant Surgery [Online]. 2017 [cited Mar 10, 2022]. Doi: <https://doi.org/10.1159/000334777>.
 12. Thau A, Lloyd M, Freedman S, Beck A, Grajewski A, Levin AVa. New classification system for pediatric glaucoma [Online]. Current Opinion in Ophthalmology: September, 2018 [cited Mar 10, 2022];29(5):385-394. Doi: [10.1097/ICU.0000000000000516](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000516).
 13. Giangiacomo A, Beck A. Pediatric Glaucoma: Review of recent literature [Online]. Curr Opin Ophthalmol. 2017 [cited Mar 10, 2022];28(2):199–203. Doi: [10.1097/ICU.0000000000000349](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000349).
 14. Strelow B, Fleischman D. Glaucoma in pregnancy: an update [Online]. Current Opinion in Ophthalmology: March, 2020 [cited Mar 10, 2022];31(2):114-122. Doi: [10.1097/ICU.0000000000000641](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000641).
 15. Mathew S, Harris A, Ridenour C, Wirostko B, Burgett K, Scripture M, Sieski B. Management of Glaucoma in Pregnancy [Online]. Oct 2019 [cited Mar 10, 2022];28(19):937-944. Doi: [10.1097/IJG.0000000000001324](https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001324).