

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Facultad de Medicina.**

**Departamento de Cirugía. Área de Oftalmología.**



**Evaluación de las características y evolución a largo plazo de pacientes con hipertensión ocular infantil, mediante OCT y tonometría de aplanación.**

**Miguel Montero de Espinosa Candau.**

Sevilla, octubre de 2015.



Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Hospital Universitario Virgen Macarena, bajo la dirección de:

Dr. D. Ignacio Montero de Espinosa y Escoriaza.

Dr. D. Rafael Márquez de Aracena del Cid.

Dr. D. Eduardo Esteban González.



*Este trabajo está dedicado a todo aquel que alguna vez  
ha prestado su ayuda de forma desinteresada,  
rasgo de verdadera humanidad.*



Quiero empezar mostrando mi agradeciendo a la figura del maestro, por cuyas enseñanzas somos capaces de alcanzar metas académicas y humanas, y por cuyo ejemplo somos guiados en el camino del desarrollo y la mejora personal. A mi maestro.

A mi querida familia, por su cariño y por su animosa ayuda continua. Y en especial a M<sup>a</sup> Carmen, por su estímulo diario, apoyo y entrega.

A los oftalmólogos Sybella Muñoz y Rafael Perea que con su colaboración decidida y amiga, tanto me han ayudado.





# ÍNDICE.

	Página
PREÁMBULO-----	13
INTRODUCCIÓN-----	15
1. - Presión ocular-----	17
2. - Presión ocular normal en el niño-----	19
3. - Hipertensión ocular. -----	21
4. - Hipertensión ocular infantil (H.T.O.)-----	23
4.1. H.T.O. infantil y agudeza visual. -----	24
4.2. H.T.O. infantil y defectos en los campos visuales ---	24
4.3. H.T.O. infantil y cambios en la papila óptica.-----	26
4.4. H.T.O. infantil y tomografía de coherencia óptica.---	27
OCT y la capa de fibras nerviosas de la retina.-	29
OCT y la cabeza del nervio óptico.-----	30
4.5. Tonometría ocular en el niño.-----	31
H.T.O. infantil y grosor central de la córnea.---	31
Concepto de histéresis.-----	33
Factor de resistencia corneal.-----	34
4.6. Biometría ocular.-----	35
Interferometría de coherencia parcial.-----	35

5. - Hipertensión ocular y miopía.	36
6. - Glaucoma.	38
7. .- Glaucoma infantil.	39
7.1. Definición y clasificación.	39
Primario.	39
Secundario.	40
7.2. Epidemiología.	40
7.3. Genética.	43
7.4. Fisiopatología.	45
Glaucoma infantil primario.	45
Glaucoma infantil secundario.	46
Glaucoma cortisónico.	47
7.5. Presentación clínica y diagnóstico.	48
7.6. Tratamiento.	49
Tratamiento médico.	49
Tratamiento quirúrgico.	54

JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS DE TRABAJO.-----	55
1. - Estado actual del tema.-----	59
2. - Objetivos.-----	62
2.1    Objetivos generales.-----	62
2.2    Objetivos específicos.-----	62
 MATERIAL Y MÉTODO.-----	 65
1. - Diseño del estudio.-----	67
2. - Ámbito del estudio.-----	67
3. - Criterios de inclusión.-----	68
4. - Criterios de exclusión.-----	68
5. - Fuentes de información y recogida de datos.-----	68
6. - Método analítico.-----	70
7. - Recomendaciones éticas.-----	70
 RESULTADOS.-----	 71
1. - Descripción de la muestra.-----	73
2. - Antecedentes familiares.-----	75
3. - Antecedentes personales.-----	75
4. - Presión intraocular.-----	76

4.1. PIO inicial frente a PIO en respuesta al tratamiento.---	77
4.2. Curva de PIO.-----	80
4.3. Tratamientos empleados al inicio.-----	80
4.4. Variación de la PIO según el grupo farmacológico-----	81
4.5. Seguimiento clínico del paciente.-----	82
4.6. Casos que necesitaron dos o más hipotensores.-----	84
4.7. Retirada del tratamiento.-----	84
5. -Valoración de la excavación de la cabeza del nervio óptico mediante oftalmoscopia.-----	85
6. - Paquimetría.-----	85
7. - O.C.T.-----	86
8. - Campos visuales.-----	87
DISCUSIÓN.-----	89
1. Descripción de la muestra.-----	91
2. - Antecedentes familiares.-----	92
3. -Antecedentes personales.-----	94
3.1. - Glaucoma cortisónico.-----	95
3.2. - Defectos de refracción.-----	98
4. -Edad de la primera consulta.-----	102
5. -Motivo de la primera consulta.-----	103

6. - Diagnósticos.-----	104
7. - Presión intraocular de diagnóstico.-----	105
8. - Presión intraocular de inicio de tratamiento.-----	107
9. - Curva tensional.-----	109
10. - Edad de instauración de tratamiento.-----	113
11. - Tratamientos empleados de inicio.-----	113
12. - Respuesta al tratamiento.-----	116
12.1. -Casos que necesitaron dos o más hipotensores.-----	117
13. -Periodo de seguimiento.-----	117
13.1. - Tiempo de seguimiento.-----	117
13.2. - Evolución de la PIO en el periodo de seguimiento.-----	117
13.3. - Retirada del tratamiento.-----	118
14. -Paquimetría.-----	120
15. -Oftalmoscopia.-----	122
16. -OCT espesor de la CFNR y la excavación de la papila óptica-	123
16.1. - OCT y espesor de la CFNR.-----	123
16.2. - OCT y la cabeza del nervio óptico.-----	124
17. Campimetría.-----	129
 CONCLUSIONES.-----	 133
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.-----	 135

## **GLOSARIO de ABREVIATURAS:**

PIO: Presión intraocular.

HTO: Hipertensión ocular.

AV: Agudeza visual.

CV: Campos visuales.

OCT: Tomografía de coherencia óptica (según las siglas en inglés).

CFRN: Capa de fibras nerviosas de la retina.

ECC: Espesor central de la córnea.

HC: Histéresis corneal.

FRC: Factor de resistencia corneal.

US: Ultrasonografía.

D: Dioptría.

OD: Ojo derecho.

OI: Ojo izquierdo.

DS: Desviación estándar.

IAC: Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

## ***PREÁMBULO:***

Al comenzar esta tesis sobre glaucoma infantil, la primera duda que afrontamos fue la variabilidad en la definición del concepto de infancia y edad pediátrica, que cambia de unos países a otros. En los Estados Unidos de América se considera infancia hasta los 18 años, en Europa en la mayoría de países se mantiene el límite de la infancia en los 16 años, pero ya algunos países como Francia lo han ampliado hasta los 18. Parece que la tendencia general es a seguir los criterios de USA, opción que parece la más razonable, no solo con criterios fisiológicos, sino porque actualmente desde el punto de vista psicológico y social, el final de la infancia y adolescencia se ha retrasado en los países desarrollados. Por esto nosotros hemos puesto el límite de edad como criterio de inclusión en los 18 años.

La definición de glaucoma infantil es aún más compleja, pues aunque en principio hace referencia a cualquier forma de glaucoma que acontezca desde el nacimiento hasta el final de la edad pediátrica, su clasificación se ve frecuentemente dificultada por la existencia de una variada terminología superpuesta en su definición, y vendrá determinada en gran medida por la edad de presentación.

Aunque en el denominado como “Glaucoma congénito primario” si encontramos un consenso generalizado en su definición, en cambio en el denominado como “Glaucoma Juvenil” o “infantil tardío primario”, aquel que se desarrolla pasados los 3 años de edad, bien en época infantil o juvenil, su límite de presentación varía según los distintos autores de los 18 hasta los 35 años. Además no se acompaña de la presentación de los signos clínicos propios del glaucoma congénito primario (estrías de Haab, aumento del diámetro corneal o el edema corneal).

Nosotros hemos realizado el presente estudio sobre un grupo de niños (menores de 18 años) que han recibido seguimiento en la sección de glaucoma del hospital universitario Virgen Macarena de Sevilla en los últimos quince años, y a los que en algún momento de su historia clínica se ha considerado necesario poner tratamiento antiglaucomatoso.





# ***INTRODUCCIÓN***



## **1. Presión ocular:**

Es el resultado de un equilibrio mantenido entre la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar y el drenaje de este fluido a través del ángulo irido-corneal con toda su compleja estructura y otras vías secundarias de drenaje del humor acuoso.

El humor acuoso no solo es necesario para el mantenimiento de la forma y estructura del ojo, sino que es esencial para el mantenimiento del metabolismo celular de los tejidos que lo componen y muy especialmente de un tejido avascular como es la córnea que además debe mantenerse transparente.

Este equilibrio entre producción y drenaje del humor acuoso está regulado principalmente por el trabeculum que limita el volumen y la velocidad de salida del fluido, puesto que la cantidad de humor acuoso producido en el cuerpo ciliar no varía mucho en condiciones normales e incluso se mantiene activa en caso de hipertensión ocular.

La presión ocular debe mantenerse en un rango de valores que permita el mantenimiento de la forma y estructura de este órgano, que carece de esqueleto rígido, y que no impida la perfusión sanguínea en los vasos episclerales y la vena central de la retina que suele ser ligeramente superior a 20 mmHg, aunque son variables de unas personas a otras e incluso en la misma persona en distintas circunstancias o en distintas épocas de su vida. Por esto se consideran presiones oculares fisiológicas las que se mantienen entre 8 y 20 mmHg. Por encima de estas cifras se considera que los axones que componen el nervio óptico se pueden ver dañados tanto por la isquemia intraocular producida, como por el daño mecánico por cizallamiento de estas fibras a nivel de la Lamina Cribosa.

La elevación de la presión intraocular es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad denominada “*glaucoma*” que en la mayoría de casos se deriva de alteraciones en el drenaje del humor acuoso. Cuando el volumen de este fluido, contenido en las cámaras anterior y posterior aumenta, también lo hace en paralelo la presión intraocular. Uno de los glaucomas más frecuentes es el glaucoma de

ángulo abierto donde el acceso del humor acuoso a las estructuras de evacuación (las vías uveo-escleral y trabecular) es normal, pero el drenaje del fluido se ve disminuido por problemas en la función de estas estructuras <sup>(1)</sup>.

En el hombre, igual que en otros mamíferos superiores, el 70-80% del humor acuoso se elimina a través de la vía trabecular, mientras que el 20-30% restante se elimina a través de la vía uveo-escleral u otras vías muy minoritarias. De hecho, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto se han encontrado cambios a nivel histológico y funcional en la red trabecular y/o el endotelio del canal de Schlemm. Entre ellos, cambios en la composición de la matriz extracelular, en el número de células, en la respuesta a diferentes fármacos, o bien cambios que se asemejan a los producidos de manera natural por la edad (envejecimiento prematuro) <sup>(1)</sup>.

Hasta hace pocos años, este tejido era considerado un mero filtro pasivo del humor acuoso sin ninguna participación en la regulación de su evacuación. Sin embargo, estudios recientes han empezado a mostrar como la red trabecular modula de manera activa el flujo de evacuación del humor acuoso hacia el canal de Schlemm <sup>(2,3)</sup>. Las células de este tejido presentan receptores que responden a numerosas sustancias presentes en el humor acuoso (bradikinina, endotelina), secretadas por la inervación periférica (VIP, CGRP, acetilcolina, noradrenalina) en diferentes tejidos (epitelios ciliar, iris, endotelio de la córnea,...) o por las mismas células trabeculares de manera paracrina (PGE<sub>2</sub>, ATP). Además, la contracción y relajación de las células trabeculares, o los cambios de volumen celular modifican la evacuación del humor acuoso <sup>(2,3)</sup>. Del mismo modo, se han caracterizado algunos de los canales iónicos presentes en las células trabeculares, como el canal de potasio de alta conductancia (BK<sub>Ca</sub>) que puede ser modulado por estímulos tan diversos como el calcio intracelular, el óxido nítrico, los cannabinoides o la tensión de la membrana <sup>(4)</sup>; el canal de potasio modulado por el AMPc o el canal de cloruro activado por *swelling* (aumento de volumen celular).

Por otro lado, el patrón de expresión de numerosos genes de las células trabeculares se modifica por la hipertensión ocular y el *stretch*.

Finalmente, se han identificado al menos tres genes diferentes (miocilina, optineurina y *CYP1B1*) cuyas mutaciones estarían implicadas en la aparición de glaucoma <sup>(5)</sup>. La conclusión que se deriva de todos estos resultados apunta a la red trabecular como un tejido clave en la regulación del flujo de evacuación del humor acuoso y, en consecuencia, de la presión intraocular <sup>(3)</sup>.

El ojo, como cualquier otra estructura del organismo, sufre un proceso de desarrollo madurativo que desemboca en la formación del órgano adulto. Este proceso, condiciona las diferencias fisiológicas entre el niño y el adulto, e incluso durante las diferentes etapas de la infancia, desde el neonato al adolescente y el adulto joven.

## **2. Presión ocular normal en el niño:**

Para la determinación de los valores normales de PIO infantil, Montero de Espinosa et al <sup>(6)</sup>, realizaron un estudio descriptivo en una cohorte de 402 niños con edades comprendidas entre los 6 y los 14 años, descartando aquellos con factores patológicos. En este grupo, encontraron que la distribución de la PIO presenta una morfología gaussiana con una media de PIO: 13,21+/-2,65 mmHg para una edad media de 10,12 años. El 92,8% de los casos presentaba una PIO inferior a 17 mmHg rango que fue considerado de normalidad, el 3,4% se situaban entre los 17-18 mmHg que se consideraron dudosos, y el 3,8% con PIO mayor de 18 mmHg rango que fue estimado como patológico al estar fuera de la normalidad. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo.

En una línea similar Stefano Pensiero <sup>(7)</sup>, realizó un estudio en un grupo de 460 individuos para la determinación de la PIO normal en los primeros 16 años de la vida y sus variaciones según la edad. Se incluyeron mediciones de la PIO en el primer año de vida con el niño despierto, lo que requirió el uso del tonómetro de no contacto. El estudio muestra tres fases diferenciadas que se distinguen según las variaciones de la PIO en relación con la edad:

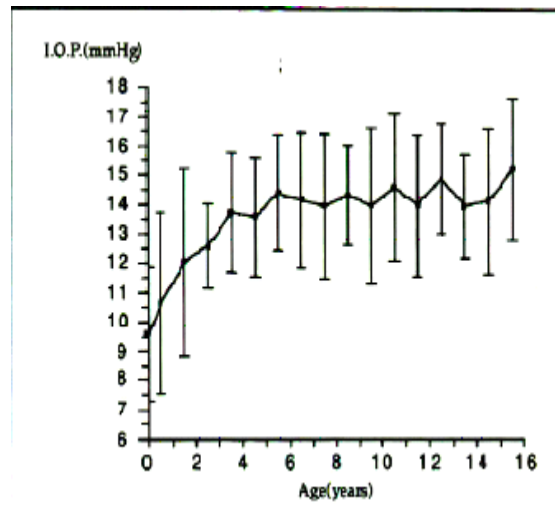
- Una primera fase neonatal en la que la PIO media es de  $9,59 \pm 2,3$  mmHg, sin variaciones con respecto al sexo, el peso al nacer ni otras variables.
- Segunda fase que comprende hasta los 8 años aproximadamente, marcada por un crecimiento exponencial de la PIO, que sucede de forma más temprana en los varones para los que la PIO media es de  $13,9 \pm 2,3$  mmHg, y en el grupo femenino de  $14,88 \pm 2,39$  mmHg.
- La tercera fase en la predomina la estabilidad en los valores de PIO de forma mantenida hasta los 16 años, a partir de cuando comenzará la equiparación con los valores normales del adulto.

Encuentran una diferencia habitual entre los dos ojos de un mismo individuo de hasta 2 mmHg que consideran fisiológica. No encuentran en cambio diferencias significativas entre ambos sexos.

Concluyen que la PIO normal en la infancia es siempre menor de 17 mmHg, claramente inferior a la edad adulta, y de forma más marcada en el periodo neonatal, así como también hasta los 4 años de edad.

Otro estudio realizado posteriormente con tonómetro de contacto Perkins ha encontrado resultados muy similares en una serie de pacientes entre 0 y 12 años con una media de edad de  $6,68 \pm 3,28$  años. Las PIO medias mostraron un ascenso creciente con la edad, desde los 8 mmHg de media en los primeros dos años de vida, hasta los 14,8 a los doce años, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos ojos, ni entre grupos de sexo diferente. Si describen como hallazgo interesante la correlación directa que encuentran entre la PIO y el grosor central corneal y la refracción, así como una relación inversa con el eje axial del ojo <sup>(8)</sup>.

Mean Tonometric Values by Age		
Age (Years)	Mean (mm Hg)	SD
Birth	9.59	2.3
0 to 1	10.61	3.1
1 to 2	12.03	3.19
2 to 3	12.58	1.46
3 to 4	13.73	2.05
4 to 5	13.56	2
5 to 6	14.41	1.99
6 to 7	14.15	2.32
7 to 8	13.95	2.49
8 to 9	14.32	1.73
9 to 10	13.96	2.67
10 to 11	14.59	2.51
11 to 12	13.97	2.42
12 to 13	14.89	1.89
13 to 14	13.94	1.78
14 to 15	14.09	2.47
15 to 16	15.18	2.43



Valores promedio de presión intraocular y desviación estándar por grupos de edad.

### **3. Hipertensión ocular:**

La presión intraocular puede encontrarse elevada por encima del nivel fisiológico en algunos ojos en ausencia de daño del nervio óptico con su característica excavación, y la correspondiente aparición de defectos en el campo visual. Son aquellos clasificados como con hipertensión ocular. La PIO elevada es en sí mismo un factor de riesgo mayor para el desarrollo de la lesión glaucomatosa, y entre un 4 y un 20% de las personas con HTO desarrollan defectos del campo visual dentro de los primeros 5 años tras el diagnóstico <sup>(9)</sup>.

Ciertos autores consideran que la diferencia entre la hipertensión ocular y el glaucoma puede resultar arbitraria, considerando que en el daño glaucomatoso la apariencia variable de la cabeza del nervio óptico puede hacer que esta pase desapercibida, y que hasta un 50% de las fibras del nervio óptico pueden estar perdidas cuando aparecen los primeros cambios patológicos en el campo visual <sup>(10)</sup>. Esto llevó a la recomendación de realizar tratamiento de la HTO con cifras superiores a lo normal y en ausencia de otros factores de riesgo de desarrollo de glaucoma, a pesar de la escasa evidencia científica a este respecto.

Michael A. Kass y su grupo, realizaron en 2002 un estudio con 1636 pacientes adultos con hipertensión ocular bilateral y sin evidencia de daño glaucomatoso, a los que se dividió en dos grupos y se aleatorizó para seguimiento o tratamiento con la medicación tópica disponible habitual, con el objetivo terapéutico de disminuir la PIO al menos un 20%, o conseguir mantener la PIO al menos en el límite máximo de la normalidad. Encontraron que a los 60 meses de tratamiento la probabilidad acumulada de desarrollo de glaucoma en el grupo observacional fue del 9'5% frente al 4'4% en el grupo tratado, con una diferencia estadísticamente significativa. Concluyeron que la medicación hipotensora ocular tiene un efecto protector frente al desarrollo al daño glaucomatoso con un bajo riesgo de efectos perjudiciales tanto oculares como sistémicos <sup>(11)</sup>.

Posteriormente, The Cochrane Library publicó en 2007 un metanálisis para asesorar y comparar la eficacia de del tratamiento tópico farmacológico en pacientes con POAG e hipertensión ocular para la prevención de la retinopatía por daño glaucomatoso, concluyendo que el tratamiento hipotensor tiene un claro efecto protector del daño retiniano y la alteración de los campos visuales en ambos grupos. La evidencia es mayor con el tratamiento con B-bloqueantes, aunque la elección del tratamiento debe basarse en la individualización en función del daño glaucomatoso, la cifra de PIO y las características propias del paciente <sup>(10)</sup>.

El análisis multivariable de series de pacientes adultos con HTO muestra una serie de factores de riesgo añadidos, predictores de desarrollo del glaucoma primario de ángulo abierto que son: La edad avanzada, aumento del eje vertical del ratio de la excavación papilar, la asimetría en el aumento vertical de la excavación, mayor patrón de desviación estándar en la campimetría y un menor grosor central de la córnea. Estos resultados, apoyan la necesidad de una evaluación en profundidad de los pacientes con HTO <sup>(12)</sup> <sup>(8)</sup>.



## Valores promedio y desviación estándar de los parámetros optométricos evaluados divididos según la edad.

	6-10 años	11-13 años	14-17 años	p Valor
Edad (años)	7,99 ± 1,31	11,37 ± 0,87	15,13 ± 1,39	<0,001*
LA (mm)	22,29 ± 1,27	23,60 ± 1,35	23,90 ± 1,34	<0,001*
EE (D)	+1,78 ± 3,34	-0,74 ± 2,92	-1,46 ± 2,96	<0,001*
PIOg (mmHg)	16,95 ± 3,63	17,48 ± 3,55	15,33 ± 2,67	<0,001*
PIOcc (mmHg)	15,23 ± 3,39	15,76 ± 3,72	14,30 ± 2,82	0,02*
ECC (µm)	547,39 ± 6,51	543, 02 ±5,38	527,20± 30,46	<0,001*

\* Significancia estadística  $p$ valor  $\leq 0.05$  (ANOVA)

Edad (años) LA (mm) EE (D) PIOg (mmHg) PIOcc (mmHg) ECC (µm) <sup>(13)</sup>.

### 4. Hipertensión ocular infantil:

Una correcta evaluación diagnóstica del paciente con HTO o glaucoma, requiere de la realización de diferentes pruebas que evalúen tanto funcional como estructuralmente los cambios que se producen en el paciente durante su evolución, así como en la valoración evolutiva y de respuesta al tratamiento.

Estas pruebas comunes a todos los pacientes hipertensos oculares, requieren de ciertas consideraciones para la valoración correcta y acertada dadas las características propias de la infancia y del proceso de maduración del ojo, que lo diferencian del adulto.

Antes de los tres años de edad, la hipertensión ocular que ocasiona el glaucoma congénito se manifiesta con unas características clínicas bien diferenciadas debido fundamentalmente a la capacidad de deformación y elongación por inmadurez del colágeno, tanto del estroma corneal como del resto de los tejidos conjuntivos del globo ocular; posteriormente suele desaparecer la deformación corneal, pero no así la elongación escleral, que puede continuar pasada esta etapa.

A partir de los tres años de edad, dadas las características etiopatológicas y la presentación clínica, la valoración, será en principio, igual a la del adulto aunque existen una serie de condicionantes que hay que tener en cuenta: En el niño el patrón de

normalidad difiere del adulto; además la colaboración en la realización de la prueba resultará determinante para la validez de su resultado <sup>(14)</sup>.

#### **4.1- HTO infantil y agudeza visual:**

Resulta un parámetro fundamental de valoración de cualquier paciente con patología ocular, al estar directamente relacionado con la capacidad funcional visual. Esto cobra especial relevancia en el paciente con glaucoma infantil, ya que esta enfermedad puede causar efectos devastadores sobre la visión en el niño. No obstante se ha observado que el grado del daño está relacionado con el tipo de glaucoma así como con la edad de presentación: Los niños con glaucoma infantil primario presentan mejor pronóstico visual a largo plazo, frente a aquellos con glaucomas secundarios a anomalías oculares congénitas o sistémicas, especialmente cuando se acompaña de persistencia de vasculatura fetal o retinopatía de la prematuridad, en los cuales a pesar del buen control de la PIO y estabilidad del glaucoma, se puede esperar una mala visión y mayor riesgo de ambliopía, a diferencia de aquellos con glaucoma infantil primario.

La ambliopía está presente en todos los grupos etiológicos, y es una causa frecuente de pérdida de agudeza visual, aunque resulta menos frecuente en aquellos con glaucoma infantil primario; se ha encontrado que en los ojos con buen control del glaucoma, existe mayor riesgo de pérdida funcional por ambliopía que por el daño de la hipertensión ocular <sup>(14)</sup>.

#### **4.2- HTO infantil y defectos en el campo visual:**

La evaluación funcional más habitual en el paciente con HTO o glaucoma es la campimetría, prueba que cuantifica las alteraciones del campo visual. La valoración periódica con campimetría supone una herramienta valiosa en el seguimiento y la monitorización de la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

A pesar de ser de una prueba bastante extendida en la valoración neuro-oftálmica en edad pediátrica, existe tan sólo un pequeño número de estudios que haya investigado acerca de la campimetría en el niño sano, y lo han hecho utilizando algoritmos que no son los empleados de forma habitual. Esta pobreza de información se debe en parte a la dificultad de realizar la prueba en estas edades tempranas y obtener valores fiables. Además se desconocen los patrones de normalidad en la edad pediátrica y los algoritmos que se aplican en la campimetría estática, se basan en estudios basados en sujetos adultos; así pues, no se dispone de suficiente información que guíe en la interpretación de los campos visuales, en especial para las pruebas estáticas.

Por este motivo Dipesh E. et al, <sup>(15)</sup> han realizado un estudio prospectivo sobre la campimetría en el niño sano con 154 individuos con edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, publicado recientemente en agosto de 2015. Se llevaron a cabo valoraciones campimétricas de forma aleatorizada para el uso de los campímetros dinámicos Goldman y Octopus y el campímetro estático Humphrey que utiliza el algoritmo SITA 24-2 FAST, siempre de forma protocolizada y realizadas por un mismo examinador, siendo únicamente recogidos los resultados de las pruebas catalogadas como de buena calidad.

Sus resultados fueron que el campo visual incrementa su área y sensibilidad con la edad, predominantemente en el campo ínfero-temporal con los dos perímetros dinámicos; con el campímetro Humphrey encontraron que el resultado es dependiente de la edad, presentando un incremento de la desviación estándar de 0'3 dB por año. En los menores de 10 años no se debe esperar alcanzar los niveles de sensibilidad del adulto. Entre los 10 y los 12 años existe una buena probabilidad de alcanzar resultados similares a los del adulto. En aquellos mayores de 12 años de edad, se esperable alcanzar los niveles de sensibilidad del adulto de forma rutinaria. Estos cambios evolutivos del desarrollo deben ser tenidos en cuenta a la hora de interpretar los resultados de la campimetría en el niño, especialmente cuando se pretende monitorizar los cambios a lo largo del tiempo.

**Valores promedio de desviación media (DM) por grupo de edad. (Humphrey SITA 24-2 FAST) <sup>(15)</sup>.**

Edad	Promedio DM	DS
5-6	- 3,22	1,16
7-8	- 2,15	1,42
9-11	- 1,58	1,75
12-15	- 0,58	1,05

En el estudio del campo visual en la hipertensión ocular o el glaucoma infantil, existen igualmente muy escasos estudios. En los casos en los que se ha hecho una campimetría de forma repetida en el seguimiento evolutivo de este tipo de pacientes, se ha podido relacionar su estabilidad con un control óptimo de la PIO, pero dado el escaso número de la muestra no se pueden obtener conclusiones fiables. Sí se ha encontrado en cambio, que los niños con edades a partir de los nueve u once años de edad que no presentan trastornos del desarrollo o del comportamiento, pueden cooperar aceptablemente en la realización de la prueba <sup>(14)</sup>.

### **4.3- HTO infantil y cambios en la papila:**

La presencia de HTO induce cambios en la papila. Los cambios que ocurren en el glaucoma infantil son diferentes de aquellos del adulto. La excavación papilar en lugar de acontecer de forma gradual suele ocurrir mucho más rápidamente y de forma precoz en el niño. Además estos cambios pueden ser reversibles en el niño al conseguirse el descenso de la PIO, lo que sucede muy raramente en el adulto. Shiu-Chen Wu et al describieron en 1992 un grupo de pacientes con glaucoma congénito, y analizaron las variaciones en la excavación papilar en 18 ojos sometidos a tratamiento quirúrgico y con buen control posterior de la PIO. Concluyeron que, al igual que lo anteriormente citado, la excavación papilar puede ser reversible en las primeras etapas del glaucoma congénito tras conseguir un óptimo control de la PIO, aunque este resultado se correlacionó positivamente con una menor edad del paciente <sup>(16)</sup>. La explicación más plausible a este fenómeno es que la

cabeza del nervio óptico del adulto con su denso tejido conectivo, presenta mayor resistencia a la deformación; así a mayor inmadurez mayor capacidad de remodelación. Se estima que la excavación permanente está relacionada con la pérdida definitiva de glía y axones <sup>(17)</sup>.

La presencia de excavación en la cabeza del nervio óptico debe ser considerada como un signo de mal control de la PIO, y de forma análoga su corrección, o al menos su estabilización, puede ser considerada como parámetro de buena respuesta al tratamiento. En esta línea, un estudio realizado por Sebnem Hanioglu et al en 2006, encontró que en los pacientes con glaucoma infantil que presentaron una PIO menor de 19 mmHg en el 80% de las determinaciones a lo largo del tiempo de seguimiento, se mantuvo la estabilidad del ratio C/D de la papila. Y como es de esperar hubo un incremento progresivo en el ratio C/D en los ojos con peor control de la PIO <sup>(14)</sup>.

#### **4.4- HTO infantil y OCT:**

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen que mediante interferometría permite obtener imágenes de alta resolución retiniana de forma no invasiva. Consiste en la emisión de pulsos de cortos de luz infrarroja de baja coherencia en dos haces: Uno de dirigido hacia la retina, y el otro hacia un espejo de referencia. La luz reflejada desde ambas es redirigida a un interferómetro y cuando lo alcanzan al mismo tiempo se compara la coherencia de las mismas. Las propiedades ópticas de la estructura de los tejidos examinados definen la intensidad de la señal, lo que constituye la base de la diferenciación de las capas retinianas en el tomógrafo que, realizada con una alta resolución, permite una diferenciación casi histológica de las mismas.

Los primeros informes sobre la obtención de imágenes in vivo de la retina mediante OCT se produjeron en 1993 con el Stratus-OCT de Carl Zeiss Meditec. El Time-OCT, consiguió una resolución longitudinal axial menor de 10  $\mu\text{m}$ , una resolución transversal de 20  $\mu\text{m}$ , y una profundidad longitudinal de 2  $\mu\text{m}$  del tejido. El HDR-OCT: cirrus/HD-OCT presenta mejoras que hace que su tecnología sea más útil en

general y de forma concreta en los niños; entre ellas, destaca que la resolución axial de las imágenes, con las nuevas técnicas de muy alta resolución es de 2-3  $\mu\text{m}$ , lo que se consigue con una fuente de luz de banda ancha de gran alcance. También presenta mucha mayor velocidad en la captación de imágenes de 400 a 2.700 por segundo, y una profundidad longitudinal de 2 mm, haciendo más fácil conseguir una prueba con calidad y fiabilidad en sujetos poco colaboradores.

El programa de análisis de la OCT, permite definir la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). El espesor se determina por la distancia entre la interfase vitreo-retiniana y el borde posterior; esta medida de OCT se correlaciona con la estimación histológica de la distribución y el espesor de la CFNR.

Los avances han permitido el desarrollo del dominio espectral, que permite captación de imágenes a gran velocidad reduciendo los artefactos por movimiento, mayor resolución en la captación, además con imágenes en tres dimensiones permitiendo la medida de la topografía y excavación real de la cabeza del nervio óptico. Presenta gran reproducibilidad y permite la repetición de las medidas del mismo paciente a lo largo del tiempo con el registro de imágenes. Se añade la captación de los vasos más pequeños de la retina de forma análoga al eco-doppler permitiendo capturar la dinámica del flujo vascular.

Los factores descritos que influyen en la medición de la CFNR son:

- El Tamaño pupilar: en pacientes con pupilas menores de 3 mm de diámetro las imágenes obtenidas son de peor calidad, siendo así el grosor medido de la CFNR menor.
- Sequedad corneal: altera el paso de la luz haciendo que la calidad de la imagen sea peor.
- La opacidad de los medios oftálmicos puede interferir disminuyendo la calidad de la imagen al disminuir la intensidad de la señal, aunque con una catarata leve o moderada no existen alteraciones significativas.

No existen alteraciones en función de la longitud axial del ojo, ni en caso de alteraciones de la refracción <sup>(18)</sup>.

## ***OCT y la capa de fibras nerviosas de la retina:***

La OCT ha demostrado su eficacia diagnóstica de la patología glaucomatosa del adulto, e igualmente en el niño. Ha llegado a convertirse en una herramienta esencial en el examen de la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina en el diagnóstico precoz, al ser capaz de detectar alteraciones estructurales que se manifiestan en la pérdida de espesor de la CFNR antes de incluso de la alteración estructural de la cabeza del nervio óptico y también antes de la aparición del déficit funcional detectable mediante la campimetría. Igualmente es una herramienta muy útil en el seguimiento evolutivo de la enfermedad habiendo demostrado una buena reproducibilidad<sup>(19)</sup>.

La CFNR pierde grosor al alejarnos del disco óptico, por lo que habrá que tener en cuenta si ha variado el diámetro de la misma antes de realizar una nueva medición para que no se falseen los datos.

La edad influye en el grosor de la CFNR, aunque no en su medición por OCT, estando esto constatado en varios estudios, por lo que es importante comparar a los pacientes con otros sujetos de de edad similar, y ajustar los valores medidos a los propios de la edad del paciente para evitar que esto induzca a errores de interpretación.

En la valoración de la CFNR, se comparan los datos del paciente con una base de datos normalizada, realizada con pacientes sanos mayores de 18 años. Hay que considerar además que espesor de la misma disminuye con la edad en el adulto. Esto hace que los valores de base actuales no sean válidos para niños.

Salchow et al, en un estudio de 2006<sup>(20)</sup> elaboró una base de datos normativa del espesor de la CFNR medida por OCT para niños, basada en 92 ojos normales de sujetos con edades comprendidas entre los 4 y 17 años. Con una edad media de  $9'7 \pm 2'7$  años, la media global del grosor de la CFNR fue de  $107'0 \pm 11'1 \mu\text{m}$  [ $78'1 - 134'6$ ] mostrando una escasa asimetría, pero con una amplia variabilidad interindividual.

Otro estudio más reciente de S. Nadeau en 2010, sobre la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) ha obtenido como valores medios en el niño sano:  $104'8 \pm 13'3 \mu\text{m}$ , en el hipertenso ocular:  $105'4 \pm 6'8$

$\mu\text{m}$  y en el glaucomatoso:  $94'2 \pm 13'2 \mu\text{m}$ . Con estos valores se ha encontrado una diferencia significativa en el grosor de dicha capa entre el grupo con glaucoma infantil y el sano, así como entre los hipertensos y los glaucomatosos, pero no así entre el ojo sano y el hipertenso, en términos de valor medio global, y en los valores medios de los cuadrantes superior e inferior. Con estos datos la OCT permite afinar el diagnóstico y diferenciar entre el paciente con HTO y aquel con un glaucoma incipiente <sup>(21)</sup>.

### ***OCT y la cabeza del nervio óptico:***

En la valoración de la cabeza del nervio óptico, aquellas medidas que han demostrado mayor validez en el estudio del glaucoma con el índice copa/disco (C/D) es decir la proporción entre la el área de la copa y el área del disco, y el índice C/D vertical.

Aunque la valoración de la cabeza del nervio óptico es útil en la valoración del paciente glaucomatoso, la principal utilidad de la OCT en esta enfermedad es el análisis del espesor de la CFNR. No obstante se requiere la correlación clínica y el apoyo con otras técnicas y evaluaciones seriadas para la toma de decisiones terapéuticas importantes.

### **4.5- Tonometría ocular en el niño:**

#### ***HTO infantil y grosor central de la córnea:***

El espesor central de la córnea es un parámetro con gran variación interindividual tanto por las diferencias morfométricas que existen de forma habitual en cualquier población, como por ser reflejo de la composición estructural del estroma, la hidratación y el estado metabólico de la misma. Aun así se ha establecido que el valor normal de grosor central de la retina en el adulto se encuentra en el rango de 540 a 550  $\mu\text{m}$ . Es este, además, el punto de mayor delgadez de la córnea, que se va engrosando de forma irregular hacia sus bordes.



En el estudio del paciente glaucomatoso esta valoración biométrica presenta una especial importancia ya que condiciona la medición de la PIO. Esta puede verse artificialmente elevada en pacientes con una córnea de mayor grosor al habitual, e igualmente mostrar valores inferiores a la realidad cuando esta es más fina de lo normal, pudiendo esto ser causa de fallos en el diagnóstico o en el seguimiento terapéutico.

En función de la medida del grosor corneal, se han establecido tablas para el ajuste de la medida de PIO.

<b>Espesor corneal (µm)</b>	485	505	515	525	545	555	575	585	595	615
<b>Ajuste de PIO</b>	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4	-5

En ausencia de patología corneal o de ciertas enfermedades sistémicas que condicionen la composición del estroma, como puede ser la osteogénesis imperfecta, se considera que el grosor central de la retina es un parámetro biométrico estable un mismo sujeto <sup>(22)</sup>.

La edad a la que se alcanza el grosor definitivo, y los parámetros de normalidad en la edad pediátrica han sido objeto de estudio por algunos autores, en especial en relación con la hipertensión ocular y el glaucoma infantiles. Las publicaciones al respecto son escasas pero muestran una paquimetría media de  $537 \pm 33 \mu\text{m}$  en el recién nacido sano, siendo esta más fina en el niño prematuro. Posteriormente la córnea sufre un proceso fisiológico de aumento del espesor.

Según el autor encontramos diferentes estimaciones: Que entre el segundo y el tercer año de vida se alcanza un grosor con valores de normalidad muy similares a los del adulto, y momento a partir del cual presenta escasa variabilidad con respecto a la edad <sup>(23)(24)</sup>. Otros estudios encuentran que aproximadamente a los 10 años de edad es el momento a partir del cual comienza a equipararse al de la edad adulta, aunque Kathryn M. Haider sostiene que con una cierta estabilidad del grosor corneal hasta dicha edad <sup>(25)</sup> mientras S. Guigou encuentra un aumento

de grosor progresivo en relación con la edad <sup>(26)</sup>. Estos mismos estudios han encontrado diferencias raciales de dicho parámetro siendo más fina la córnea de niños chinos y de raza negra.

En el paciente adulto con glaucoma se ha encontrado una clara correlación entre el grosor central de la córnea y la PIO, presentando habitualmente este grupo un grosor corneal central disminuido con respecto al paciente sano, por lo que ha llegado a ser considerado incluso como posible factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto.

En el caso del paciente pediátrico existe ciertos aspectos a tener en cuenta: En el glaucoma primario, tanto el congénito como el juvenil, aunque algunos autores no han encontrado diferencias significativas frente al control sano, existe una mayor evidencia que apoya la presencia de un menor grosor corneal central, de forma similar al paciente adulto con glaucoma. Sobre esto se ha teorizado sobre la posibilidad de la infraestimación de la PIO en el niño glaucomatoso por una paquimetría central de menor grosor puede causar retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento <sup>(27)</sup>.

### ***Concepto de histéresis:***

El fenómeno de histéresis fue descrito por primera vez en 1890, por James Alfred Ewing. Este la definió, como la propiedad de ciertos sistemas físicos, que se observa cuando se aplica una fuerza sobre estos y tienen la capacidad de reaccionar lentamente, en lugar de hacerlo en forma instantánea, sin lograr volver completamente a su estado original. La histéresis corneal (CH), refleja las propiedades viscoelásticas de la córnea e indica su integridad biomecánica.

Los materiales elásticos, son aquellos que se deforman proporcionalmente a la fuerza aplicada, independientemente del tiempo a lo largo del cual se aplica esta fuerza. Conociendo el módulo de elasticidad de una estructura, se puede predecir la cantidad de fuerza requerida para su deformación hasta determinado nivel. Por el contrario, los materiales viscosos, son aquellos en los que la relación entre la deformación y la fuerza aplicada sí dependen del tiempo de acción. La

resistencia a la fuerza aplicada depende primariamente de la velocidad a la cual esta fuerza sea aplicada (a mayor velocidad, mayor resistencia).

Las estructuras viscoelásticas tienen propiedades comunes a ambos tipos de material. El tejido corneal humano es una compleja estructura viscoelástica. La histéresis corneal es un indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, es la capacidad del tejido de absorber y disipar energía. Estudios sugieren que los pacientes con histéresis corneales bajas (“córneas blandas”), son probables candidatos a una variedad de enfermedades oculares y complicaciones post-cirugía refractiva <sup>(27, 28)</sup>. Muchos experimentos han sido llevados a cabo con el propósito de encontrar correlaciones fuertes entre CH y algún otro parámetro ocular como ser: espesor corneal central, topografía corneal, largo axial, etc. Sin embargo, el hecho de que no haya correlación significativa con ninguno de ellos, es una prueba de que se trata de un nuevo parámetro.

Se considera que la histéresis corneal es independiente de la curvatura corneal, el astigmatismo corneal, la agudeza visual o el largo axial. Aparentemente la CH no varía a lo largo del día. Tampoco se ha encontrado diferencias entre la CH en niños y adultos. Un estudio demuestra una nula correlación entre el uso de lentes de contacto y la CH. <sup>(29, 30)</sup>.

### ***Factor de resistencia corneal (CRF):***

Otro parámetro relacionado con las propiedades corneales es el factor de resistencia corneal (CRF) (Ortiz et al. 2007), medida de la rigidez total de la córnea y que nos indica una tardanza mayor de lo esperable en la recuperación de su forma original que si ésta fuese perfectamente elástica.

El CRF se calcula con la siguiente fórmula:  $P1 - 0,7 \times P2$ . Es un indicador que engloba tanto la viscosidad como la elasticidad de los tejidos corneales. Como es de esperar se correlaciona significativamente con la CCT y la IOPg pero no con la IOPcc. La diferencia entre la CH y

CRF, radica principalmente en que la CH, representa la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se le aplica a estos una fuerza; en cambio el CRF, abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo, por lo tanto, la resistencia elástica. La CH no se correlaciona fuertemente con la IOP, sin embargo, el CRF si se relaciona significativamente con ésta.

Una córnea con una CH baja sería teóricamente una cornea con menos capacidad de amortiguar la energía del pulso de aire. Una córnea con una CRF baja indicaría que su rigidez total (o resistencia) es menor. Entonces se plantea una hipótesis todavía sin demostrar: un paciente con ojos normales pero con CH o CRF bajas tendría más riesgo de desarrollar una enfermedad corneal.

En la literatura hay limitación en cuanto a los factores que pueden afectar tanto a la histéresis corneal como al factor de resistencia corneal, particularmente en niños <sup>(30)</sup>.

#### **4.6- Biometría Ocular:**

##### ***Interferometría de coherencia parcial***

Gracias a los avances en la tecnología láser, se ha desarrollado una instrumentación que utiliza la interferometría para medir la longitud axial (Hitzenberger, 1991). Una de estas técnicas es la interferometría coherente parcial, o interferometría óptica, que tiene un mayor nivel de precisión que la ultrasonología (Drexler et al., 1998). El sistema óptico de interferometría mide, sin contacto, la distancia desde el vértice corneal hasta la capa del epitelio pigmentario de la retina, con una fiabilidad de  $\pm 0,02$  mm, o mejor.

Esta tecnología ha sido incorporada en un instrumento comercialmente llamado IOL Master, fabricado por Zeiss Humphrey Systems, Dublín, California (Sheng et al., 2004), que determina de forma consecutiva la longitud axial del ojo, los radios de curvatura de la córnea, la profundidad de la cámara anterior y, opcionalmente, la distancia “blanco

a blanco” (WTW), es decir, la que se corresponde con la que tiene el ojo desde el limbo corneal temporal hasta el limbo nasal. Las mediciones se efectúan sin contacto con el ojo, lo que es sumamente confortable para el paciente y cobra aún más importancia si se trata de pacientes en edad pediátrica .

Tanto la interferometría de coherencia parcial (IOL Master) como la biometría por US fueron diseñados para dar información sobre el cálculo de la potencia del lente intraocular (LIO) antes de la cirugía de catarata. Además, su uso para la obtención de datos en niños es una aplicación secundaria y, consecuentemente, hay poca información sobre la repetibilidad de las medidas axiales con IOL Master en este grupo de sujetos. Carkeet et al. en 2004 <sup>(31)</sup> evaluaron la repetibilidad de las medidas axiales con IOL Master en 179 niños chinos (edad media: 10,6 ± 0,8 años) y compararon estas medidas con las hechas con biometría convencional por US; concluyeron que el IOL Master dio mejor repetibilidad que la biometría por US en las medidas de la longitud axial y profundidad de la cámara anterior.

Debido a la gran correlación entre los dos métodos y la excelente repetibilidad del IOL Master, los autores consideran que la interferometría de coherencia parcial es la más usada por IOL Master, por lo cual debe ser valorada como la técnica estándar para la medida de los parámetros oculares en niños, porque es no invasiva, ofrece alta precisión y es fácil de usar <sup>(32)</sup>.

## **5.- Hipertensión ocular y miopía:**

Existe una evidencia cada vez mayor sobre la relación entre la miopía, la hipertensión intraocular, y el desarrollo y progresión de la neuropatía glaucomatosa, especialmente cuando se presenta una miopía moderada y/o gran miopía, siendo esta asociación más fuerte a partir de una ametropía superior a -6 dioptrías. La mayoría de las publicaciones encuentran que la miopía es más frecuente en la población glaucomatosa. Igualmente se describe que el glaucoma, en todas sus

formas clínicas, es más frecuente entre los miopes que en los emétopes y amétopes no miopes en la población adulta.

Uno de los grandes estudios epidemiológicos de referencia en adultos el “Blue Mountains Eye Study”<sup>(32)</sup>, encuentra un 3% de la población con diagnóstico probable o definitivo de glaucoma, presentando una mayor prevalencia al incrementarse la edad. De forma similar se describe una prevalencia de HTO del 3’7% en la población general, aunque en este caso sin diferencias entre los distintos grupos de edad.

Los resultados muestran una fuerte asociación entre miopía y glaucoma, siendo la presencia de lesión glaucomatosa superior al doble en el grupo con miopía leve (4’2%) y tres veces más frecuente en aquellos con miopía moderada o elevada, mayor de 3 dioptrías, (4’4%) frente al grupo no miope (1’5%).

Con respecto a la relación entre HTO y miopía, describen la relación entre miopía leve e HTO en un 4’8% frente al 2’9% en la población no miope; no obstante existe un escaso incremento en el grupo de miopía moderada-elevada que no resulta estadísticamente significativo.

El análisis estadístico ha demostrado igualmente que la miopía es un factor de riesgo independiente de los otros factores de riesgo conocidos del glaucoma: Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, migraña, historia familiar de glaucoma, tratamiento con esteroides sistémicos o inhalados.

Con respecto a la PIO se encontró un incremento de 0’5 mmHg en el ojo miope frente al no miope, diferencia con significación estadística pero que no se considera pueda tener repercusión clínica. La diferencia de PIO encontrada en otros estudios<sup>(14)(33)(34)</sup> es mayor y oscila entre 0’75 y 1’25 mmHg, pero sigue siendo insuficiente para justificar esta fuerte presencia de daño glaucomatoso en el miope. Así se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos causantes:

- La cabeza del nervio óptico del ojo miope es estructuralmente más susceptible al daño glaucomatoso tanto en situación de HTO como con tensión ocular normal.<sup>(14)(32)(35)</sup>

- Las fuerzas ejercidas en ambas circunstancias por la tensión escleral sobre la lámina cribosa puede ser importante en la patogénesis del daño glaucomatoso en el grupo miope.<sup>(36)</sup>
- Cahane y Bartov<sup>(37)</sup> calcularon que los ojos miópicos presentan una mayor tensión escleral en la lámina cribosa que los ojos con una longitud axial menor, incluso en igualdad de condiciones de PIO, existiendo una diferencia más marcada en aquellos con una esclera más fina. Se postula que pudieran concurrir las mismas alteraciones del tejido conectivo en el glaucoma y la miopía, presentando ambas patologías una fuerte asociación familiar, por lo que pudieran compartir causas genéticas similares.

En cuanto a la relación de las propiedades biomecánicas corneales, los parámetros del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina, es posible pensar que la biomecánica corneal puede reflejar cambios en el desarrollo del segmento posterior. Valores más bajos de histéresis corneal se relacionan con un menor espesor medio de la CFNR, y con riesgo de padecer glaucoma en los sujetos miopes. Esto apoyaría la hipótesis de que un valor bajo de histéresis corneal puede indicar no solo una reducción en la capacidad de amortiguación viscoelástica de la córnea, sino también un nervio óptico más deformable y una capa de fibras nerviosas de la retina más delgada, sobre todo en niños miopes<sup>(38, 39)</sup>.

Además se hace más fuerte la evidencia de relación entre la biomecánica corneal y los errores refractivos, con lo cual se ha encontrado una reducción de CH y CRF con el incremento de la longitud axial. Esta relación se aprecia igualmente con una relación directa entre el grado de miopía y el riesgo de desarrollar glaucoma en función del diámetro axial del globo ocular, siendo de un 11'2% con diámetros superiores a 26'5 mm y de un 23'1% por encima de los 31'5 mm<sup>(40)</sup>.

## **6. Glaucoma:**

Es una enfermedad ocular debida a una neuropatía degenerativa del nervio óptico, con daño de sus de fibras nerviosas, que produce defectos progresivos en el campo visual por pérdida de las células ganglionares de la retina, que pueden conducir a la ceguera. Originado por un aumento de la presión intraocular, según los mecanismos expuestos anteriormente, los cambios anatómicos y funcionales son consecuencia directa de este, aunque se ven influidos por una serie de factores de riesgo que confluyen favoreciendo el daño retiniano.

Existe no obstante una variedad que acontece con presión intraocular normal o baja, pero con un desarrollo idéntico al de los otros tipos de glaucoma. Se cree que es una variante que se produce en retinas con una predisposición marcada a este tipo de lesión, aunque se desconocen sus características fisiopatológicas.

## **7.- Glaucoma infantil.**

### **7.1- Definición y clasificación:**

Es un término amplio referido a cualquier forma de glaucoma que acontezca desde el nacimiento hasta el final de la edad pediátrica. Su nomenclatura se ve frecuentemente dificultada por la existencia de una variada terminología superpuesta en su definición o clasificación, y vendrá determinada en gran medida por la edad de presentación, ya que condicionará una causalidad variable más propia de cada periodo del desarrollo. Igualmente podrá ser clasificado según su etiología; en este caso aparecen dos grandes grupos en función de si son primarios o secundarios a otras patologías<sup>(41)</sup>.

**Glaucoma primario:** Se considerará a aquellos glaucomas que se presenten como consecuencia de un desarrollo anormal del ángulo de la cámara anterior de forma idiopática y aislada.



Entre los primarios distinguimos:

***Glaucoma primario congénito o infantil*** pudiendo tener su inicio en el nacimiento, primera infancia. Según esta clasificación encontramos:

- ***Glaucoma congénito primario***: Aquel que se presenta antes de los 2 ó 3 meses de edad, según el autor; en este caso el trastorno se encuentra ya presente en la etapa prenatal.

- ***Glaucoma infantil primario***: Que se inicia entre el primer mes de vida y los 3 años de edad.

Frecuentemente estos dos primeros grupos se ven englobados en la misma categoría como ***glaucoma congénito primario***.

- ***Glaucoma juvenil o tardío primario***: Aquel que se desarrolla pasados los 3 años de edad, bien en época infantil o juvenil, y nunca después de los 18 ó 35 años según los diferentes autores, y sin presentación de los signos clínicos propios del glaucoma congénito primario. (estrías de Haab, aumento del diámetro corneal o el edema corneal).

La última categoría de este grupo de solapa con el ***glaucoma de ángulo abierto de inicio juvenil (JOAG: juvenile-onset open-angle glaucoma)*** que hace referencia a aquellos casos en los que la enfermedad se desarrolla en la infancia tardía o el inicio de la edad adulta.

**Glaucoma secundario**: En este grupo no existe una clasificación que se atenga a los grupos etarios, pudiendo presentarse en cualquier momento del desarrollo, aunque exista una etiopatogenia predominante según la edad de presentación. La alteración en el drenaje del humor acuoso es consecuencia de una alteración congénita o adquirida a nivel ocular o sistémico, que ocasiona de forma accesoria la elevación de la PIO y el desarrollo del daño glaucomatoso.

El llamado ***Glaucoma del desarrollo***, engloba de forma general a los glaucomas cuya trabeculodisgenesia se asocia a una anomalía congénita ocular o sistémica. Entre estas encontramos las disgenesias del polo anterior asociadas a alteraciones como el síndrome de Axenfeld-Reiger, la distrofia corneal endotelial congénita, la aniridia, o los síndromes de Sturge-Weber o de Klippel-Trenaunay-Weber.

## **7.2- Epidemiología del glaucoma:**

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo, y la segunda de forma global; afecta principalmente a adultos y en menor proporción a niños y jóvenes.

Dentro de los primarios, clasificando según etiología y frecuencia de presentación encontramos:

- Glaucoma primario de ángulo abierto: 88'5%.
- Glaucoma pigmentario: 6'4%.
- Glaucoma juvenil: 3'84%.
- Glaucoma normotensivo: 1'28%.
- Glaucoma por exfoliación capsular: 0'34%.<sup>(42)</sup>.

### ***Glaucoma infantil:***

El glaucoma infantil es causante de un 5% de los casos de ceguera infantil a nivel mundial, y supone hasta un 18% de los niños atendidos en instituciones para ciegos.

Su incidencia estimada varía según las series entre los 2,85 y 5,41 x 100.000 nacidos vivos, presentándose de bilateralmente en un 70-80% de los casos. La edad promedio de diagnóstico de forma global es de 4'8 años y la distribución por sexos se presenta en el varón en un 48'8% y en la mujer en un 51'2%<sup>(43, 44, 45)</sup>.

Dado que es una enfermedad poco frecuente su estudio epidemiológico resulta dificultoso. Se estima que un especialista en oftalmología en un centro no especializado atenderá un nuevo caso de glaucoma infantil primario aproximadamente cada 5 años. Como resultado de esta relativa baja incidencia, se considera que en ocasiones se encuentra infradiagnosticada o tratado de forma subóptima, lo que puede facilitar que se produzca daño corneal o retiniano irreversibles<sup>(41,46)</sup>.

Ciertos autores realizaron esfuerzos para conseguir una clasificación sistemática de las diferentes etiologías del glaucoma infantil, bien asociando ciertos síndromes con la aparición del mismo, bien mediante sistemas de clasificaciones anatómicas para el glaucoma del desarrollo

centrándose en anomalías específicas del trabéculo, el iris o la córnea. No obstante se han producido variaciones epidemiológicas importantes que han hecho que, por ejemplo, el glaucoma asociado a la rubeola congénita se haya hecho cada vez más raro gracias a la inmunización generalizada de la población frente a la misma.

Clasificados etiológicamente:

- **Glaucoma primario:** Supone un 47% de los casos.

El glaucoma congénito primario, es por sí mismo el tipo de glaucoma que más frecuentemente se presenta en la infancia constituyendo hasta un 38% del total.

El glaucoma primario juvenil de ángulo abierto es el más raro dentro del grupo de los primarios suponiendo menos del 1% de los mismos, lo que ha dificultado su estudio. Las series en la que se describen son muy escasas y con pocos pacientes según hemos encontrado en la literatura, aunque se ha encontrado que hasta un 3'8% de los sujetos en edad pediátrica pueden presentar cifras de PIO mayores de lo normal <sup>(6)</sup>.

- **Glaucoma secundario:** Predomina constituyendo un 53% del total. De forma global, el segundo más frecuente, es el glaucoma afáquico o pseudoafáquico secundario a la cirugía de la catarata congénita, que se estima es responsable del 20 %. Se sigue del glaucoma asociado al Sd. de Sturge-Weber que supone un 10% de los mismos <sup>(47)</sup>.

Dentro de los glaucomas secundarios, una muestra significativa de la distribución etiológica puede ser:

Glaucoma del desarrollo: 18'3%. Distribuido:

Peters 6'1%

Aniridia 3'7%.

Axenfeld- Rieger 2'4%.

Sd. Lawrence-Moon-Biedl: 2'4%

Klippel-Trenaunay-Weber

Sturge-Weber

Glaucoma secundario: 25'6%. Distribuido:

Afaquia: 7'3%.

Retinopatía de la prematuridad: 6'1%

Postrauuma: 4'9%.

Glaucoma cortísónico.

Toxoplasmosis

Uveítis y otras <sup>(48)</sup>

### **7.3- Genética:**

El glaucoma tanto en los diferentes factores que determinan su aparición como en las variadas formas de presentación, comprende un grupo de mecanismos fisiopatológicos complejo y bastante heterogéneo que desembocan en unos mecanismos lesivos comunes sobre las células ganglionares de la retina y sus manifestaciones clínicas habituales.

Los avances en el campo de la genética han permitido ir mejorando el conocimiento de los mecanismos moleculares que contribuyen al desarrollo de diferentes tipos de glaucoma, aunque los principales mecanismos genéticos que influyen a su desarrollo siguen siendo desconocidos <sup>(49)</sup>.

El glaucoma primario de ángulo abierto es el tipo más prevalente incluyendo las formas congénita, juvenil y del adulto, siendo esta última la más frecuente de todas; es justamente ésta la que muestra una menor influencia de un patrón genético en su desarrollo. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo del mismo, como son la hipertensión arterial no tratada, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la miopía, la historia familiar y otras, donde la hipertensión ocular se muestra como un factor de riesgo destacado. Se asume habitualmente que la interacción entre la genética y los factores ambientales confieren el complejo fenotipo de la enfermedad.

El estudio de las relaciones familiares en el desarrollo del glaucoma muestra que los pacientes con antecedentes familiares de glaucoma primario de ángulo abierto presentan un riesgo del 22% de desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida, mientras que el riesgo de la población general es de un 2 ó 3% <sup>(50)</sup>. Las variantes genéticas que predisponen al glaucoma descubiertas hasta ahora, aún de forma conjunta, sólo contribuyen al desarrollo de un 5% de los casos de

glaucoma primario de ángulo abierto, lo que muestra el grado de desconocimiento en esta materia.

La patogénesis de la mayor parte de los glaucomas, exceptuando aquellos en los que se ha identificado una causa genética única, parece deberse a la contribución de varios polimorfismos <sup>(47)</sup>.

***Genes y loci asociados al glaucoma:*** El glaucoma primario se encuentra ligado con al menos 20 loci; entre ellos 14 loci cromosómicos de GLC1A hasta GLC1N. Cinco de ellos: GLC1A, GLC1J, GLC1K, GLC1M, GLC1N están relacionados con el glaucoma de ángulo abierto de inicio juvenil. El resto están vinculados únicamente con el glaucoma del adulto.

Tres genes causantes de glaucoma han sido identificados en estos loci: Myociclina MYOC (GLC1A), optineurina OPTN (GLC1E), y WDR36 (GLC1G).

***Genes con alta penetrancia causantes de glaucoma: MYOC y OPTN.***

- Proteína MYOC: Tras los estudios de Sheffield et al en 1993 en una familia de origen caucasiana con transmisión autonómica dominante de glaucoma de ángulo abierto juvenil, y los trabajos de Stone et al en 1997 <sup>(51)</sup> fue identificada la proteína MYOC (producida de forma general en la mayor parte de los tejidos de ojo) y su gen. Las principales mutaciones de la MYOC se consideraron asociadas al glaucoma juvenil, aunque se ha encontrado también una fuerte asociación con el glaucoma del adulto. Posteriormente se han identificado más de 70 mutaciones asociadas a esta enfermedad <sup>(52)</sup>.

El glaucoma por mutación de la MYOC es el glaucoma hereditario más frecuente, constituyendo un 2-4% del los casos de glaucoma a nivel mundial <sup>(53)</sup>. Se postula que la mutación de la MYOC y su producción intracelular interfiere en el tráfico de proteínas y causa descenso en el drenaje del humor acuoso, aunque por mecanismos todavía no descubiertos <sup>(54, 55)</sup>.

- OPTN (*optic neuropathy-induced protein*): Gen expresado en la retina e identificado en 2002 por Rezaie et al, relacionado con el glaucoma primario de ángulo abierto y especialmente con el glaucoma

normotensivo, del que se considera responsable de un 16,7% de los casos hereditarios, así como un factor de riesgo adicional en 13,6% de los casos tanto familiares como esporádicos <sup>(56, 57)</sup>. La sobreexpresión de esta mutación produce un incremento de la apoptosis de las células ganglionares de la retina, aunque por mecanismos todavía no clarificados <sup>(58)</sup>.

- El papel de WDR36 en el glaucoma es dudoso. En 2005 Monemi et al describieron el mapeo de un nuevo locus para el ángulo primario de ángulo abierto, describiendo como las mutaciones del mismo en sujetos con glaucoma de alta presión y normotensivo, con concluyendo que el WDR36 está relacionado con ambos tipos de glaucoma y con la PIO <sup>(59)</sup>. No obstante dichos resultados no han podido ser reproducidas por otros autores.

Este mismo grupo descubrió que uno de las cuatro mutaciones de WDR36 identificadas como causantes de enfermedad, el de un polipéptido de una subfamilia del citocromo P450, el CYP1B1 es causante de glaucoma congénito, aunque dicha enfermedad tiene habitualmente una presentación esporádica.

Existen también otras mutaciones que se han relacionado con el POAG, como la del NTF4, así como otros loci y genes de baja penetrancia. Pero la identificación completa de los determinantes genéticos del PAOG, está todavía en progreso<sup>(59)</sup>.

#### **7.4- Fisiopatología:**

La fisiopatología del glaucoma infantil es diversa, dado el amplio rango de circunstancias y condiciones asociadas, entre las que se presentan aquellas determinadas genéticamente como ya hemos nombrado.

***Glaucoma primario:*** En el glaucoma infantil primario, las causas de disregulación del flujo de salida del humor acuoso, son debidas predominantemente a las anomalías congénitas del trabéculo y sus estructuras asociadas. Se postula que puede existir un retraso en el desarrollo de iris y los músculos ciliares durante el séptimo mes de gestación, dejando la inserción del iris en una posición anterior superponiéndose a la red trabecular. También se ha encontrado un afinamiento en los haces trabeculares y los cordones uveales, con estrechamiento del espacio trabecular, como causas de disminución del flujo de salida del humor acuoso.

La inmadurez del desarrollo en la red trabecular también ha sido observada en el glaucoma juvenil de ángulo abierto, aunque en un grado menor que en el glaucoma congénito primario. La histopatología ha demostrado un afinamiento del tejido trabecular y depósito de sustancias anormales <sup>(41)</sup>.

***Glaucoma secundario:*** El glaucoma secundario presenta una amplia y diversa etiopatogenia e incluye tanto a enfermedades sistémicas como oculares. Estas últimas podemos agruparlas en dos categorías:

- Trastornos del desarrollo: incluye aquellos síndromes que asocian disgenesia del segmento anterior, como son la anomalía de Peters, el Sd. de Axenfeld-Rieger o la aniridia.
- Glaucoma secundario: entre los que destacan el traumático, postquirúrgicos principalmente tras la cirugía de la catarata congénita, uveitis y otras.

El desarrollo del glaucoma infantil secundario a una inflamación crónica o un trauma, lo hace por mecanismos similares al del adulto. El

glaucoma de ángulo abierto es probablemente el más común en los pacientes con inflamación crónica. Se produce por obstrucción mecánica del trabéculo por depósito de productos inflamatorios, en los casos de trabeculitis, y en los inducidos por corticoesteroides, terapéutica habitual en estos cuadros de afectación sistémica.

La uveítis puede causar glaucoma de ángulo cerrado, bien de forma aguda por la formación de sinequias posteriores e iris bombeado, o bien de forma crónica debido a la formación progresiva de sinequias anteriores periféricas. La uveítis relacionada con la artritis reumatoide juvenil es la forma más común en la infancia.

Tras un trauma ocular en la infancia puede desarrollarse un cuadro de glaucoma ya sea de forma aguda o pasados varios años de la lesión inicial <sup>(41)</sup>.

#### **- *Glaucoma cortisónico:***

Está bien descrito en la literatura el desarrollo de glaucoma como efecto secundario del tratamiento con corticoides. Este se produce tanto por administración sistémica como tópica, ya sea ocular o no. En estos casos, la elevación de la PIO se produce por una disminución del drenaje del humor acuoso, posiblemente favorecida por el aumento de los glicoaminoglicanos en la red trabecular, causada bien por inhibición de la fagocitosis o por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La importancia de este tipo de glaucoma, reside en lo ampliamente extendido que está el uso de estos fármacos tanto en la población adulta como pediátrica. Llega a presentarse hasta en un 12'8% de los pacientes tratados, pudiendo variar en función de la dosis administrada, el tiempo de tratamiento (mayormente a partir de los 11 meses en poblaciones adultas estudiadas) <sup>(60)</sup>, así como de las circunstancias personales especialmente en pacientes con una mayor sensibilidad tanto por acúmulo de factores de riesgo o con predisposición familiar.

Las moléculas con mayor difusión intraocular serán responsables de una mayor incidencia de glaucoma. La concentración cortisólica encontrada en la cámara anterior está directamente relacionada con este riesgo. La vía de administración influye igualmente, presentando los tratamientos administrados de forma sistémica una incidencia entre un 2 y un 13%, frente a los tratamientos tópicos oculares que llegan a causar hasta un 30% de casos <sup>(61)</sup>.



En contra de estos datos, un estudio realizado en la población infantil de entre 8 y 15 años con rinitis alérgica y medicados con budesonida tópica nasal con una dosis de unos 100 µg diarios y con un seguimiento medio de dos años, no encontraron aumento de la PIO con respecto al grupo control <sup>(62)</sup>.

Generalmente, la PIO se normaliza tras la suspensión del tratamiento corticoideo. Algunos casos precisarán el uso de tratamiento hipotensor ocular y habitualmente tras un periodo de 15 a 45 días de tratamiento se conseguirá el control de la PIO, aunque persistirá el daño glaucomatoso causado. Hasta un 3% de los pacientes pueden presentar persistencia de HTO tras la suspensión del mismo e incluso a pesar del uso de medicación hipotensora ocular <sup>(63)</sup> ante lo que se recomienda el tratamiento quirúrgico mediante goniotomía.

En todo caso, un paciente que haya padecido un glaucoma inducido por corticoides desarrollará nuevamente el mismo cuadro con la reintroducción de dichos fármacos<sup>(64, 65)</sup>.

### **7.5- Presentación clínica y diagnóstico:**

Los signos clínicos habituales en el glaucoma congénito son aquellos relacionados con el aumento del tamaño del globo ocular (bftalmo), que se manifestará principalmente en el aumento del diámetro corneal, que será mayor de 11 mm, y se acompañará de rupturas de la membrana de Descemet que ocasiona las llamadas estrías corneales horizontalizadas de Haab, opacificación corneal por edematización de la misma y que puede aparecer de forma gradual o súbita.

Estos signos suelen asociarse a otros síntomas más generales y presentes también en el glaucoma infanto-juvenil como fotofobia, lagrimeo, y pérdida de visión.

El diagnóstico se hará mediante la comprobación de hipertensión ocular mediante tonometría, preferentemente por aplanamiento, y al menos uno de los siguientes: Alteraciones de la papila óptica observada

mediante oftalmoscopia, adelgazamiento de la CFNR y defectos campimétricos.

Una correcta anamnesis, el estudio de la cámara anterior por biomicroscopía, del ángulo irido-corneal y de la refracción permitirá un correcto diagnóstico diferencial frente a posibles causas de glaucoma secundario, enfermedades sistémicas y alteraciones miópicas.

### **7.6- Tratamiento:**

El objetivo en el manejo del glaucoma infantil es permitir el desarrollo del sistema visual, preservando la agudeza visual y los campos visuales, minimizando el riesgo de ambliopía. Esto se conseguirá mediante el control de la presión intraocular, que si bien no es el único factor determinante de la lesión glaucomatosa, es el único sobre el que se puede actuar. Se considera que el pronóstico estará condicionado también por la edad de inicio del glaucoma, el momento de su diagnóstico y el grado de daño glaucomatoso en dicho momento, la etiología, la asociación de defectos oculares, así como la prontitud y adecuación del tratamiento aplicado. Estos factores deberán ser tenidos en cuenta al considerar cuál será la PIO objetivo a alcanzar.

#### ***Tratamiento médico:***

A diferencia del glaucoma congénito donde el tratamiento de elección es el quirúrgico, en el glaucoma juvenil y en la hipertensión ocular el tratamiento de inicio es siempre el médico mediante tratamiento hipotensor ocular tópico.

Existen numerosos fármacos antiglaucomatosos que actúan disminuyendo la producción de humor acuoso, incrementando la facilidad de eliminación del mismo, o combinando ambos.

El uso de fármacos antiglaucomatosos en la edad infantil presenta una serie connotaciones especiales. En primer lugar, los preparados comerciales presentan unas concentraciones apropiadas para el

tratamiento del adulto, pudiendo resultar elevadas especialmente en aquellos pacientes de corta edad o bajo peso, con un riesgo aumentado de padecer efectos secundarios. Esto se verá magnificado por una serie de circunstancias fisiológicas especiales de la infancia: La importante absorción sistémica de los fármacos a través de la mucosa lacrimal, con el añadido de que realizar la maniobra de oclusión lagrimal se ve en muchas ocasiones dificultada, precisamente en los de menor edad. De esta forma el fármaco pasa directamente a la circulación sistémica, evitando el primer paso hepático. La inadecuada capacidad de metabolización, la inmadurez de la barrera hematoencefálica y la hiperreactividad del sistema cardiovascular y respiratorio frente a determinadas sustancias, condiciona y limita el tratamiento.

Agrupados según el mecanismo de acción tenemos los siguientes grupos, que analizaremos según los conocimientos existentes sobre:

- Perfil de seguridad basado en lo publicado en las fichas técnicas, en los criterios de las agencias del medicamento o de sociedades de referencia como la European Glaucoma Society, así como otros datos de seguridad como los provenientes de estudios realizados con idénticos principios activos en el tratamiento de otras enfermedades de la infancia.
- Eficacia en el caso de haber sido demostradas diferencias en el efecto en el niño en relación con la respuesta conocida en el adulto.

***Parasimpaticomiméticos:*** Con efecto miótico y principalmente usados en casos de glaucoma de ángulo cerrado. El más representativo de este grupo es la Pilocarpina. A pesar de que su uso se hizo generalizado - dada la carencia de otras alternativas- durante años, tampoco encontramos referencias explícitas que respalden su uso en la población infantil.

***Betabloqueantes:*** Antagonistas de la epinefrina, actúan de modo paradójico reduciendo la producción del humor acuoso.

Atendiendo a su ficha técnica, se carece de experiencia en el uso en niños de beta-bloqueantes tópicos. Tampoco en las guías publicadas por la Sociedad Europea de Glaucoma hay referencia explícita que respalde su uso en niños. Sin embargo dos hechos pueden indirectamente apoyar su uso: la aprobación por parte de la Academia Americana de Pediatría de su uso en madres lactantes (a pesar de que se conoce su paso a leche materna) y su uso por vía sistémica en enfermedades infantiles que se benefician de un bloqueo beta-adrenérgico. No debe olvidarse la gran reactividad bronquial característica de los niños y, por lo tanto, el mayor riesgo de broncoespasmo.

Uno de los más usados es el Timolol, bien de forma aislada o en asociación con mióticos,  $\alpha$ -agonistas o inhibidores de la anhidrasa carbónica.

***Inhibidores de la anhidrasa carbónica:*** Actúan reduciendo la producción de humor acuoso al neutralizar la acción de dicha enzima en los procesos ciliares disminuyendo así la producción y secreción del humor acuoso, lo que resulta en una reducción de la PIO. Se indica en el tratamiento de pacientes con glaucoma de ángulo abierto, tratamiento a corto plazo de glaucoma neovascular, traumático y de ángulo cerrado. Su uso a largo plazo es bien tolerado.

La Dorzolamida tiene la autorización de la F.D.A. para su administración en niños. Esta agencia, tras un estudio de eficacia y seguridad de la administración por vía tópica de dorzolamida realizado en Estados Unidos, aprobó su uso en la población infantil en abril de 2004. También los inhibidores por vía oral disponen desde hace años de su aprobación para uso en madres lactantes (aceptando su paso al niño vía leche materna) por parte de la Academia Americana de Pediatría.

Al igual que se observa en los adultos, el efecto hipotensor alcanzado por vía tópica se muestra inferior al logrado por vía oral. A pesar de ello, el perfil de seguridad sistémico de los IAC tópicos aconseja la elección de esta vía de administración siempre que sea posible, aunque habitualmente presenta mala tolerancia debido al gran escozor que producen.

**Análogos de la prostagladina:** Actúan reduciendo la PIO por incremento del flujo de salida del humor acuoso por vía uveoescleral. Presentan como ventaja especial el no presentar efectos cardiovasculares. El fármaco más representativo del grupo es el Latanoprost.

Según se reconoce en las fichas técnicas se carece de experiencia sobre el uso de prostaglandinas en la población infantil. Las guías de la Sociedad Europea de Glaucoma tampoco hacen referencia explícita a su uso en niños.

Diferentes artículos publicados tras su uso en pequeñas series de pacientes en edad infantil reflejan un perfil de seguridad comparable al hallado en adultos; únicamente aparece de forma particular la posibilidad de disturbios del sueño o sudoración. Sin embargo, al analizar su eficacia en niños, estos estudios muestran una respuesta hipotensora de menor entidad a la esperable en adultos. Esta situación de hipo-respuesta se equilibraría en la población juvenil, grupo en el cual se describe ya una adecuada respuesta hipotensora.

**Agentes hiperosmóticos:** Al provocar una hipeosmolaridad intravascular, ayudan al paso de líquido a este espacio, dificultando la acción del cuerpo ciliar al trabajar en contra del gradiente osmótico. Los más usados son glicerina, manitol y urea.

#### ***Simpáticomiméticos:***

**Alfa-beta agonistas: Epinefrina:** Con doble mecanismo de acción al actuar sobre beta-receptores reduciendo así la formación de humor acuoso, y alfa receptores, facilitando el flujo de salida.

**Alfa-agonistas: Alfa-2 adrenérgicos:** Los agonistas alfa-2 adrenérgicos actúan disminuyendo la producción de acuoso en el cuerpo ciliar y aumenta su salida vía uveoescleral mediante la activación de dichos receptores adrenérgicos en los tejidos. Asimismo favorecen el flujo sanguíneo retiniano.

La brimonidina, clonidina y apraclonidina son agonistas alfa-2 adrenérgicos. Debido a su composición química presentan una mayor

selectividad por los receptores alfa-2 disminuyendo potencialmente las reacciones alérgicas, sobre todo la brimonidina que es más estable y tiene mayor selectividad y potencia que la clonidina y aproclonidina.

**Brimonidina:** es un alfa 2 agonista altamente selectivo, lipofílico por lo que su vía principal de penetración es la córnea. Disminuye la PIO en ojos normotensos e hipertensos en dosis de 0,001 a 1,0%. Disminuye la formación de humor acuoso hasta en 67% sin alterar el flujo de salida. La administración en dosis de 2 veces/día por 5 días disminuye la PIO hasta en un 49%, esta reducción dura hasta 18 horas.

Una característica novedosa es la neuroprotección que es el fenómeno por el cual las neuronas que fueron marginalmente dañadas por el insulto inicial, y que están en riesgo de morir por la liberación de mediadores tóxicos de las neuronas vecinas dañadas, puedan ser protegidas y sobrevivir. La brimonidina ayuda a las células ganglionares a evitar la muerte por apoptosis.

El uso de Brimonidina debe ser evitado en niños pequeños. Su ficha técnica refleja el riesgo de sobredosis en neonatos relacionado con la inmadurez de su barrera hemato-encefálica, lo que facilitaría los efectos secundarios de la droga sobre el sistema nervioso central. En relación con esta posibilidad, se han descrito la aparición de crisis de bradicardia, hipotensión, hipotermia, hipotonía, apnea y coma. Por esto la Sociedad Europea de Glaucoma, en sus guías clínicas contraindica su uso en estos pacientes.

Con respecto a la eficacia, ha demostrado un adecuado efecto hipotensor ocular en los trabajos publicados. En comparación con prostaglandinas (latanoprost 0,005%), parece reducir menos la PIO aunque produce menos hiperemia. El tartrato de brimonidina 0,2% tiene similar efecto que la dorzolamida 2%, aunque es mejor tolerada y mayor que el maleato de timolol 0,5% (66, 67, 68).

### ***Tratamiento quirúrgico:***

En el caso del glaucoma congénito el manejo es esencialmente quirúrgico y es determinante instaurar un tratamiento precoz para lograr un buen resultado visual. El objetivo de la cirugía es normalizar la presión intraocular sin necesidad de tratamiento médico antiglaucomatoso. Se puede alcanzar la curación si esta se realiza antes del desarrollo de un buftalmos.

La Goniotomía u operación de Barkan es la técnica de elección. Requiere una transparencia corneal que permita una clara visión de las estructuras del ángulo camerular. En ella se realiza una incisión arcuada, utilizando un bisturí especial, a través de la cámara trabecular a un nivel intermedio entre la raíz del iris y la línea de Schwalbe, de modo que seccione la membrana de Barkan. A menudo se requieren dos o más goniotomías en diferentes localizaciones para obtener una presión intraocular normal. Cuando esto se consigue, el pronóstico del control del glaucoma es bueno.

Con el progreso de las técnicas de microcirugía, se realizan cada vez más trabeculotomías y trabeculectomías de forma semejante a la practicada en casos de glaucoma crónico de ángulo abierto. Solo para casos complicados y recidivantes se utilizan implantes con sistemas valvulados o no valvulados, que en niños siempre resulta más difícil su manipulación y ocasionan más frecuentes complicaciones.





## **JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO**



La definición de “enfermedad rara” hace referencia a criterios epidemiológicos y se basa en su baja frecuencia de aparición en la población, concretamente cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes, según la Organización Mundial de la Salud.

En el caso del glaucoma infantil, la incidencia estimada varía según las series entre los 2,85 y 5,41 x 100.000 nacidos vivos según lo citado anteriormente. Esto incluye a sus diferentes variantes. En el caso de la hipertensión ocular infantil, según el estudio poblacional de nuestro medio, se estima que puede llegar a afectar hasta a un 3’8% de la población en edad pediátrica. No obstante desconocemos en qué proporción constituiría un estado patológico que pudiera causar lesión y desembocar en el desarrollo de un glaucoma.

Podremos así definir al glaucoma infantil como una enfermedad rara. Presenta además concordancia con algunas características fundamentales de estas enfermedades que son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas. Suelen tener un comienzo precoz en la vida (2 de cada 3 aparecen antes de los dos años). El desarrollo de déficits motores, sensoriales o intelectuales puede resultar frecuente y originar una discapacidad en la autonomía del individuo.

Se suma por lo tanto a su problemática:

- Es una enfermedad mal conocida.
- Presentan un importante componente hereditario y habitualmente se inician en la edad pediátrica.
- Tienen un carácter crónico, muchas veces progresivo, y con frecuencia se acompañan de deficiencias funcionales.
- Tienen escasa rentabilidad para el Sistema Nacional de Salud.
- Resulta dificultosa la elección y disponibilidad de tratamientos contrastados, existiendo escasas recomendaciones terapéuticas y protocolos de actuación.
- Existe dificultad para la adquisición de conocimientos y formación por parte de los profesionales.
- Posee complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva.
- Puede asociar co-morbilidad de los familiares.
- Esta población presenta riesgo de padecer problemas educativos y laborales <sup>(69)</sup>.

Como se ha descrito anteriormente en este trabajo, el glaucoma es la segunda causa de ceguera a nivel mundial, y concretamente el glaucoma infantil causa hasta un 5% de los casos de ceguera en la infancia y constituye hasta el 18% de los casos atendidos en las instituciones para ciegos. A pesar de esto hasta ahora los programas nacionales para la prevención de la ceguera no han sido capaces de desarrollar una estrategia lógica para la prevención de la ceguera debida a glaucoma, estado final que es prevenible si los estados presintomáticos son detectados lo suficientemente temprano. La estrategia preventiva consiste por tanto en un diagnóstico precoz y adecuado tratamiento.

Si bien el glaucoma congénito, primario o secundario, dadas las alteraciones a veces bastante evidentes que causa en el ojo del niño inmaduro es más fácilmente diagnosticado y mejor conocido por su mayor incidencia, en el caso del glaucoma infanto-juvenil existen muy pocas series estudiadas y con escaso número de pacientes. La información al respecto es escasa, y habitualmente no queda más recurso que aplicar los conocimientos adquiridos en el estudio del paciente adulto, extrapolándolos a pesar de no disponer de conocimiento suficiente acerca de su epidemiología, etiopatogenia, terapéutica más apropiada y demás características.

La incertidumbre aumenta frente al niño con hipertensión intraocular, dada la corta evidencia de la que se dispone. Según lo que sabemos que sucede en el adulto, la presión intraocular elevada es uno de los factores de riesgo mayor para el desarrollo del glaucoma, con la peculiaridad de ser el único sobre el que podemos actuar. Se sabe igualmente que el tratamiento hipotensor ocular es capaz de disminuir a la mitad la incidencia de desarrollo de glaucoma en esta población, con la sospecha de que esta proporción podrá ser mayor en grupos con mayor predisposición al desarrollo de glaucoma.

Tener un mayor conocimiento sobre la hipertensión ocular infantil, puede resultar relevante, ya que dada la edad de inicio, el posible daño sobre el nervio óptico puede ser precoz, muy prolongado en el tiempo y con desarrollo de déficits funcionales desde edades a veces tempranas y en ojos inmaduros en pleno desarrollo. Esto cobra especial relevancia dados los hallazgos descritos poblacionales en nuestro medio, que

encuentran una alta prevalencia de HTO infantil. Afecta así a una porción considerable de la población, pero sin que dispongamos de conocimiento sobre la trascendencia clínica que esto pueda tener. Su mejor conocimiento podrá ayudar a la detección precoz de la hipertensión ocular en la infancia, y a realizar un correcto manejo terapéutico que ayude a prevenir los daños y déficits funcionales que pueda ocasionar.

### **Estado actual del tema:**

Un dilema común en los diagnósticos de glaucoma juvenil en la práctica clínica, es la presentación de un paciente joven, con una miopía moderada o alta, con papilas oblicuas y una excavación de apariencia glaucomatosa, asociados a defectos de campo y una presión intraocular normal o en el límite superior de la normalidad.

El profesional implicado se enfrenta a una difícil decisión; iniciar un tratamiento o hacer un cuidadoso seguimiento para determinar si la enfermedad está realmente avanzando. Incluso si esta progresa, es difícil determinar si este progreso se debe a la miopía o al glaucoma y la distinción de estas dos causas es a menudo imposible de resolver.

Este dilema preocupa desde hace mucho tiempo y no se han establecido criterios claros de diagnóstico y un protocolo de tratamiento razonable. Tanto es así, que ya en 1978 los Dres. Benjumeda y Esteban en 1978 <sup>(70)</sup>, realizan un estudio en la misma unidad de glaucoma en la que nosotros hemos realizado nuestro trabajo, encontrando una incidencia de Glaucoma infantil (entre los 5 y 14 años) acumulado en la consulta de glaucoma, de un 3,8 %, aunque refieren carecer de datos en cuanto a la prevalencia de glaucoma infantil en una población no seleccionada y ya en el año 2000 en su libro “Glaucomatología” <sup>(71)</sup> especifica que tiene acumulados en la consulta de glaucoma un 5,6 % de pacientes con edades de 5 a 14 años y un 10,78 % de glaucoma juvenil (entre 15 y 30 años)

Mientras que las cifras de glaucoma infanto-juvenil controlados en la consulta de glaucoma iban creciendo, las cifras de jóvenes ciegos por glaucoma iban disminuyendo según los datos de la ONCE:

Década de 1970 - jóvenes 46 - adultos 152.

Década de 1990 - “ 33 - “ 1485.

Lógicamente los adultos ciegos por glaucoma aumentan exponencialmente debido al incremento de la longevidad y al mayor control oftalmológico.

Los beneficios de un control de tensión ocular temprano son incuestionables, pero esta convicción nos lleva a plantearnos muchas preguntas:

¿Debemos tomar la presión ocular a todos los niños?

¿A qué edad?

¿Cómo debemos hacerlo?

Tenemos pruebas científicas de que el diagnóstico precoz y el control de la tensión ocular mejora el pronóstico en la evolución del glaucoma <sup>(72)</sup>. Sabemos que un 3'8% de los niños de nuestro entorno presentan valores de P.I.O. superiores a lo normal en algunas épocas de su desarrollo y sin embargo en muchos casos no presentan daños glaucomatosos frente a otros que si desarrollan lesiones desde edades tempranas.

Por otra parte medir con fiabilidad la presión ocular en niños no es fácil, depende mucho de la habilidad del oftalmólogo, pero sobre todo de la capacidad de colaboración del niño. Por tanto ¿A qué niños debemos tomar la PIO y a qué edad?

Hay que decidir también decidir que parámetros se deben valorar y con qué métodos, para establecer la necesidad de tratamiento.

Si decidimos que el riesgo de sufrir un daño glaucomatoso es alto y debemos poner tratamiento, ¿cuál será el más adecuado?, ¿Cómo evaluar la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad?

Puesto que los estudios sobre la hipertensión ocular en niños son escasos, debido a la dificultad, falta de hábito clínico de esta

exploración y a la escasez de casos, nos proponemos mediante el estudio de los casos de hipertensión Ocular infantil acumulados en la Sección de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen Macarena a lo largo de los últimos quince años, estudiar sus características personales, antecedentes familiares y patológicos, su respuesta al tratamiento y sobre todo su evolución a largo plazo.

Partimos de la convicción de que un mejor control en la infancia va a mejorar el pronóstico funcional de estos ojos. Para ello es necesario seguir acumulando datos que nos permitan tomar decisiones con mejor criterio, muy especialmente en esta enfermedad que por ser poco frecuente y darse en niños es todavía poco conocida.

Hoy día disponemos de medios técnicos que nos permiten la exploración de la PIO en el niño y los posibles daños glaucomatosos a partir de los 4 años con bastante fiabilidad, mediante tonómetros que no requieren mucha colaboración por parte del niño, y así mismo se puede explorar la biomecánica corneal, parámetros como la paquimetría, topografía, morfología de la cámara anterior, de la retina y la papila óptica sin molestar excesivamente al niño y por tanto obteniendo datos muy fiables con poco esfuerzo.

Nos proponemos aprovechar la larga experiencia acumulada en esta sección de glaucoma en niños para establecer grupos de riesgo respecto a la hipertensión ocular y el glaucoma juvenil, pues la casuística publicada es muy escasa.

Consideramos de especial interés su seguimiento a largo plazo, ya que el hábito de tomar la presión ocular a niños en la práctica clínica diaria es muy reciente por la excesiva dificultad que suponía esta exploración y además no es fácil conseguir que el seguimiento de estos pacientes se mantenga a lo largo de los años dentro de la misma consulta con los mismos criterios clínicos y con hábitos exploratorios similares. Ésta representa una buena oportunidad.

Creemos que los resultados más interesantes que podemos obtener en este trabajo vendrán dados por el seguimiento continuo a largo plazo de estos pacientes y de su evolución a largo plazo tanto de parámetros estructurales y funcionales, como de respuestas al tratamiento.

## **Objetivos:**

### **1.- Objetivos generales:**

Los objetivos de este trabajo son valorar los hallazgos estructurales y funcionales más frecuentes en los pacientes con hipertensión ocular infantil y juveniles; conocer la frecuencia de antecedentes patológicos y antecedentes familiares en los pacientes estudiados, y su posible influencia en el desarrollo de la hipertensión ocular y el glaucoma.

Detección precoz de hipertensión ocular en la infancia para la prevención de los daños producidos por ésta en la población adulta.

### **2.- Objetivos específicos:**

- 1- Edad de diagnóstico de la hipertensión ocular infantil en nuestro medio.
- 2- Antecedentes patológicos en el grupo de pacientes estudiados con HTO.
- 3- Antecedentes familiares de patología ocular en niños con HTO.
- 4- Características estructurales de polo anterior (cámara anterior y cornea) mediante OCT y paquimetría ultrasónica.
- 5- Estudio de la refracción ocular en niños con HTO.
- 6- Causas más frecuentes de sospecha diagnóstica en la HTO infantil.
- 7- Tratamientos empleados en niños con HTO en nuestro medio.
- 8- Evaluación de la presión ocular a largo plazo en la HTO.
- 9- Respuesta a tratamientos tópicos en la HTO infanto-juvenil. Eficacia y seguridad de los mismos.
- 10- Características estructurales de la papila óptica y la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes diagnosticados de H.T.O., mediante oftalmoscopia y O.C.T.
- 11- Evaluación de las alteraciones campimétricas en niños con HTO.



## **MATERIAL Y MÉTODO**



## **1.- Diseño del estudio:**

Estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de hipertensión ocular antes de los 18 años, en la Unidad de Oftalmología Pediátrica del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen Macarena desde el año 2000 al presente 2015.

Elaboración de una base de datos en sistema Excel, con las características estructurales y funcionales de los pacientes incluidos en este grupo y su evolución en un periodo mínimo de cinco años, incluyendo datos de edad y antecedentes patológicos personales y familiares.

Análisis clínico y epidemiológico de los datos obtenidos mediante revisión de historias clínicas y las pruebas complementarias descritas.

## **2.- Ámbito del estudio:**

La muestra del estudio procede del área hospitalaria de dicho hospital, que actúa como hospital de referencia provincial sobre distritos de la ciudad de Sevilla, el Aljarafe y el norte de la provincia, con una población atendida de 657.759 habitantes. De estos, según las pirámides poblacionales se estima que existen unos 116.000 habitantes en edad pediátrica.

Hemos examinado las historias clínicas de pacientes que desde el año 2000 hasta el 2015 han sido estudiados en la secciones de Oftalmología Pediátrica y de Glaucoma del Hospital Universitario Virgen Macarena, en Sevilla, diagnosticados de hipertensión ocular infantil o glaucoma infanto-juvenil. Hemos considerado pacientes entre los 3 y los 18 años de edad que al menos en dos ocasiones se les haya detectado una PIO superior a 18 mmHg.

### **3.- Criterios de inclusión.**

Han sido incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de hipertensión ocular o glaucoma infanto-juvenil primario diagnosticado en edad pediátrica, es decir, entre los 3 años y hasta los 18 años de edad, con un tiempo mínimo de seguimiento en consulta de al menos 5 años.

### **4.- Criterios de exclusión:**

Han sido excluidos aquellos niños con HTO infantil menores de tres años considerados como glaucomas congénitos.

Niños con HTO infantil considerados como glaucomas secundarios a otras enfermedades oculares.

Pacientes con HTO infantil con claro diagnósticos de glaucoma que has sido tratados mediante cirugía.

Niños con HTO infantil de los que los datos registrados en la historia clínica han sido considerados insuficientes.

### **5.- Fuentes de información y recogida de datos:**

Los casos han sido seleccionados mediante la búsqueda activa diaria en las consultas externas de dicho servicio. Posteriormente se comprobó la cumplimentación de los criterios de inclusión en el estudio.

Seguidamente se ha hecho una revisión exhaustiva de sus historias clínicas para la recogida de datos atendiendo a la información registrada en las mismas en sus diferentes apartados:

Anamnesis: Atendiendo a los datos demográficos (sexo, edad de diagnóstico), motivo de consulta inicial, antecedentes familiares oftalmológicos con énfasis en aquellos relacionados con el glaucoma, antecedentes patológicos del paciente tanto sistémicos como

oftalmológicos y los tratamientos asociados que puedan relacionarse con la HTO.

- Exploración clínica con especial atención a la presión intraocular tanto en la primera consulta, en el momento de inicio del tratamiento hipotensor tópico, así como los valores recogidos en las sucesivas revisiones en consulta relacionándolos con el tipo de tratamiento o con la ausencia del mismo en caso de su retirada por buen control. Igualmente a la agudeza visual y la refracción valoradas en el momento del diagnóstico, y a la variación de éstas en el tiempo en aquellos casos en los que ha existido variación de la misma y ha sido recogida:
  - Refracción: Hemos considerado los siguientes criterios para la definición del estado refractivo: Emétrope entre  $\pm 0'5$ , miope por debajo de  $- 0'5$  dioptrías, e hipermétrope por encima de  $+ 0'5$  dioptrías.
    - PIO: Determinada mediante tonometría de aplanación...
    - Fondo de ojo, descripción de la papila.
- Datos biométricos:
  - Paquimetría corneal mediante ultrasonografía u OCT.
  - Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, excavación papilar y ejes longitudinales de la excavación, horizontal y vertical, medida mediante OCT.
- Pruebas funcionales:
  - Valoración del campo visual por campimetría.

## **6.- Método analítico:**

Los datos fueron analizados con el programa estadístico Stata 11. En el estudio estadístico y la comparación de variables hemos empleado la Chi cuadrado de Pearson y el límite de confianza OR de Conrfield del 95%, considerando la relación estadísticamente significativa para un valor  $< 0'05$ .

## **5.- Recomendaciones éticas:**

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica y Edimburgo (2000) y en la actual Legislación Española en materia de estudios observacionales.

El proyecto fue sometido a aprobación por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital.

## **RESULTADOS**





## **1.- Descripción de la muestra:**

Hemos examinado las historias clínicas de pacientes que desde el año 2000 hasta el presente 2015 han sido estudiados en la secciones de Oftalmología Pediátrica y de Glaucoma del Hospital Universitario Virgen Macarena, de Sevilla, diagnosticados de hipertensión ocular infantil (HTO) o glaucoma infantil o juvenil.

Hemos considerado pacientes entre los 3 y los 18 años de edad que al menos en dos ocasiones se les haya detectado una PIO superior a 18 mmHg, encontrando 52 pacientes que cumplían estos criterios; no obstante de este total no en todos los casos pudimos recabar unos datos completos de la historia clínica. Un caso fue excluido por presentar un periodo de seguimiento menor al requerido en los criterios de inclusión. Otras pérdidas han sido motivadas por la transición, y en consecuencia el solapamiento, que se ha producido durante estos años entre los documentos con soporte físico en papel, y aquellos con soporte digital. Este trasvase ha ocasionado que en algunos casos se hayan producido pérdidas de datos, quedándonos sin una información lo suficientemente completa como para poder obtener conclusiones fiables. Ha quedado así un grupo de 42 pacientes que cumplen todos los requisitos de inclusión.

El presente estudio ha obtenido los datos para su análisis únicamente de aquellos recogidos en las historias clínicas revisadas; estos son habitualmente completos y detallados, pero en ocasiones se presentan exploraciones cuya descripción resulta poco completa para los requerimientos del estudio, e incluso con datos omisos. Por este motivo en el análisis de las diferentes variables sobre las que incidiremos, el número de muestra podrá diferir del número total y hará referencia a aquellos que hayan podido ser recabados.

**Tabla 1. Distribución por sexos de la muestra.**

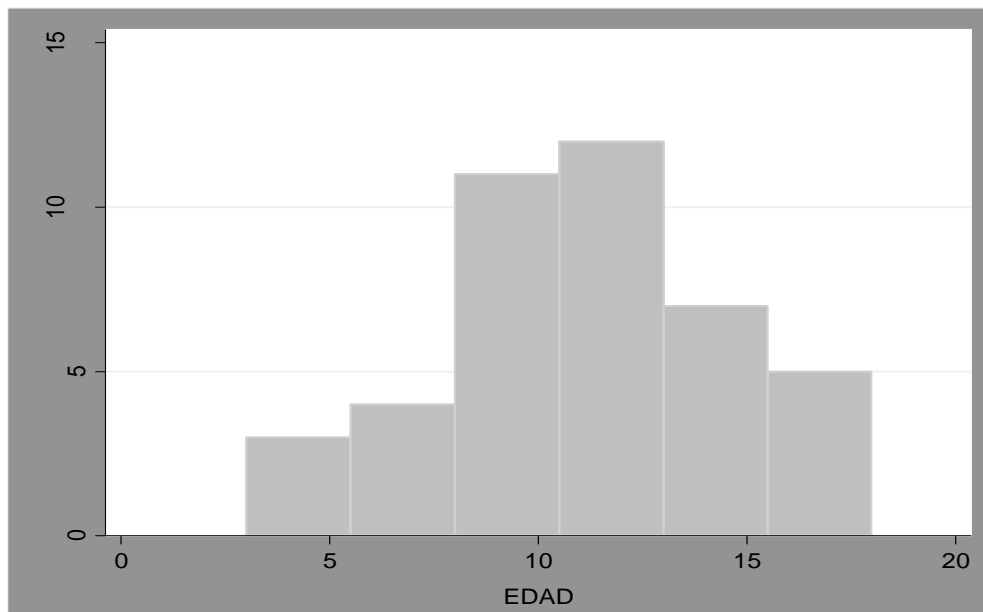
Distribución por sexos.	Nº de muestra	Porcentaje del total.
Mujeres.	21	50 %
Varones.	21	50 %

Estos resultados muestran una población totalmente homogénea en su distribución por sexos.

**Tabla 2. Edad en años en el momento del diagnóstico.**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
Edad de diagnóstico (años)	42	10'92	± 3,77	3	18

**Gráfico 1. Distribución según la edad en años al diagnóstico.**



Con una edad media de diagnóstico de 10'92 años, las edades más extremas presentan menor número de casos. Tenemos 5 casos próximos al límite superior (18 años), concentrándose la mayor incidencia en las edades intermedias del intervalo, entre los 10 y los 14 años de edad con 22 casos (47%), siendo la moda los 12 años, aunque la incidencia en niños entre los 3 y los 9 años es también proporcionalmente alta, 16 casos que es el 34% de la muestra.

## **2.- Antecedentes familiares:**

Entre estos destaca de forma notable la presencia de glaucoma tanto entre los familiares de primer grado, los padres, como en los de segundo grado, abuelos y en menor medida hermanos encontrando tres casos de agrupación familiar con dos hermanos incluidos en el estudio. También se encuentran referencias a parientes de tercer grado, hermanos de los padres o en un caso la bisabuela. Suponen un total de 21 pacientes, es decir un 50 % del total. De estos, en ciertas historias aparece reflejada que la vía de transmisión familiar es paterna en 5 casos, y materna en 11 casos; destacando esta segunda vía de transmisión, pero se requeriría un estudio más detallado y mayor número de datos para poder extraer conclusiones.

En segundo lugar se encuentran aquellos con ausencia de antecedentes familiares de patología oftalmológica, siendo 11 pacientes, un 26'19% de la muestra.

En 9 casos, el 21'42 %, aparece mencionada la presencia de miopía en los familiares de primer y segundo grado.

Además de los mencionados, aparecen de forma aislada una referencia a baja visión, y otra a enfermedades autoinmunes presentando la madre artritis reumatoide y la tía una poliartritis en estudio.

## **3.- Antecedentes personales:**

En 10 casos existe ausencia de antecedentes patológicos. En el resto están descritos antecedentes personales, siendo frecuente la asociación de al menos dos de ellos en cada sujeto.

Destacan de forma notable los defectos de refracción (tabla 3) que están registrados en 62 ojos, es decir, el 83'77% de aquellos en los que se encuentra descrita la refracción. Dentro de estos, la miopía se muestra como el principal. Igualmente es la miopía el antecedente patológico más prevalente en este grupo de forma global, con 41 ojos afectados.

Relacionados con enfermedades alérgicas encontramos: Asma bronquial en 6 casos. Rino-conjuntivitis alérgica en 5. Alergia a ácaros,

a gramíneas, atopia. En varios casos de forma solapada. Destaca en este grupo la instauración de tratamiento con corticoides bien tópico o local, bien de forma sistémica en 10 pacientes, lo que supone que un 23'81%.

La cefalea se presenta como antecedente 5 pacientes.

En 2 casos se hace referencia a una meningitis en la infancia.

Consta un caso con Sd. Axenfeld que resultó excluido del estudio por ser considerado un glaucoma secundario.

**Tabla 3. Defectos de refracción.**

Refracción	Casos (ojos)	Porcentaje del total
Emétropes	12	16,21%
Hipermétropes	21	28,37%
Miopes	41	55,40%
Total	74	100%

#### **4.- Presión intraocular:**

El estudio de los valores PIO en la evolución del paciente y su control en relación con el tratamiento aplicado, ha sido uno de los puntos sobre los que hemos incidido de forma prioritaria para su mejor descripción y conocimiento, así como para la adecuada caracterización de la evolución de estos pacientes, así como de la respuesta al tratamiento, en busca del más apropiado.

Hemos recogido los datos referentes a:

- PIO de inicio del tratamiento.
- Variación de la PIO (reducción) tras la instauración del tratamiento y según el grupo farmacológico empleado.
- PIO durante el seguimiento del paciente: Control evolutivo de la PIO.
- Curva de PIO.

#### 4.1- PIO inicial frente a PIO en respuesta al tratamiento.

**Presión intraocular (PIO) inicial:** Recogidos 42 pacientes, con un total de 84 ojos, hemos registrado la PIO con la que se tomó la decisión de iniciar tratamiento hipotensor ocular (tabla 4). El promedio de PIO para el ojo derecho fue de 22 mmHg, con una DS: 4'4. La del ojo izquierdo presenta un promedio 21'7 mmHg con DS: 3'34. Al relacionar la PIO de inicio del OD con el OI se encuentra una p: 0'009, es por lo tanto una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 4. PIO en el momento de decisión de inicio del tratamiento.**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
PIO inicial (mmHg).	82	21,84	± 3,90	12	37

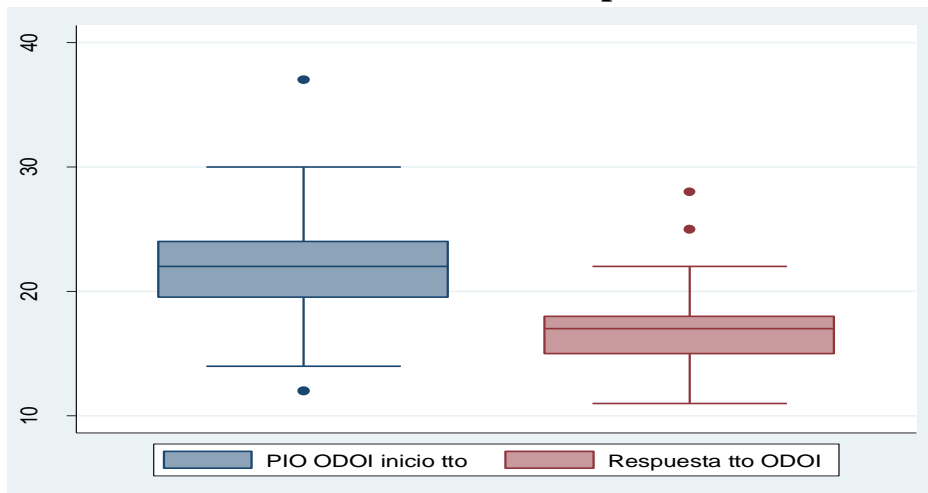
**PIO en respuesta al tratamiento:** Posteriormente hemos recogido la PIO medida tras el inicio el tratamiento, con la intención de cuantificar el grado de respuesta al mismo (Tabla 6). En cuanto al estudio de ambos ojo por separado, encontramos en el OD: media: 17'12 mmHg, DS: 2'47 y en el OI PIO media 17'24 mmHg con DS: 2'88. Al relacionar la respuesta tensional del OD con la del OI se encontró una P: 0,00 siendo por lo tanto estadísticamente significativa.

**Tabla 5. PIO tras el inicio de tratamiento médico hipotensor.**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
PIO postratamiento (mmHg)	84	17,21	± 2,68	11	28

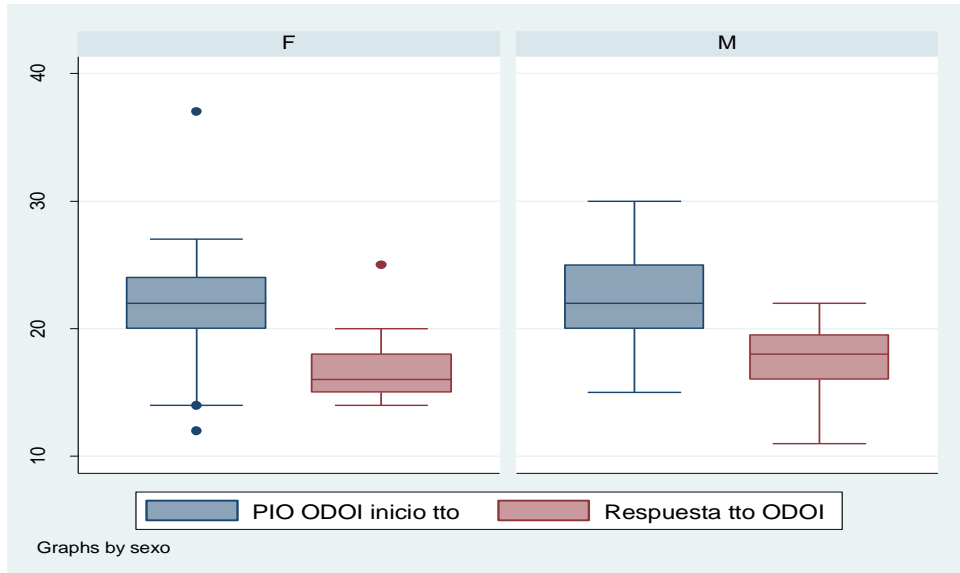
Realizado el estudio comparativo entre los valores de PIO iniciales frente a la PIO en respuesta al tratamiento, obtenemos el siguiente gráfico:

**Gráfico 1. Evolución de la PIO en respuesta al tratamiento.**



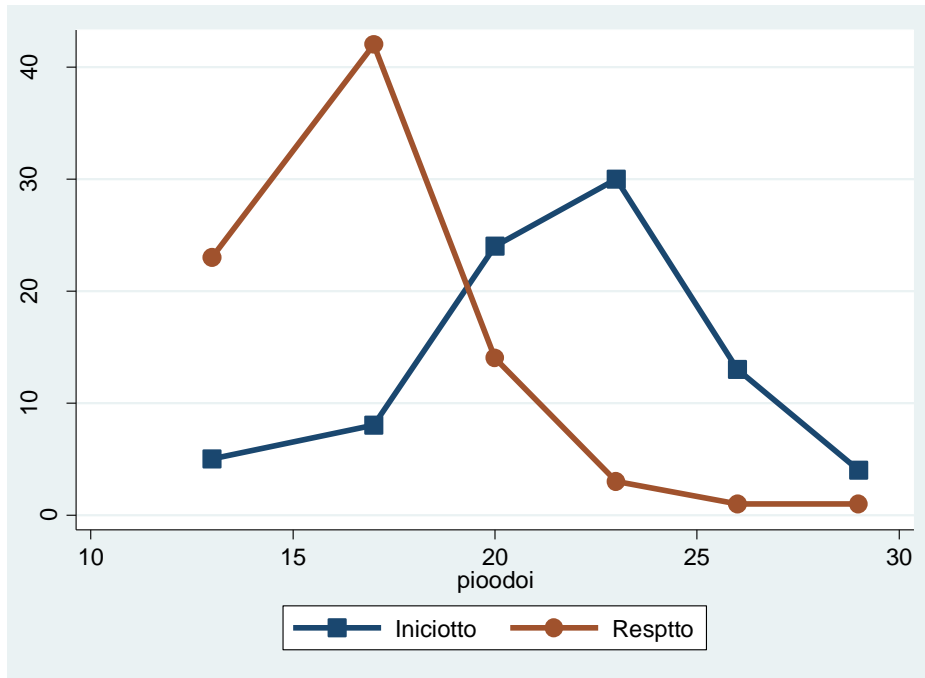
Apreciamos en el gráfico 1 como la PIO al inicio se presenta distribuida de manera uniforme y simétrica a diferencia de la PIO en respuesta al tratamiento. En este segundo escenario, la dispersión y el rango de variación son menores, se rompe la simetría expresada previamente.

**Gráfico 2. PIO inicial / PIO en respuesta al tratamiento según el sexo.**



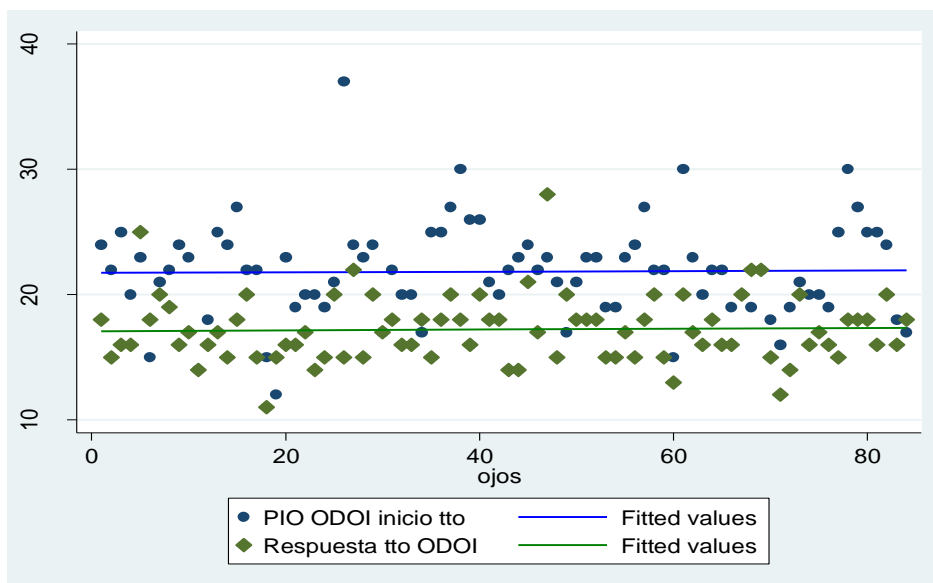
Al analizar la relación entre la PIO inicial del OD y del OI según sexo no se encontró diferencia estadísticamente significativa, siendo la  $p: 0'8$  y  $0'9$  respectivamente. En cuanto a la PIO en respuesta al tratamiento tampoco se encontraron diferencias significativas según sexo, siendo la  $p: 0'4$  para el OD y  $p: 0'4$  para el OI.

**Gráfico 3. Distribución de las mediciones PIO en ambos ojos, antes y después del tratamiento.**



En este gráfico, podemos apreciar la distribución de los valores de PIO previo al inicio del tratamiento, y en respuesta al mismo. Se aprecia como el pico de mayor frecuencia se desplaza hacia la izquierda y se hace más agudo, fruto de la reducción de la PIO y de la concentración de casos en estos valores en torno a los  $17'21 \text{ mmHg} \pm 2'68$ , como se expresó en la tabla 5.

**Gráfico 4.**



La cuantificación de la reducción de la PIO tras el inicio del tratamiento, queda expresada en la siguiente tabla 6, tanto en valores absolutos como en porcentaje de variación.

**Tabla 6. Variación de la PIO tras el inicio del tratamiento**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
<b>PIO inicial</b> (mmHg).	82	21,84	± 3,90	12	37
<b>PIO postratamiento</b> (mmHg)	82	17,21	± 2,68	11	28
Variación PIO en <b>valores absolutos.</b>	82	4,63	±4,13	-5	22
<b>Porcentaje de variación</b> PIO	82	19,34	± 15,96	-25 %	59,45 %

**4.2- Curva PIO:** Diez de los pacientes fueron evaluados mediante la realización de la curva diurna con la medición de la PIO cada 2 horas, habiendo sido realizada en un caso la curva de 24 horas. Hemos registrado los valores mayor y menor obtenido en las diferentes mediciones, como datos de referencia, obteniendo una PIO media total de 17'78 mmHg, que puede ser considerada fuera de la normalidad para este grupo.

**Tabla 15.**

Variable	PIO mínima absoluta	PIO mínima media	PIO máxima absoluta	PIO máxima media	PIO media	Amplitud variación media
Valor (mmHg)	10	14,66	28	20,91	17,78	6,25

**4.3- Tratamientos empleados al inicio:** Los  $\beta$ -bloqueantes empleados fueron el timolol de forma predominante y en 4 casos el carteolol. En cuanto a las prostaglandinas predominó el uso de xalatan en 9 casos, seguido del travatan en 3 y el Saflutan en un solo caso.

**Tabla 7.**

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje del total (%)
B- bloqueantes	24	61'5
Prostaglandinas	13	33'3
PG + timolol	1	2'56
Pilocarpina	1	2'56



**4.4- Variación de la PIO según el grupo farmacológico empleado:** Posteriormente ha sido analizado el grado de respuesta en función del tratamiento empleado, tanto en valor absoluto como en porcentaje de reducción en el grupo tratado con  $\beta$ -bloqueantes, y en el tratado con prostaglandinas.

***Grupo tratado con  $\beta$ -bloqueantes:***

PIO inicio: 21'75 mmHg. DS:  $\pm 4'14$   $\rightarrow$  PIO tras inicio de tratamiento: 17'4 mmHg. DS:  $\pm 2'2$ .

***Grupo tratado con prostaglandinas:***

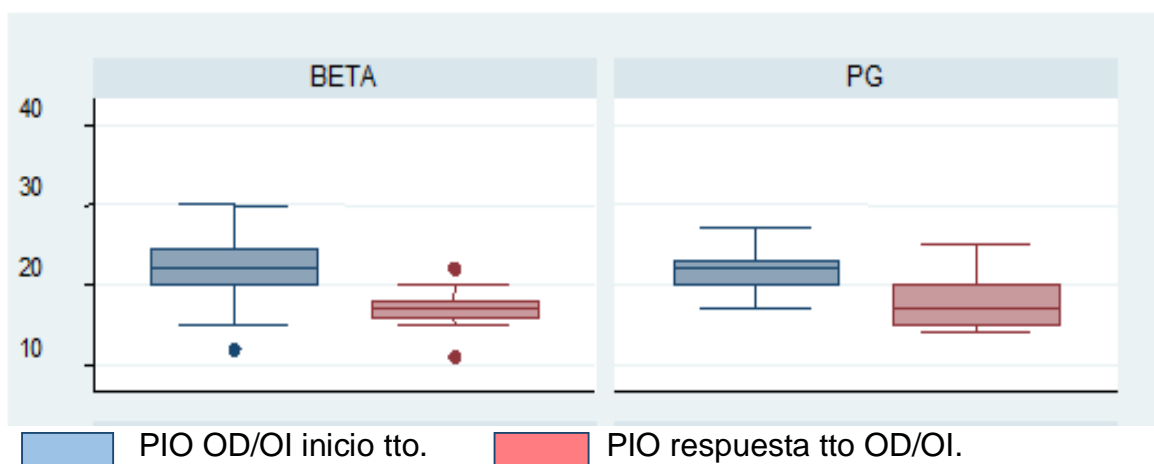
PG: PIO inicio: 21'84 mmHg DS:  $\pm 2'73$   $\rightarrow$  PIO tras inicio de tratamiento: 17'77 mmHg. DS:  $\pm 3'11$ .

**Tabla 8.**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
Variación de PIO con valores absolutos (mmHg) si el tratamiento fue $\beta$ -BLOQUEANTES	24	4,7	$\pm 3,85$	-3	12
Variación en % de PIO si el tratamiento fue $\beta$ -BLOQUEANTES	24	19,25	$\pm 16,85$	-25	40
Variación de PIO con valores absolutos (mmHg) si el tratamiento fue PROSTAGLADINA	13	4,07	$\pm 3,54$	-2	10
Variación en % de PIO si el tratamiento fue PROSTAGLADINA	13	17,9	$\pm 15,14$	-8'7	40

Se observa una mayor variación de la PIO al emplear un  $\beta$ -bloqueantes que con una prostaglandina, lo queda mejor reflejado en el gráfico 5.

**Gráfico 5.**



#### 4.5- Seguimiento clínico del paciente.

**Periodo de seguimiento:** Durante el periodo de seguimiento de cada paciente en consultas, se aprecia una especial atención a la evolución de los valores de la PIO, parámetro fundamental para la evaluación de dichos pacientes y de su adecuada respuesta al tratamiento hipotensor ocular.

**Tabla 9. Tiempo de seguimiento clínico en consulta, en años.**

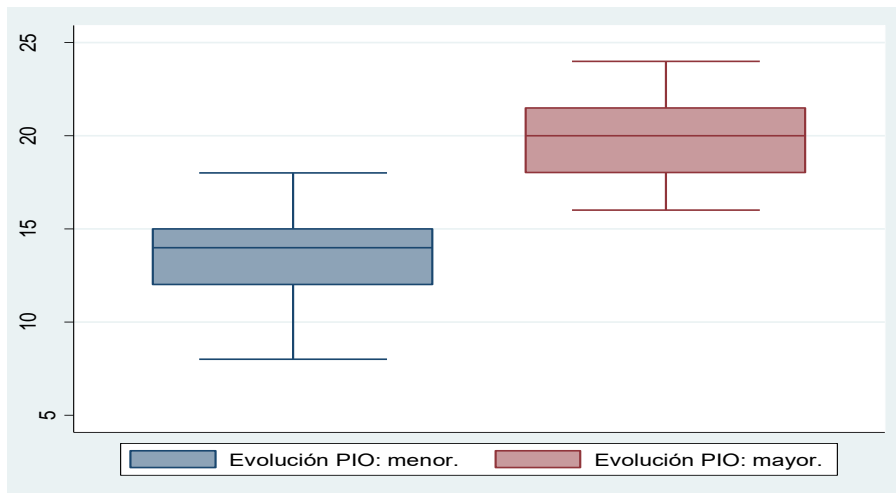
Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
Tiempo de seguimiento (años)	42	11'58	± 4,99	5	25

La muestra presenta en general un seguimiento prolongado con una media de 11'58 años, con un rango de 5 a 25 años. La mayoría de ellos se encuentran entre 6 y 15 años, En dos casos este periodo ha sido superior a los 20 años.

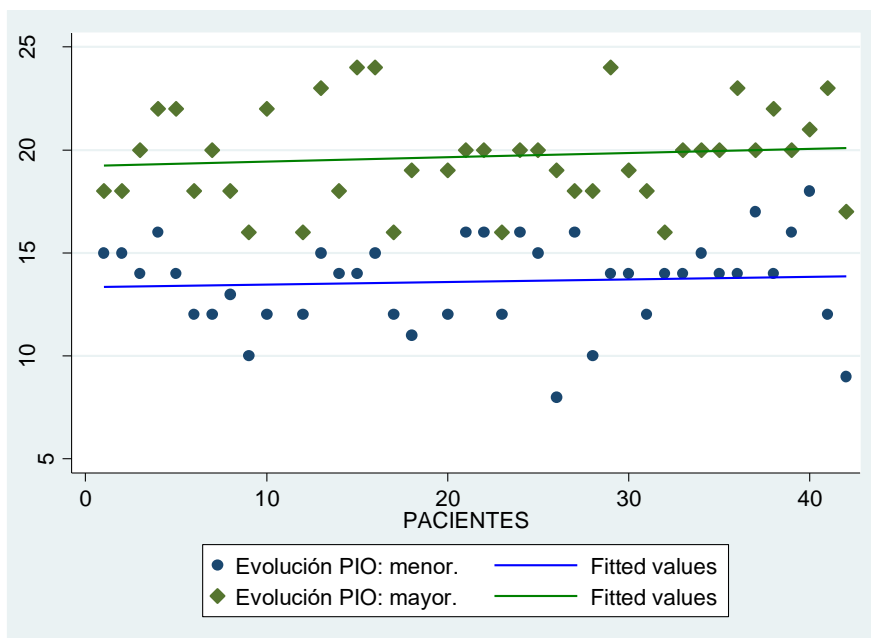
**PIO durante el seguimiento:** Recogidos los datos de PIO durante el seguimiento de los pacientes en las sucesivas consultas, hemos analizado por separado los valores máximo y mínimo encontrado en la historia de cada paciente en ese periodo (Gráfico 6).

En cuanto al valor PIO mínima encontrada a lo largo del seguimiento la media fue de 13'6 mmHG DS: 2'19, con intervalo entre 8 y 18 mmHg. En la PIO máxima el promedio fue de 19'7 mmHg, DS: 2'33, en un intervalo de 16 a 24 mmHg.

**Gráfico 6.**



**Gráfico 6.1.**



Por otra parte, establecida la normalidad de la PIO en la edad pediátrica por debajo de los 17 mmHg, hemos querido conocer el porcentaje de pacientes en los que se ha conseguido mantener la PIO por debajo de este límite en su curso evolutivo.

**Tabla 10. Estratificación de los pacientes en función el grado de control de la PIO:**

PIO evolutiva	Nº de muestra	% del total
PIO menor de 17 mmHg	6	15
PIO mayor de 18 mmHg	34	85
Total	40	100

**4.6- Casos que necesitaron dos o más hipotensores:** Como consecuencia de la respuesta desigual de los diferentes pacientes frente al tratamiento antes expuesto encontramos 25 casos, (66'66 %), que en algún momento del periodo de control necesitaron tratamiento combinado con dos o más sustancias hipotensoras para alcanzar una PIO normal. De estos, en tres casos se tuvo que recurrir a la asociación de tres sustancias, pero la asociación utilizada en más casos fue la de  $\beta$ -bloqueantes con prostaglandinas. En cuatro casos se recurrió a la asociación de  $\beta$ -bloqueantes con inhibidores de la anhidrasa carbónica, y en dos encontramos la utilización de la asociación de  $\beta$ -bloqueantes con Brimonidina.

**4.7- Retirada del tratamiento:** Encontramos como hallazgo destacable, que en un número importante de la muestra se ha realizado la retirada del tratamiento, y que en la mayoría de los casos esta retirada fue definitiva dada la constatación de la normalización de la PIO, siendo en cuatro casos (10'3%) dados de alta hasta el momento. La descripción de las circunstancias de este hecho significativo quedan reflejadas en las siguientes tablas 11, 12, 13 y 14.

**Tabla 11.**

Retirada del tratamiento.	Nº de muestra	Porcentaje del total (%)
Sí	16	45,95 %
No	20	54,05 %
Total	36	100 %

**Tabla 12.**

PIO tras retirada del tratamiento.	Media	DS	Mínima	Máxima
PIO OD (mmHg)	14,31	± 2,49	10	18
PIO OI (mmHg)	14,81	± 1,97	11	18

**Tabla 13.**

Evolución de quienes se retira del tratamiento.	Nº de muestra	Porcentaje del total (%)
PIO < 17 mmHg	14	87,50
PIO > 18 mmHg	2	12,50

**Tabla 14.**

	Media	DS	Mínima	Máxima
<b>Edad de retirada del tratamiento (años).</b>	19,81	± 6,43	11	33
<b>Tiempo de tratamiento (años).</b>	4,58	± 5,57	1	19

### **5.- Valoración de la excavación de la cabeza del nervio óptico mediante oftalmoscopia:**

Dada la dificultad para realizar la oftalmoscopia retiniana y la importante subjetividad a que se encuentra sujeta, no es considerada en este grupo como apropiada para la valoración evolutiva del paciente, aunque se ha mostrado muy útil para establecer una primera sospecha o síntoma de alarma, tanto es así que ha sido encontrada una excavación patológica o asimétrica de la cabeza del nervio en un 78% de los casos descritos (tabla 16).

**Tabla 16.**

Excavación papila oftálmica	Frecuencia	Porcentaje del total
Normal	9	21,95 %
Excavación patológica.	21	51,22 %
Excavación asimétrica.	11	26,83 %
Total	41	100 %

### **6.- Paquimetría: Medición del espesor central de la córnea.**

**Tabla 17.**

Variable	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
<b>Paquimetría OD (µm)</b>	37	561,36	± 41,499	450	660
<b>Paquimetría OI (µm)</b>	37	562,00	± 40,940	439	660
<b>Paquimetría OD/OI</b>	74	561'68	±41'219		

Al relacionar la paquimetría de OD con la de OI, ésta no mostró diferencia estadísticamente significativa con un p valor de 0.12.

**7.- OCT:** El estudio retiniano del paciente con HTO o glaucoma mediante OCT, se centra en el espesor de la CFNR y la excavación de la cabeza del nervio óptico. La primera tabla (tabla 18), muestra la descripción cualitativa de la CFNR referida en las historias clínicas. En las siguientes (tablas 19 y 20), se presentan los resultados del estudio cuantitativo de las características de la CFNR y la cabeza del nervio óptico.

**Tabla 18.**

Capa de Fibras Nerviosas de la Retina.	Nº de muestra	Porcentaje del total
Grosor normal.	23	63,89 %
Defecto del grosor.	13	36,11 %
Total.	36	100 %

**Tabla 19.**

<i>OJO DERECHO</i>	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
Espesor de la CFNR ( $\mu\text{m}$ ).	23	96,27	$\pm 11,15$	65	111
Papila: Índice área C/D.	25	0,32	$\pm 0,14$	0,12	0,62
Papila: Índice horizontal C/D.	20	0,55	$\pm 0,11$	0,33	0,75
Papila: Índice vertical C/D.	23	0,53	$\pm 0,12$	0,29	0,73

**Tabla 20.**

<i>OJO IZQUIERDO</i>	Nº de muestra	Media	DS	Mínima	Máxima
Espesor de la CFNR ( $\mu\text{m}$ ).	23	95,21	$\pm 11,17$	70	112
Papila: Índice área C/D.	25	0,32	$\pm 0,14$	0,11	0'67
Papila: Índice horizontal C/D.	20	0,56	$\pm 0,11$	0,33	0,75
Papila: Índice vertical C/D.	23	0,53	$\pm 0,11$	0'30	0'74

**8.- Campos visuales:** El gold standar de la valoración funcional en el paciente con HTO y glaucoma es el estudio de los campos visuales mediante campimetría. A pesar de la dificultad para realizar dicha prueba en el paciente pediátrico, se han podido recabar los siguientes resultados expresados en la tabla 21.

**Tabla 21.**

<b>Campimetría:</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje del total</b>
Normal	11	31.43 %
Dudoso	3	8.57 %
Alterado	20	57.14 %
Total	34	100 %





## **DISCUSIÓN**



Dado que es una enfermedad poco frecuente, su estudio epidemiológico resulta dificultoso. Se estima que un especialista en oftalmología en un centro no especializado atenderá un nuevo caso de glaucoma infantil primario aproximadamente cada 5 años. Como resultado de esta relativa baja incidencia, se considera que en ocasiones se encuentra infradiagnosticada o tratado de forma subóptima, lo que puede facilitar que se produzca daño corneal o retiniano irreversibles <sup>(17, 18)</sup>. No obstante el estudio realizado por Montero de Espinosa et al, encuentra que hasta un 3,8 % de los sujetos en edad pediátrica pueden presentar HTO <sup>(6)</sup> nos lleva a suponer que en esta área hospitalaria, con un cálculo estimado de 116.000 niños, habrá unos 4.400 niños con HTO en alguna fase de su infancia que no ha sido controlada.

No hemos encontrado publicaciones que estudien la evolución de casos con HTO infantil a largo plazo, y resultan escasos los que tratan la evolución de niños con glaucoma congénito o infanto-juvenil.

### **1.- Descripción de la muestra:**

En dichas circunstancias, se pudieron recabar 52 pacientes, lo que nos lleva a constatar que la detección de niños con HTO o glaucoma infantil es muy escasa comparada con la prevalencia de niños con HTO detectada en poblaciones no seleccionadas en nuestro medio.

El grupo definitivo, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, queda con 42 sujetos para el estudio y análisis.

El grupo se caracteriza por presentar total paridad en cuanto a la distribución por sexos estando distribuidos al 50%. La edad de diagnóstico se distribuye entre los 3 y los 18 años, con una media de 10'92 años  $\pm$  4,092, siendo la moda los 12 años, quedando agrupados en las edades intermedias en su mayoría.

## **2.- Antecedentes familiares:**

Encontramos que en todas las historias clínicas existen referencias a dichos antecedentes, a veces de forma poco concreta pero más habitualmente de forma detallada con lo que hemos podido recopilar una información que pensamos puede ser de interés.

De las 43 historias clínicas recogidas, en doce consta la ausencia de antecedentes familiares de patología oftálmica lo que supone un 27,90% de la muestra. Dentro de los antecedentes patológicos, salvo un caso en el que se recoge “baja agudeza visual” de forma inespecífica, en el resto están recogidos únicamente dos patologías: Miopía y glaucoma o hipertensión ocular, bien de forma separada o conjunta. Esto resulta coincidente con los factores de riesgo del glaucoma primario de ángulo abierto en el adulto, descartando aquellos que no afectan al paciente pediátrico (diabetes mellitus tipo dos, hipertensión arterial, tabaquismo)

Con respecto a la miopía, encontramos que se presenta como antecedente familiar en diez casos, es decir, en un 23,25%; de estos se presenta a la misma vez como antecedente personal en la mitad de ellos.

En referencia al glaucoma como antecedente familiar, encontramos que en nuestra serie destaca de forma importante como el principal, presentando una prevalencia muy superior a la miopía o incluso a la ausencia de antecedentes familiares. Está citado en 25 de las 43 historias, con lo que alcanza un 58,14%, dando así cuenta de la fuerte asociación familiar que presenta, y la estrecha relación que existe entre el antecedente familiar de glaucoma y el desarrollo de hipertensión ocular infanto-juvenil.

En el “Rotterdam Study” <sup>(73)</sup>, un estudio poblacional prospectivo en adultos sobre los condicionantes y el pronóstico de diferentes enfermedades, incluidas las oftálmicas, fueron identificados 45 pacientes afectos de glaucoma. Fue solicitada su participación en un estudio familiar e igualmente a una muestra aleatoria de 155 individuos, que fue seleccionada como grupo control sin glaucoma. Se reclutaron también hermanos e hijos de los participantes de cada grupo. Fueron estudiados mediante determinación de la PIO, campos visuales,

campimetría y valoración del fondo de ojo y papila. Se tuvieron además en cuenta la presencia de otros factores de riesgo conocidos, para evitar que distorsionaran los resultados.

El principal hallazgo de este estudio fue que la prevalencia de glaucoma, hipertensión intraocular y excavación papilar es mucho mayor entre los hermanos e hijos de los pacientes glaucomatosos que entre los parientes del grupo control. Estimaron que el riesgo de desarrollar glaucoma entre aquellos con antecedentes familiares es de un 22%, es decir diez veces mayor que en los controles. Encontraron que la excavación papilar patológica es la característica más que más precozmente aparece en aquellos familiares que desarrollan glaucoma.

En la caracterización de la influencia de la asociación familiar como factor de riesgo, encontraron un riesgo relativo (RR) de 9,2 lo que muestra una asociación fuertemente positiva.

Según sus hallazgos, determinaron que aproximadamente una sexta parte de los casos de glaucoma en la población general puede estar causada por factores genéticos

En las enfermedades de componente genético simple, puede decirse que un riesgo absoluto del 50% es compatible con un patrón de herencia autosómica dominante, y un riesgo absoluto del 25% con una herencia autosómica recesiva. Para las enfermedades de etiopatogenia compleja, la interpretación de las proporciones en el modo de herencia no es directa, y más cuando se presentan rasgos de heterogeneidad en la transmisión familiar.

Las variantes genéticas que predisponen al glaucoma descubiertas hasta ahora, aún de forma conjunta, sólo contribuyen al desarrollo de un 5% de los casos de glaucoma primario de ángulo abierto, lo que muestra el grado de desconocimiento en esta materia.

Existen glaucomas en los que se ha identificado una causa genética única:

- Las mutaciones de la Proteína MYOC que constituyen un 2-4% de los casos de glaucoma a nivel mundial <sup>(54)</sup>.
- OPTN (optic neuropathy-induced protein): Gen expresado en la retina relacionado con el glaucoma primario de ángulo abierto y especialmente con el glaucoma normotensivo, del que se considera responsable de un

16,7% de los casos hereditarios, así como un factor de riesgo adicional en 13,6% de los casos tanto familiares como esporádicos <sup>(56, 57)</sup>.

- Mutaciones del WDR36.

La patogénesis de la mayor parte de los glaucomas restantes parece deberse a la contribución de varios polimorfismos <sup>(49)</sup>. En el caso del glaucoma infanto-juvenil primario se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo del mismo, como son la miopía, la historia familiar y la hipertensión ocular. Se asume habitualmente que la interacción entre la genética y los factores ambientales confieren el complejo fenotipo de la enfermedad, salvo en aquellos casos de mutaciones concretas con alta penetrancia <sup>(50)</sup>.

Esta fuerte influencia familiar encontrada en nuestra serie, destaca especialmente en seis casos, hermanos dos a dos, pertenecientes a tres familias que presentan dos hermanos afectados de HTO. En todos los casos existen antecedentes familiares de glaucoma, estando en una de ellas presente en ambos progenitores y con el padre ciego por tal motivo. Estos casos, aunque no se ha realizado estudio genético, pensamos que pudieran responder a un patrón de herencia dominante, en relación con mutaciones conocidas relacionadas con el desarrollo de glaucoma. Creemos que sería de interés la realización del estudio genético en estos casos.

### **3.- Antecedentes personales:**

Encontramos 10 casos en los que se describe la ausencia de antecedentes patológicos. En el resto están descritos antecedentes personales de enfermedad, siendo frecuente la asociación de al menos dos de ellas en cada sujeto.

Dentro de los antecedentes oftalmológicos, destacan de forma notable los defectos de refracción, siendo la miopía el antecedente patológico que con diferencia resulta más frecuente en este grupo, así como de forma global.

La alteración de la refracción, dada la pérdida de agudeza visual que ocasiona, hace que estos pacientes acudan a la consulta de oftalmología con mucha mayor frecuencia que aquellos con HTO que no asocian defectos de refracción. En especial la miopía, que puede ser un indicio de hipertensión infantil mayormente cuando se advierte un rápido incremento de la misma, induce a que a estos niños se les mida la PIO con más frecuencia que a los no miopes a los que se remide raramente. Esto puede constituir un sesgo de selección, aunque por otra parte es bien sabido que existe una fuerte relación entre miopía y glaucoma sobre la que hablaremos con detenimiento más adelante.

Consta un caso con Sd. Axenfeld que resultó excluido del estudio por ser considerado un glaucoma secundario

De los antecedentes patológicos sistémicos, destacan aquellos relacionados con respuestas alérgicas: El asma bronquial está presente en seis casos; la rino-conjuntivitis alérgica en cinco. Se describe también varios casos, a veces de forma solapada, de alergia a ácaros, a gramíneas, atopia.

La cefalea se presenta como antecedente 5 pacientes.

### ***3.1- Glaucoma cortisónico:***

El antecedente patológico sistémico que más frecuentemente aparece registrado en el grupo de niños con HTO ha sido la respuesta alérgica de las vías respiratorias, englobando el asma y la rino-conjuntivitis; este grupo de niños se caracteriza por haber sido tratados con corticoides sistémicos o tópicos en alguna fase de su desarrollo, habitualmente de forma crónica. Son concretamente 10 pacientes, lo que supone que un 23'81%. La alta frecuencia de casos con antecedentes de uso de corticoides nos lleva a pensar en el glaucoma cortisónico.

También comienza a haber indicios de la posible relación entre los casos de alergia y el glaucoma, mediada por la influencia del sistema inmune, al haberse encontrado relación entre los niveles de IgE frente a ciertos alérgenos habituales y el desarrollo de glaucoma aunque sobre

este tema se requiere mayor investigación para obtener datos concluyentes <sup>(74)</sup>.

Debemos igualmente tener en consideración dos casos en los que está registrado un episodio de meningitis en la infancia, enfermedad que requiere el uso de corticoides en grandes dosis, lo que no podemos descartar que se encuentre relacionado con el posterior desarrollo de HTO.

La primera referencia que encontramos a la hipertensión ocular provocada por el uso de corticoides es la del argentino Lijó Pavia en 1952 <sup>(75)</sup>. También precozmente en 1973 se realizó un trabajo en la sección de glaucoma de este mismo Hospital Virgen Macarena, en el que se hace una revisión de las características principales de la hipertensión ocular producida por los corticosteroides <sup>(76)</sup>. Según las dosis, la potencia y el tiempo de administración, esta hipertensión puede hacerse irreversible semejando un verdadero glaucoma crónico de ángulo abierto con todas sus consecuencias funcionales.

También es interesante la tesis de Belo Horizonte en 1998: “Glaucoma pseudo-congénito inducido por corticosteroides: análisis clínico de 33 pacientes”, realizado con niños recién nacidos que fueron tratados con colirios de corticoides para tratamiento de dacriocistitis del neonato, en un periodo comprendido entre los cuatro meses y un año de edad, que desarrollaron glaucoma infantil, y que en principio habían sido diagnosticados como glaucoma congénito.

A pesar de ser conocido desde hace tanto tiempo y con abundante bibliografía, el tema del glaucoma cortisónico parece que se olvida en muchos casos, sobre todo cuando no son tratamientos tópicos sobre el ojo, sino que utilizan en spray nasal o aerosoles respiratorios. Así encontramos esta importante proporción del grupo de niños con HTO estudiados por nosotros, con gran sospecha de estar relacionados con el uso de corticoides sin que por esto se haya tenido un especial cuidado con el control de la presión ocular, previo a su diagnóstico de HTO por otros motivos.



Las moléculas con mayor difusión intraocular serán responsables de una mayor incidencia de glaucoma. La concentración cortisónica encontrada en la cámara anterior está directamente relacionada con este riesgo. La vía de administración influye igualmente, presentando los tratamientos administrados de forma sistémica una incidencia entre un 2 y un 13%, frente a los tratamientos tópicos oculares que llegan a causar hasta un 30% de casos.

En contra de estos datos, un estudio realizado en la población infantil de entre 8 y 15 años con rinitis alérgica y medicados con budesonida tópica nasal con una dosis de unos 100 µg diarios y con un seguimiento medio de dos años, no encontraron aumento de la PIO con respecto al grupo control <sup>(62)</sup>.

Generalmente, la PIO se normaliza tras la suspensión del tratamiento corticoideo. Algunos casos precisarán el uso de tratamiento hipotensor ocular y habitualmente tras un periodo de 15 a 45 días de tratamiento se conseguirá el control de la PIO, aunque persistirá el daño glaucomatoso causado. Hasta un 3% de los pacientes pueden presentar persistencia de HTO tras la suspensión del mismo e incluso a pesar del uso de medicación hipotensora ocular <sup>(63)</sup> ante lo que se recomienda el tratamiento quirúrgico mediante goniotomía <sup>(64)</sup>. En todo caso, un paciente que haya padecido un glaucoma inducido por corticoides, desarrollará nuevamente el mismo cuadro con la reintroducción de dichos fármacos. Y según las dosis, la potencia y el tiempo de administración de esta, la hipertensión se hace irreversible, semejando un verdadero glaucoma crónico de ángulo abierto con todas sus consecuencias funcionales.

### ***3.2- Defectos de refracción:***

Encontramos un total de 74 ojos (37 pacientes) en los que la refracción está descrita. De estos doce ojos son emétopes; un 16'21%. Veintiuno son hipermétropes, un 28'37 %, habitualmente leves, salvo un caso que presenta al inicio una hipermetropía de OD/OI: 8/9 dioptrías, y en el que posteriormente se aprecia un proceso de emetropización o miopización con el transcurso de los años. Y cuarenta y un ojos miopes, es decir, un 55'40 % lo cual es destacable.

La relación entre PIO y miopía es conocida desde antiguo pues ya Landolt en 1879 en su libro sobre La Miopía, afirma que la elevación de la PIO en ojos miopes actúa sobre la esclera produciendo un aumento del diámetro axial y por tanto incide en la progresión de la miopía. También autores actuales proponen la PIO como factor que influye en la progresión de la miopía debido a que induce un crecimiento del globo ocular.

Ya en la tesis doctoral de J.M<sup>a</sup>. Contreras (direc. Montero de Espinosa; Universidad de Sevilla 1994) donde se estudió la presión intraocular en 804 ojos de 402 niños en edad escolar, de 6 a 14 años en el área de Osuna, el hecho de que las cifras de PIO más elevadas se den en los niños miopes puede llevar a pensar en la relación entre PIO y miopía en la infancia.

Así, se puede concluir que la hipertensión ocular es un factor de riesgo para el desarrollo de la miopía.

El hecho de que los pacientes miopes tengan un mayor seguimiento y control, y dado que presentan mayor índice de alteraciones en la papila óptica, resulta más frecuente que les sea medida la PIO lo que puede resultar en una mayor detección de aquellos con HTO. Este hecho, puede conducir a que se produzca un sesgo en nuestra serie.

No obstante es bien conocida la relación existente entre la presión intraocular y la miopía. Ya desde muy antiguo se citan casos de glaucoma en pacientes miopes, pero existía la idea generalizada entre los oftalmólogos de que la PIO en los miopes y de forma especial en los

miopes altos, era normalmente baja e incluso pensaban que existía una cierta protección a presentar elevaciones de la misma <sup>(77)</sup>. Años más tarde, Nettelship <sup>(78)</sup> publica la curiosidad de encontrar que, en tres casos de glaucoma en jóvenes de 8 y 9 años de edad, dos eran miopes.

A partir de entonces y hasta la actualidad, se van sucediendo publicaciones sobre la especial relación entre la PIO y la miopía:

- Estudios que relacionan la prevalencia de glaucoma en la población miope.
- Estudios que relacionan la prevalencia de miopía en la población glaucomatosa.

### ***Prevalencia de glaucoma en ojos miopes:***

Según Gutmann la prevalencia es del 7.5% <sup>(79)</sup>. Díaz Domínguez encuentra entre 165 ojos miopes un 28.5% de casos con sospecha de glaucoma, con predominancia del mismo en los varones <sup>(80)</sup>.

No siempre se encuentran porcentajes tan altos como los anteriores. Así, Apollonio y Weigelin <sup>(81)</sup> obtienen un 2.8% de prevalencia de glaucoma entre una muestra de 1258 pacientes miopes, en su mayoría y con edades inferiores a los 40 años.

Estas últimas cifras, a pesar de ser inferiores a la mayoría de los autores, siguen siendo superiores a las de la población normal, que se encuentra sobre el 1.47%, de acuerdo con los estudios realizados por Leydecker <sup>(82)</sup> que llega al 2.31%, si se trata de edades superiores a los 40 años. Daubs y Crick <sup>(83)</sup> en su estudio sobre la población miope, no encuentran especial relación entre PIO y miopía, pero sí observan una mayor incidencia de glaucoma de ángulo abierto que en la población normal. Dividen a los miopes en bajos (-0.25 a -5 D) y altos (mayor de -5D) encontrando que en el primer grupo hay una incidencia 1.3 veces más alta que en los emétopes y en el segundo grupo, una incidencia 3.1 veces más alta.

## ***Prevalencia de miopía en ojos glaucomatosos:***

Diferentes autores en la literatura han encontrado una prevalencia que va del 13.3% al 38%, con algunos estudios que llegan a encontrar cifras de hasta un 50 o incluso un 67%.

Díaz Domínguez observó una estabilización de la miopía al controlar adecuadamente las cifras de PIO.

Axenfeld <sup>(84)</sup> realiza el estudio en la población adulta, encontrando una prevalencia del 15%, pero concluye diciendo que si bien existe una relación evidente, no es tan rotunda y dramática como en la población infantil.

Perkins y Phelps <sup>(85)</sup> compararon la prevalencia de errores refractivos en pacientes de una clínica de glaucoma con la frecuencia de errores refractivos recogida por el Centro Nacional de Estadística, encontrando que la prevalencia de miopía era mayor en pacientes con hipertensión ocular, que en una población normal de edad similar y señalan que de 10 pacientes con hipertensión que desarrollaron glaucoma, seis eran miopes de entre 3 y 6 dioptrías. Entre los numerosos factores de riesgo que se examinaron, encontraron que los pacientes miopes fueron 3.1 veces más capaces de desarrollar una hipertensión ocular, y de forma especial, tenían más riesgo de padecer glaucoma primario de ángulo abierto.

Lee, en su estudio comparativo de PIO en niños anisométropes no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la PIO. Refiere que es posible que la elongación del globo ocular sea el resultado de diferentes tensiones derivadas de una diferencia determinada genéticamente en la estructura escleral. Propone que, en un futuro, el espesor y la elasticidad escleral sean medidos para obtener claras conclusiones <sup>(86)</sup>. En otro estudio, no encontró relación entre la PIO y el desarrollo de la miopía en niños, por lo que cuestiona el uso de hipotensores oculares para frenar la progresión de la miopía en niños <sup>(87)</sup>

En el estudio de Edwards <sup>(88)</sup>, PIO y miopía (menor o igual a -5 D) no estaban asociadas en niños chinos con edades entre los 6 y 7 años (14) aunque posteriormente en un estudio de casos y controles, el mismo

autor comparando niños miopes con hipermétropes (mayor o igual a +1.0 D) encontró lo contrario. El problema en este estudio es que la raza asiática tiene una anatomía del globo ocular diferente a la caucásica, como es en nuestro estudio. En la raza asiática, la miopía que se desarrolla suele ser a expensas de un mayor poder dióptrico corneal por cambios en la curvatura de la córnea, mientras que en la raza caucásica suele ser miopía axial, debido a una elongación del globo ocular. Por eso es un estudio claramente no es comparable con el nuestro.

En otro estudio, Quinn <sup>(89)</sup> realizó la medición de la PIO en 321 niños, de edad media 9.8 años, y encontró que la PIO media era más alta en los miopes (17.8 mmHg) que en los no miopes (17.1 mm Hg); diferencia sin significación estadística ( $p < 0'1$ ).

Estudios longitudinales que evalúan la PIO en el desarrollo y progresión de la miopía han mostrado resultados variables:

- 1.- Jensen encontró que niños de 9 a 12 años con cifra basal de PIO alta tenían mayor tasa de progresión de miopía durante 2 años, pero un estudio posterior sugirió que no había ningún efecto entre la cifra basal de PIO y la graduación final o tasa de progresión, por lo que esta relación podía ser temporal <sup>(90)</sup>.
- 2.- Goss et al. no encontraron diferencias significativas en la PIO media de niños que permanecieron emétopes (14.7 mm Hg) frente a los que se convirtieron en miopes (13.9 mm Hg) por lo que concluyen que el aumento de PIO parece que sigue al establecimiento de la miopía y no lo precede <sup>(91)</sup>.
- 3.- En otro estudio, Edwards y Brown encontraron que no había diferencia estadísticamente significativas en la PIO, a la edad de 7 años, de 13 niños que se convirtieron en miopes a la edad de 9 años (futuros miopes) y los 82 que no eran miopes a los 9 años (grupo control). Esto no se debía al pequeño tamaño muestral del grupo que se convirtieron en miopes, porque los futuros miopes, en realidad, tenían menor PIO que el grupo control. Los 13 niños, de todas maneras, tenían significativamente mayor la PIO a la edad de 9 años que a la edad de 7 años, mientras que no había diferencia entre la PIO de los 82 sujetos control en ese período

de tiempo. Los investigadores concluyeron que el desarrollo de la miopía no era consecuencia del aumento de PIO <sup>(92)</sup>.

Por todo ello se postula la importancia de medir la PIO en niños miopes y se plantea la importancia de medir la longitud axial en estos pacientes.

#### **4.- Edad de la primera consulta:**

Con edades comprendidas entre los 3 y los 18 años de edad, presenta con una edad media de 11 años y  $DS \pm 4$ .

No existe entre los oftalmólogos un hábito generalizado de medir la PIO en niños; se considera una exploración difícil de realizar por la falta de colaboración del paciente, lo que no es cierto, pues los niños, incluso en edad temprana pueden colaborar bastante bien, aunque esto dependerá mucho de las capacidades del niño y de la habilidad del explorador.

Cuando se decide que es necesario tomar la presión a un niño, siempre viene precedida por una fuerte sospecha de glaucoma por signos detectados en la consulta, o por antecedentes de glaucoma en la familia que despierten preocupación en los padres, por esto creemos que este es un dato importante.

El grupo de niños estudiado muestra unos datos de edad muy similares a otros grupos de niños diagnosticados de glaucoma infantil.

Los criterios para definir el glaucoma infantil son bastante dispares, aunque existe cierto consenso para establecer sus límites entre los 3 y los 18 años, algunos autores plantean que puede aparecer hasta los 35 años.

En el grupo de niños estudiado por nosotros tenemos 5 casos próximos al límite superior (18 años), pero la máxima incidencia la encontramos entre los 10 y los 14 años de edad con 22 casos (47%), aunque la incidencia en niños entre los 3 y los 9 años es también

proporcionalmente alta, 16 casos que es el 34% de la muestra. Coincide esto con los hallazgos de otros estudios:

En el estudio realizado por el Dr. Montero de Espinosa et al. de 1997, ya citado, sobre niños normales en edad escolar, no se encontraron diferencias significativas en la PIO relacionadas con la edad, pero llama la atención el mayor porcentaje de valores elevados que presenta el grupo de 8 años, en los no miopes, con 13 casos de PIO elevadas o dudosas sobre un total de 97 ojos estudiados (12.5%) siendo prácticamente despreciable en las demás edades <sup>(6)</sup>. Jensen et al. obtienen datos muy similares, aunque sólo estudia la PIO en niños hasta los 9 años <sup>(90)</sup>.

Pensiero et al. realizan su estudio según grupos etarios. Encuentran en el segundo grupo de niños, que comprende hasta los 8 años aproximadamente, un crecimiento exponencial de la PIO, que sucede de forma más temprana en los varones, para los que la PIO media es de 13,9 +/- 2,3 mmHg, y en el grupo femenino de 14,88 +/- 2,39 mmHg. En el tercer grupo predomina la estabilidad en los valores de PIO de forma mantenida hasta los 16 años, a partir de cuando comenzará la equiparación con los valores normales del adulto <sup>(7)</sup>.

### **5.- Motivo de la primera consulta:**

El motivo de la primera consulta en que se mide la PIO esta bien registrado en pocos casos (18) y el motivo mas frecuente es la pérdida de agudeza visual en siete casos. Muy frecuentemente el verdadero motivo de asistir por primera vez a una consulta de oftalmología, ya sea de oftalmología general en el ambulatorio o en la sección de oftalmología pediátrica, en la que se mide la presión ocular, suele ser debido a tener alguno de los antecedentes familiares o personales comentados anteriormente.

## **6. Diagnósticos:**

En la mayoría de las historias clínicas revisadas encontramos un diagnóstico poco definido, porque aunque en todos los casos incluidos en este estudio se han detectado al menos en dos ocasiones valores elevados de la PIO, en la mayoría de los casos no se ha podido demostrar alguno de los síntomas requeridos para clasificarlos como glaucoma. Los 10 casos clasificados como tales glaucomas lo han sido debido al aspecto oftalmoscópico de la excavación papilar y de ellos solo en 5 se ha detectado una pérdida de Capa de Fibras Nerviosas Retinianas en la OCT. En otros cinco casos el déficit de CFNR sólo se ha podido comprobar en un solo cuadrante, en un solo ojo, o bien la repetición de la prueba ha tenido resultados contradictorios.

Creemos que el programa de evaluación de la papila y CFN en la OCT con que han sido estudiados los niños de nuestro grupo no es adecuado para este tipo de paciente puesto que requiere una buena colaboración por parte del paciente.

Otros signos de glaucoma como las estrías de Haab, el aumento del diámetro corneal o el edema corneal no los hemos encontrado en ningún caso.

Otra duda que se nos presenta al establecer el diagnóstico de HTO o glaucoma, consiste en que la paquimetría corneal se realizó a posteriori, en algunos casos cuando ya llevaban varios años tratándose con hipotensores oculares, ya que cuando se detectaron los primeros casos incluidos hace quince años, la medición del ECC no se realizaba de forma rutinaria, lo que nos ha llevado a clasificar algunos casos como falsas HTO, pues la tonometría estaba incrementada debido a valores paquimétricos superiores a lo normal; en seis de ellos por encima de las 600  $\mu\text{m}$ . Por todo esto no hemos considerado definitivo el diagnóstico primero que aparece en la historia clínica, si no que nos atenemos a los diagnósticos establecidos tras varios años de control de los pacientes.

Aunque solo tenemos un caso en que su paquimetría es claramente menor de lo normal, con 450  $\mu\text{m}$  en ambos ojos, debemos considerar que la PIO observada en la primera consulta, que presenta una media de 22 mmHg, había sido infravalorada y su diagnóstico tardío dio lugar al



desarrollo de glaucoma, alta miopía, pérdida de CFNR acusada y campimetría con graves déficits. Lo que nos reafirma en la necesidad de medir el ECC en todos los niños con miopía o alteraciones papilares aunque su PIO sea normal, teniendo en cuenta que en los primeros años de vida el espesor corneal parece ser más alto para luego ir disminuyendo.

Hemos tenido un caso en que la HTO se había confirmado, pero posteriormente se modificó el diagnóstico, por ser un caso con síndrome de Axenfeld-Rieger con signos en cámara anterior poco evidentes. En este caso su HTO o posible glaucoma se ha considerado secundario a la patología ocular precedente y no hemos tenido en cuenta su evolución en el estudio estadístico.

### **7.- P.I.O. de diagnóstico:**

Los valores de PIO obtenidos en la primera consulta en que se sospecha la hipertensión, para los 84 ojos que tenemos registrados, está entre 20,72 mmHg de media con una DS de  $\pm 5$ , y sin que existan diferencias significativas entre OD y OI, ni entre sexos.

El rango de variación de la PIO inicial es bastante amplio ya que oscila entre los 14 y los 30 mmHg.

Hemos observado algún caso que ha sido incluido como sospechoso con PIO de 14 o 15 mmHg en un ojo, pero en estos casos siempre encontramos presiones claramente elevadas en el ojo adelfo. En general todos estos niños son clasificados como sospechosos de HTO cuando presentaron presiones superiores a 20 mmHg.

Sabemos que la PIO normal en el niño es menor que en el adulto y las características biomecánicas y el grosor corneal también son distintos. En la edad pediátrica la PIO debe ser considerada normal con valores inferiores a los 17 mmHg, y se debe tener en cuenta que en edades tempranas la PIO media normal es inferior: en el periodo neonatal en torno a los 10 mmHg, y hasta los 8 años entre 14 y 15 mmHg. Esto implica que en estos periodos tanto el diagnóstico, como la decisión de

inicio del tratamiento y la PIO objetivo deberán atenerse a criterios más estrictos.

Pero a pesar de estas evidencias científicas, la toma de decisiones en el paciente pediátrico en cuanto al tratamiento resulta difícil y así vemos que en la mayoría de casos este no se inicia en la primera consulta a no ser que la PIO esté claramente elevada y vaya acompañada de otros signos como son la excavación papilar o el rápido incremento de la miopía.

Aunque la medición de la PIO no constituye una tarea de rutina en la valoración del paciente que acude a la consulta de oftalmopediatría, deberá ser medida ante una serie de circunstancias, que podrán ser consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de HTO o glaucoma infanto-juvenil:

- Paquimetría alejada de los valores de normalidad, y siempre ajustando la medida de la PIO con el valor de corrección correspondiente según las tablas.
- La miopía moderada y especialmente la gran miopía.
- Presencia de excavación o asimetría de la cabeza del nervio óptico observada mediante oftalmoscopia.
- En el paciente que recibe tratamiento con corticoides bien sistémicos o locales, ya sean tópicos oculares o no.
- Ante la presencia de antecedentes familiares de HTO o glaucoma.

Todos estos factores deberán ser tenidos en cuenta y especialmente la confluencia de varios de ellos en un mismo paciente.

### **8.- PIO de inicio de tratamiento:**

La detección de un niño con sospecha de HTO, no supone la inmediata instauración de un tratamiento. Muchas veces la primera sospecha diagnóstica se ha presentado en el ambulatorio o el centro periférico de especialidades y posteriormente ha sido remitido a la consulta de oftalmo-pediatría para confirmar su diagnóstico, o su estudio con mayor detenimiento en la consulta de Glaucoma donde se realizaban curvas de

tensión o pruebas como OCT , Campimetría o Paquimetría, con lo que transcurre un periodo de tiempo desde la sospecha diagnóstica hasta el establecimiento del tratamiento en los casos que así se decidiera.

Aunque todos los niños incluidos en este grupo, salvo una única excepción, fueron tratados en algún momento, la PIO media detectada en un primer momento, 20'72 mmHg, no coincide con la del momento en que se decide comenzar el tratamiento unos días o unos meses después, antes de someterse a tratamiento tópico con colirio hipotensor que presenta una media de 21'84 %.

El momento de tomar la decisión de establecer un tratamiento antiglaucomatoso en un niño con HTO sin claros indicios de glaucoma se hace difícil. Primeramente por el trastorno que supone para el niño y su familia hasta que la instilación del mismo se acepta como una rutina diaria y van disminuyendo, con el hábito, todas las dificultades inherentes al uso de colirios en niños de forma eficaz, a pesar del lagrimeo, blefaroespasma y demás reflejos defensivos propios de la infancia.

Esto se añade a la dificultad de valorar en la práctica clínica signos como son una miopía de moderada a alta, con papilas oblicuas y una excavación de apariencia glaucomatosa asociados a defectos de campo y una presión intraocular próxima al límite de normalidad en un paciente joven o de corta edad.

El oftalmólogo se enfrenta a una difícil decisión; iniciar un tratamiento o hacer un cuidadoso seguimiento para determinar si la enfermedad está realmente avanzando. Incluso si ésta progresa, es difícil determinar si este progreso se debe a la miopía o al glaucoma, y la distinción de estas dos causas es a menudo imposible de resolver. Los miopes con glaucoma tendrán, en muchos casos, una presión intraocular normal, y mientras un estudio que usa un modelo lineal mixto muestra que el incremento de la miopía es un factor de pronóstico para el progreso del campo visual, otros muestran como la miopía no reúne esas características.

Además vemos como en varias publicaciones algunos autores consideran que la diferencia entre la hipertensión ocular y el glaucoma

puede resultar arbitraria, considerando que en el daño glaucomatoso la apariencia variable de la cabeza del nervio óptico puede hacer que esta pase desapercibida, y que hasta un 50% de las fibras del nervio óptico pueden estar perdidas cuando aparecen los primeros cambios patológicos en el campo visual <sup>(10)</sup>. Esto llevó a la recomendación de realizar tratamiento de la HTO con cifras superiores a lo normal.

Estudios realizados posteriormente en el adulto determinaron que la probabilidad acumulada de desarrollo de glaucoma en el grupo observacional fue del 9'5% frente al 4'4% en el grupo tratado, diferencia estadísticamente significativa. Que la medicación hipotensora ocular tiene un efecto protector frente al desarrollo al daño glaucomatoso e igualmente que existe un bajo riesgo de efectos perjudiciales tanto oculares como sistémicos con la medicación hipotensora ocular <sup>(11)</sup>. Posteriormente, otro estudio concluyó que el tratamiento hipotensor tiene un claro efecto protector del daño retiniano y la alteración de los campos visuales, siendo la evidencia es mayor con el tratamiento con B-bloqueantes <sup>(10)</sup>.

## **9.- Curva tensional:**

El objetivo en el manejo del glaucoma infantil es el de permitir el desarrollo del sistema visual, preservando la agudeza visual y los campos visuales, minimizando el riesgo de ambliopía. Esto se conseguirá mediante el control de la presión intraocular, que si bien no es el único factor determinante de la lesión glaucomatosa, es el único sobre el que se puede actuar.

A la hora de decidir cuál deberá ser la PIO “diana” a alcanzar, hay que tener en cuenta una serie de factores que condicionarán el pronóstico del mismo y consecuentemente el objetivo del tratamiento. Estos son la edad de inicio del glaucoma, el momento de su diagnóstico y el grado de daño glaucomatoso en dicho momento, la etiología, la asociación de defectos oculares, así como la prontitud y adecuación del tratamiento aplicado.

La elección de este objetivo terapéutico de PIO hace referencia a un valor estático de un parámetro biológico muy dinámico, dada la influencia que ejerce sobre él el ritmo nictameral, causando variaciones continuas a lo largo del día de forma periódica. Este ciclo de variación de la PIO puede caracterizarse por la PIO media, la amplitud entre los valores máximos y mínimos, una acrofase marcada por el valor máximo, y una batifase determinada por el valor menor.

La curva nictameral presenta características individuales marcadas, pudiendo existir variaciones interindividuales notables. En el individuo sano la curva de PIO es inversa a la que se encuentra en el paciente glaucomatoso, y que se caracteriza por presentar una PIO media diurna superior a la media nocturna, la acrofase habitualmente a mitad de la jornada diurna (entre las 14 y las 16 horas más frecuentemente) y la batifase en la primera o segunda fase del sueño. No es raro que se presenten fluctuaciones superiores a los 10 mmHg, con picos de presión que tienen efectos deletéreos sobre la CFNR de la retina. Dada la cronobiología de la PIO en el paciente con glaucoma, el periodo diurno es el de mayor interés para su estudio.

Ante un paciente con glaucoma de ángulo abierto, la recomendación antes de iniciar el tratamiento es realizar una curva diurna de PIO con determinaciones de la misma cada dos horas, lo que permitiría analizar las características de las fluctuaciones, con la PIO máxima y una PIO media diurna, ajustando siempre los resultados según la paquimetría corneal. En el adulto requiere que la realización de las mediciones, se acompañen de la medición de la tensión arterial sistémica a fin de descartar los falsos picos, ligados a accesos hipertensivos arteriales.

Tras el inicio del tratamiento se realizaría una nueva curva de PIO diurna para comprobación de la respuesta al mismo; una respuesta eficaz se verá reflejada en la disminución de la PIO media, y la desaparición o atenuación de las fluctuaciones tensionales.

Un nuevo control a los cuatro meses de tratamiento médico, con curva diaria de PIO asociada en este caso a una paquimetría, revisión de la papila y de la CFNR, servirá para comprobar la persistencia de la eficacia del tratamiento y la posible estabilización de la enfermedad. Tras esto sería suficiente con una curva de presión anual.

En caso de mal control o progresión de la enfermedad, la curva de PIO servirá para la adecuación del tratamiento, según la cronología representada, pudiendo así elegir el tipo de molécula apropiada, el cambio de hora de instilación y si resulta conveniente el refuerzo con otro fármaco <sup>(97)</sup>.

En la práctica diaria la realización habitual o rutinaria de esta prueba requiere de tiempo y medios suficientes, del que no se dispone en muchas ocasiones, lo que limita la posibilidad de realizar una prueba útil e indicada en estos pacientes, especialmente cuando de un buen control de la PIO y de la comprobación de la estabilización de la enfermedad depende la capacidad funcional, especialmente de una persona todavía en edad temprana.

A pesar de esto, en nuestro estudio hemos encontrado que en 13 pacientes (26 ojos) ésta se había realizado al menos en una ocasión según consta en la historia.

Es notable la ausencia de publicaciones sobre la curva de PIO en la edad pediátrica, tanto en el niño sano como en el afecto de HTO o glaucoma infanto-juvenil, por lo que esta serie, aunque escasa, aporta los primeros datos descritos en la literatura según nos consta.

Los resultados de dichas mediciones presentan las siguientes características:

- PIO mínima absoluta: 10 mmHg, y PIO mínima media: 14,66 mmHg.
- PIO máxima absoluta: 28 mmHg, y PIO máxima media: 20,91 mmHg.
- PIO media: 17,78 mmHg.
- Amplitud de variación media: 6,25 mmHg. La amplitud mínima, que es de 4 mmHg se ha presentado en cuatro ocasiones; la amplitud máxima encontrada es de 15 mmHg, en un caso aislado, lo que parece ser un caso extremo fuera de la norma, por lo que dejando aparte este caso obtendremos una amplitud media de 5,45 mmHg.

La PIO media máxima es superior a lo considerado normal en estas edades.

Es de destacar, que en estos casos la curva de PIO mostró mayores valores siempre durante el día, de forma aparentemente similar a lo que

sucede en el adulto, aunque se requiere mayor información para un mejor conocimiento.

La descripción del desarrollo de las historias clínicas aporta información sobre su utilidad práctica:

En 5 casos, esta curva de PIO se realizó únicamente antes de la decisión de instaurar tratamiento hipotensor ocular. En este grupo las curvas tensionales diurnas presentan mayor homogeneidad entre sí. No obstante, tanto las cifras máximas como la media quedan por encima de la normalidad en estas edades y en todos los casos, de forma más o menos inmediata fueron seguidas de la instauración de tratamiento. Entendemos que en estos casos, la principal intención de la realización de la prueba fue la de intentar asesorar en la toma de decisiones frente a la dificultad que, en muchos casos, ha presentado la caracterización del niño con sospecha de hipertensión ocular y sin signos de glaucoma, y en consecuencia la decisión sobre la actitud terapéutica frente a este.

El resto de las curvas tensionales realizadas, han sido tras la instauración del tratamiento, sirviendo tanto para comprobar la respuesta al mismo y adecuarlo al paciente, como para intentar valorar la estabilización o progresión de la enfermedad, más cuando en estos pacientes y principalmente en edades tempranas, la evaluación del resto de pruebas se hace difícil, como pasa con la obtención de una campimetría fiable, y además teniendo en consideración que los primeros estudios con OCT llegaron a este Servicio de Oftalmología en 2006, posteriormente al inicio del seguimiento de varios de los pacientes revisados, y siendo todavía rudimentario y con poca fiabilidad en especial para el paciente pediátrico.

Destacan dos casos en los que existe un evidente mal control de la enfermedad con valores que oscilaron entre 20-25 mmHg en un caso y entre 13-28 mmHg en el otro; los datos obtenidos de este estudio sirvieron para adecuar el tratamiento instaurándose en ambos de forma inmediata un tratamiento combinado.

Dado lo descrito, por el modo en que ha ayudado en la valoración clínica, de respuesta al tratamiento y control evolutivo, es una prueba que consideramos recomendable en el paciente con sospecha de HTO o glaucoma infanto-juvenil. Debemos considerar además que la HTO es

causa directa de lesión retiniana, por lo que su buen control puede prevenir el daño si este no ha aparecido, o contribuir estabilizarlo. Es posible además conseguir una colaboración aceptable del niño, según describió el Dr. Montero de Espinosa, incluso con el tonómetro de contacto, una vez bien explicado con un lenguaje adaptado a la edad y tras comprobar que no resulta doloroso.

Según lo observado, se recomienda que las mediciones de PIO se realicen entre las 12 y las 16 horas. Hay que considerar que ante un paciente que presenta mediciones normales de la PIO pero con signos de glaucoma o de progresión de la enfermedad, se deberán realizar mediciones a diferentes horas, y preferentemente una curva de PIO.

### **10.- Edad de instauración del tratamiento:**

La edad diagnóstica que es de  $10'92 \pm 4'09$  años, no coincide con la edad media de inicio del tratamiento que es de  $11'89 \pm 3'65$  años de dado el retraso anteriormente comentado.

### **11.- Tratamientos empleados de inicio:**

Algunos de estos niños se comenzaron a tratar en una época en que las sustancias hipotensoras en colirio de que se disponía eran la pilocarpina y los  $\beta$ -bloqueantes.

Aunque el uso de  $\beta$ -bloqueantes tópicos fue durante mucho tiempo la única alternativa disponible, su aplicación requirió la autorización mediante el uso compasivo del medicamento, y además de forma limitada debido a sus posibles efectos secundarios, lo que planteaba un problema no solo clínico sino también legal, pues los preparados comercializados son para adultos y en la ficha técnica no aparece su indicación en niños.

No obstante, hemos visto un solo caso tratado de inicio con Pilocarpina, lo que resultó motivado por observarse un ángulo muy estrecho con hipermetropía.



Así pues, en 24 niños (48 ojos) lo que supone un mayoritario 57'14 %, el tratamiento de inicio fue con  $\beta$ -bloqueantes a pesar de los conocidos efectos cardio-pulmonares de estas sustancias y la especial hiperreactividad bronquial de los niños. En todos los casos mostró una buena eficacia el Timolol y en menor medida el Carteolol, que fue utilizado en cuatro niños. Ninguno de los niños tratados con  $\beta$ -bloqueantes tuvo que suspender el tratamiento por reacciones adversas, pero tenemos registrados tres casos con hiperreactividad bronquial en los que no está bien establecido si esta sintomatología respiratoria empeoró tras el establecimiento con colirio de Timolol en dos de ellos al 0,1 y en el otro al 0,25 %.

Se han realizado varias investigaciones relacionadas con el tratamiento del glaucoma pediátrico con timolol, que es el fármaco más empleado dentro de este grupo farmacológico. Se ha utilizado las presentaciones siguientes: Timolol 0,1 %, Timolol 0,25 y 0,5 % y Carteolol 1%.

En un estudio realizado se encontró una mejoría definitiva en un 29 % y una mejoría moderada en 32 % de los niños tratados con timolol combinado con terapia médica adyacente. En otro estudio, un 37 % de los ojos presentaron una PIO menor a 22 mmHg cuando fueron tratados con timolol como terapia adicional. Similarmente, en un estudio sobre 67 niños (100 ojos) con glaucoma infantil tratados con timolol, un 31 % tuvo reducción en la presión intraocular. En esta serie, 40 ojos experimentaron una disminución promedio de la PIO y no requirieron de cirugía o tratamiento médico adicional, a lo largo de un período de tiempo de 2,5 años. La mayoría de los niños que tenían una PIO estable recibían timolol al 0,25 %, mientras que un 10 % de los sujetos desarrollaron efectos adversos por lo que usaron timolol al 0,5 %. La incidencia de eventos adversos sistémicos en estos estudios varió desde 0 al 8 %. Los niveles de timolol en el plasma, particularmente en niños después de la administración de timolol al 0,25 %, excedieron significativamente a la de los adultos. El incremento de los niveles de timolol en plasma en niños se atribuye al volumen de distribución de la droga, que es mucho menor comparada con la de los adultos <sup>(93, 94)</sup>.

El segundo grupo de fármacos más utilizado en nuestra serie son los derivados de prostaglandinas, especialmente el latanoprost, que fue el

primero que se comercializó, pero también hay algunos casos tratados con travoprost y prostamidas (bimatoprost).

Diferentes artículos publicados tras su uso en pequeñas series de pacientes en edad infantil reflejan un perfil de seguridad comparable al hallado en adultos; únicamente aparece de forma particular la posibilidad de disturbios del sueño o sudoración. Sin embargo, al analizar su eficacia en niños, estos estudios muestran una respuesta hipotensora menor a la esperada en adultos. Esta situación de hiporrespuesta se equilibraría en la población juvenil, grupo en el cual se describe ya una adecuada respuesta hipotensora <sup>(95)</sup>.

Enyedi et Al. en una serie de 31 ojos, en el 19 % se logró obtener una reducción promedio de 8,5 mmHg, o un 34 % del punto de referencia. Varios ojos no tuvieron respuesta en cuanto a una reducción significativa en la PIO. Aquellos que respondieron probablemente fueron diagnosticados de glaucoma juvenil de ángulo abierto y eran mayores que aquellos que no respondieron. El latanoprost, fue bien tolerado por lo general por parte de los niños. De los estudios publicados, se observa que aunque la mayoría de los niños no responden a terapia con Latanoprost, algunos presentan un apreciable efecto en la reducción de la PIO <sup>(96)</sup>.

Una dosis diaria con análogos de las prostaglandinas es conveniente en niños y los efectos oculares son leves y poco frecuentes. Se presentan cambios en la pigmentación del iris, hiperemia conjuntival, y el crecimiento de las pestañas y los padres deben ser advertidos acerca de estos efectos poco deseables

En nuestro estudio 14 niños comenzaron el tratamiento con prostaglandinas, mostrando una eficacia menor que con  $\beta$ -bloqueantes, ya que el descenso tensional estaba en torno al 18% y algo mejor si consideramos solo los 10 niños que fueron tratados con Latanoprost, que llegan al 23% .

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica solo se han usado asociados a  $\beta$ -bloqueantes y solo en un caso como inicio del tratamiento. La acetazolamida por vía oral es la indicación comúnmente aceptada como tratamiento médico de la hipertensión ocular infantil, a la que se recurre en casos extremos y durante un corto período de tiempo debido a los

múltiples efectos indeseables a nivel sistémico. Una alternativa razonable sería utilizar los inhibidores de la anhidrasa carbónica vía tópica, pero en nuestra experiencia no hemos encontrado buenos resultados ya que su instilación en niños resulta poco eficaz y es mal aceptada debido al escozor que produce.

Tras un estudio de eficacia y seguridad de la administración por vía tópica de dorzolamida, realizado en Estados Unidos, la FDA aprobó su uso, en la población infantil, en abril de 2004.

Al igual que se observa en adultos, el efecto hipotensor alcanzado por vía tópica se muestra inferior al logrado por vía oral. A pesar de ello, el perfil de seguridad sistémico de los IAC tópicos aconseja su elección siempre que sea posible.

Vamos a ver que en ninguna ocasión se eligió IAC en colirio para iniciar el tratamiento a pesar de su indiscutible seguridad.

Diferentes artículos publicados tras su uso en pequeñas series de pacientes en edad infantil reflejan un perfil de seguridad comparable al hallado en adultos; únicamente aparece de forma particular la posibilidad de disturbios del sueño o sudoración. Sin embargo, al analizar su eficacia en niños, estos estudios muestran una respuesta hipotensora de menor entidad a la esperable en adultos. Esta situación de hipo-respuesta se equilibraría en la población juvenil, grupo en el cual se describe ya una adecuada respuesta.

## **12.- Respuesta al tratamiento:**

La respuesta al tratamiento con colirios hipotensores en general es buena con una media de 4.7 mmHg en los 84 ojos valorados pero con una respuesta muy diferente entre unos ojos ya que oscila entre 2 y 12 el descenso de la PIO lo que equivale a una eficacia con promedio de descenso de casi el 20 % (19.7) similares a las que consiguen en adultos, y con diferencias poco significativas entre el grupo de niños en que se inició el tratamiento  $\beta$ -bloqueantes y en el que se inició con derivados de prostaglandinas, pero inferiores con este último tipo de medicamentos (17%).

Dentro de los  $\beta$ -bloqueantes la respuesta al carteolol fue más pobre que la respuesta a timolol, pero en todo caso, inferior a la registrada por Muñoz-Negrete y otros autores que alcanzan en torno al 30% con este tipo de colirios.

En el conjunto del grupo tenemos 36 ojos con una bajada de la PIO suficiente (43 %), por debajo de 17 mmHg, y 48 ojos (57%) en que la respuesta fue insuficiente en un primer momento, pues no bajaba de los 20 mmHg, teniendo que recurrir a asociaciones de dos o más sustancias para obtener reducciones de presión satisfactorias.

### ***12.1- Casos que necesitaron dos o más hipotensores:***

Tenemos 25 casos, un 66'66 % de la muestra, que en algún momento del periodo de control necesitaron tratamiento combinado con dos o más sustancias hipotensoras para alcanzar una PIO normal. De estos, en tres casos se tuvo que recurrir a la asociación de tres sustancias, pero la asociación utilizada en más casos fue la de  $\beta$ -bloqueantes con prostaglandinas. En cuatro casos que se recurrió a la asociación de  $\beta$ -bloqueantes con inhibidores de la anhidrasa carbónica, y en dos encontramos la utilización de la asociación de  $\beta$ -bloqueantes con Brimonidina, buscando siempre la mejor eficacia junto con una tolerancia aceptable, prestando máxima atención a aparición de posibles efectos indeseables sistémicos, que no han sido descritos en ningún caso.

### ***13.- Periodo de seguimiento:***

#### ***13.1- Tiempo seguimiento:***

El periodo de seguimiento de los pacientes presenta una media de 11'58 años, con un rango de 5 a 25 años. La mayoría de ellos se encuentran entre 6 y 15 años, sólo tenemos un caso seguido durante menos de 5 años. En dos casos este periodo ha sido superior a los 20 años.

Creemos que este es el dato más importante al estudiar este grupo de niños con HTO, puesto que no existe otro estudio que aporte datos a largo plazo de la evolución de la PIO. Este largo periodo de seguimiento nos va a permitir conocer detalles de lo que ocurre con estos pacientes.

### ***13.2- Evolución de la PIO en el periodo de seguimiento:***

Hemos evaluado la PIO de cada niño a lo largo de los años que fueron controlados teniendo en cuenta los valores máximos y mínimos medidos.

Vemos que a lo largo de este periodo de observación, de más de once años de media, se miden presiones de entre 13 y 19 mmHg, considerando la presión mínima que presentó cada niño a lo largo del periodo de tiempo en que fue seguido y así mismo la presión máxima medida en ese mismo periodo, lo que parece indicar que el control de la presión en estos niños fue buena a lo largo de estos años, aunque el rango de variación es amplio, próximo al 30 %.

Nos hemos atendido a los resultados obtenidos por Montero de Espinosa et al. <sup>(6)</sup> en niños en edad escolar en nuestro medio, donde el 92,8% de los casos presentaba una PIO inferior a 17 mmHg rango que fue considerado de normalidad, el 3,4% se situaban entre los 17-18 mmHg que se consideraron dudosos, y el 3,8% con PIO mayor de 18 mmHg rango que fue estimado como hipertensión, al estar fuera de la normalidad. Y con más detalle los resultados obtenidos por S. Pensiero <sup>(7)</sup>, en un grupo de 460 niños italianos, bastante similar al citado anteriormente en sus características sociales y raciales, para la determinación de la PIO normal en los primeros 16 años de la vida y sus variaciones según la edad. Estando incluidas mediciones de la PIO en el primer año de vida con el niño despierto, lo que requirió el uso del tonómetro de no contacto.

### ***13.3- Retirada del tratamiento:***

Como dato muy destacable, encontramos que al 46 % de los casos (34 ojos) se les retira el tratamiento de forma definitiva después de varios años, al comprobar que la PIO se ha normalizado tras un periodo sin dicho tratamiento. Encontramos un solo caso en el que se vuelve a poner tratamiento después de un periodo sin recibirlo. En tres casos la retirada

se produce tras comprobar que se trataba de una falsa hipertensión debido a valores de su ECC superiores a lo normal. Por supuesto estos tres casos son niños que empezaron a tratarse antes de que se realizara la paquimetría de una forma rutinaria en niños con sospecha de HTO.

Pero el aspecto más importante de este hallazgo es comprobar como a lo largo del tiempo hay una alta proporción de niños con HTO (40%) en los que tiende a normalizarse su presión ocular con la edad.

Hay que tener en cuenta que muchos de los casos en los que se ha normalizado la PIO, esto sucede con una edad media de 19'81 años de edad ( $\pm 6,43$ ), tras años de necesitar tratamiento para mantenerla dentro de valores normales. Esto nos hace pensar que parte de los casos que todavía están con tratamiento, en edad infantil, al ir creciendo, pasaran a mantener valores de PIO normales sin necesidad de tratamiento, con lo que la proporción de niños en los que desaparece la HTO de forma espontánea, podrá llegar a ser más de la mitad del grupo estudiado. En cuatro de estos casos, incluso ha sido dada el alta de las consultas. Los 34 ojos, controlados después de la retirada del tratamiento, mantienen una PIO media de 14,5 mmHg, dentro de valores normales incluso considerando que ya muchos de ellos son adultos.

No hemos encontrado ninguna publicación que haga referencia a la evolución a largo plazo de la HTO infantil.

Desconocemos cual es el motivo de esta evolución positiva en casi la mitad de los niños con HTO. Podría ser debido a la maduración de las estructuras de drenaje del humor acuoso durante la evolución, que nosotros no hemos podido constatar, pues la exploración del ángulo irido-corneal con bio-microscopia u OCT de polo anterior solo se ha realizado de forma esporádica.

¿Pudiera ser también que el tratamiento mantenido a largo plazo produzca cambios efectivos a nivel histológico sobre el trabeculum, o fisiológicos en los canales de drenaje?

Nos proponemos, más adelante, estudiar las posibles diferencias entre los casos en que se normalizó la PIO y los que siguen necesitando tratamiento.

#### **14.- Paquimetría:**

Hemos encontrado realizada la medida del espesor central corneal (ECC) en 37 niños (73 ojos), evaluado mediante una técnica de no contacto: la tomografía de segmento anterior mediante OCT (TOPCON). Esta técnica tiene una alta reproducibilidad, y buena correlación con la paquimetría ultrasónica <sup>(98, 99)</sup>, además de poder realizarse con rapidez y sin contacto, características importantes al tratarse de una población infantil.

Whitacre realizó un estudio en 15 ojos con tonómetro de Perkins y canulación de cámara anterior y encontró que en los ojos con córneas delgadas (por debajo del promedio de grosor estándar de 520 micras), la PIO estaba subestimada en 4.9 mmHg, y en córneas más gruesas estaba sobreestimada en 6.8 mmHg <sup>(100)</sup>.

Ehlers demostró que con PIO reales de 20 mmHg, por canulación de cámara anterior, un grosor corneal de 450 micras produce una subestimación en la tonometría de aplanación de 5.2 mmHg y un grosor corneal de 590 micras una sobreestimación de 4.7 mmHg <sup>(101)</sup>.

Creemos que el grosor corneal juega un papel importante en la determinación real de la PIO medida por tonometría de aplanación y puede variar en los pacientes de los diferentes grupos. En niños sanos con una PIO moderadamente elevada, y sin otros signos de glaucoma, pueden ser valorados más conservadoramente si su ECC es sustancialmente mayor que lo normal para su edad. Por contra, un niño con una PIO moderadamente elevada, si su ECC es sustancialmente menor que lo normal para su edad y es necesario controlarlo más a menudo para controlar la posible aparición de signos de glaucoma.

Bueno-Gimeno <sup>(13)</sup> ha observado que, tal como aumenta la edad, se produce una disminución en el ECC, tanto en miopes como en hipermétropes, no produciéndose casi cambios en el grupo de emétropes. Consideran estos autores que quizás se puedan justificar

estos resultados por el mismo proceso de la emetropización, el cual, como mecanismo de autorregulación, conduce a un crecimiento adecuado de los componentes ópticos del ojo; manteniéndose estable en los emétopes durante el desarrollo, y viéndose alterados los componentes ópticos en los amétopes, en un intento posible de proveer una imagen focalizada en la retina.

Hussein et al <sup>(102)</sup>, valoraron el ECC en 108 niños y encontraron que el ECC aumentaba con la edad. Sin embargo, este estudio sólo tuvo 18 sujetos mayores de 10 años. Haider et al. <sup>(103)</sup> encontraron que la media del ECC era menor en niños tanto caucasianos como afroamericanos de 10 a 18 años, comparado con niños más jóvenes. Por el contrario otros investigadores <sup>(104)</sup>, en diferentes razas, no han encontrado ningún cambio del ECC con la edad.

Este dato del incremento del ECC con la edad en niños con ametropías, es muy interesante pues puede justificar en parte el mayor número de niños menores de 10 años con tonometrías superiores a la normal.

En el grupo estudiado por nosotros con una paquimetría media de 562 micras  $\pm$  41; esta resulta superior a las obtenidas por los autores citados anteriormente, aunque también la edad es inferior y la proporción de niños con miopía es muy alta (55%). Efectivamente los 6 casos con ECC superior a 600  $\mu$ m son niños con 10 años o menos, lo que parece coincidir con lo observado por otros autores.

El rango de variación de los valores de ECC en nuestro grupo es muy amplio puesto que oscila entre las 450 y las 660  $\mu$ m, pero si descartamos un caso con valores excepcionalmente bajos y otro con valor muy alto (660  $\mu$ m) el resto de casos oscilan entre 520 y 620  $\mu$ m, similares a los de los adultos, pero perteneciendo los valores más altos a los niños más pequeños.



## **15.- Oftalmoscopia y excavación de la cabeza del nervio óptico.**

La exploración oftalmoscópica en niños se hace especialmente difícil por la especial fotofobia que presenta este tipo de pacientes, aparte de la especial colaboración que se hace necesaria para esta exploración y que con dificultad se puede obtener de una forma satisfactoria en el niño.

De los descritos en 41 pacientes, han sido consideradas normales únicamente en un 21'95%, habiéndose encontrado asimetría o excavación patológica en el 78% restante. No obstante los datos que tenemos sobre evaluación de la papila mediante oftalmoscopia o biomicroscopía en consulta, son poco fiables y a veces contradictorios, incluso en casos en que la colaboración ha sido buena y en estos casos creemos que se debe a la subjetividad de los datos anotados por el explorador. Esto ha llevado a que una misma papila se considere patológica y poco después sea considerada normal por otro oftalmólogo. Esto nos lleva a que, a pesar de la alta predominancia de alteraciones patológicas, no podamos extraer conclusiones de estos resultados.

Así aunque consideramos que presenta escasa utilidad para valorar la posible evolución de un glaucoma, sí se ha mostrado claramente útil para establecer una primera sospecha o síntoma de alarma.

## **16.- Estudio mediante O.C.T. del espesor de la CFNR y la excavación de la papila óptica:**

La OCT ha demostrado su eficacia diagnóstica en la patología glaucomatosa del adulto, e igualmente en el niño. Ha llegado a convertirse en una herramienta esencial en el examen de la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina, incluso como diagnóstico precoz, al ser capaz de detectar alteraciones estructurales que se manifiestan en la pérdida de espesor de la CFNR antes de incluso de la alteración estructural de la cabeza del nervio óptico y también antes de la aparición del déficit funcional detectable mediante la campimetría. Igualmente es una herramienta muy útil en el seguimiento

evolutivo de la enfermedad habiendo demostrado una buena reproducibilidad <sup>(67)</sup>.

### ***16.1- OCT y espesor de la CFNR:***

La edad influye en el grosor de la CFNR, aunque no en su medición por OCT, estando esto constatado en varias publicaciones. En consecuencia, es importante comparar los pacientes con otros sujetos de de edad similar, y ajustar los valores medidos a los propios de la edad del paciente para evitar que esto induzca a errores de interpretación.

En la valoración de la CFNR, se comparan los datos del paciente con una base de datos normalizada, realizada con pacientes sanos mayores de 18 años. Hay que considerar además que el espesor de la misma disminuye con la edad en el adulto.

Según el estudio realizado por Federico Badalá en 2007, las cifra medias para el espesor de la CFNR en el adulto son siguiente:

- Ojo normal:  $98'0 \pm 11'2 \mu\text{m}$ .
- Ojo glaucomatoso:  $69'7 \pm 12'2 \mu\text{m}$  <sup>(105)</sup>.

Salchow et al, en un estudio de 2006 <sup>(20)</sup> elaboraron una base de datos normativa del espesor de la CFNR medida por OCT para niños, basada en 92 ojos normales de sujetos con edades comprendidas entre los 4 y 17 años. Con una edad media de  $9'7 \pm 2'7$  años, la media global del grosor de la CFNR fue de  $107'0 \pm 11'1 \mu\text{m}$  [78'1 - 134'6] lo que muestra una amplia variabilidad.

El estudio poblacional “Sydney Childhood Eye Study” publicado en 2007, con una muestra amplia de 1765 niños con una edad media de  $6'7 \pm 0'4$  años, encontró como valor normal medio un grosor de  $104'1 \pm 11'2 \mu\text{m}$  <sup>(106)</sup>.

Estos hallazgos muestran claramente como la CFNR muestra un mayor espesor en edades tempranas, que se adelgaza con los años hasta llegar a los valores de la edad adulta.

Otro estudio clínico comparativo más reciente de S. Nadeau <sup>(21)</sup> en 2010, estudió la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en la edad pediátrica (entre 4 y 18 años), analizando los valores encontrados en la

HTO y el glaucoma, en comparación con un grupo control sano.

Obtuvieron como valores medios:

- Niño sano:  $104'8 \pm 13'3 \mu\text{m}$ ,
- Niño con hipertensión ocular:  $105'4 \pm 6'8 \mu\text{m}$ .
- Glaucoma infanto-juvenil:  $94'2 \pm 13'2 \mu\text{m}$ .

Con estos valores se ha encontrado una diferencia significativa en el grosor de dicha capa entre el grupo con glaucoma infantil y el sano, así como entre los hipertensos y los glaucomatosos, pero no así entre el ojo sano y el hipertenso, en términos de valor medio global, y en los valores medios de los cuadrantes superior e inferior. Con estos datos la OCT permite afinar el diagnóstico y diferenciar entre el paciente con HTO y aquel con un glaucoma incipiente <sup>(21)</sup>.

## ***16.2- OCT y la cabeza del nervio óptico:***

En la valoración de la cabeza del nervio óptico, aquellas medidas que han demostrado mayor validez en el estudio del glaucoma con el índice área copa/disco (C/D) es decir la proporción entre la el área de la copa y el área del disco, y el índice C/D vertical.

Los parámetros medios en el adulto descritos presentan los siguientes valores medios:

- Ojo normal:
  - Ratio C/D del área:  $0'2 \pm 0'1$ .
  - Ratio C/D vertical:  $0'31 \pm 0'2$ .
  - Ratio C/D horizontal:  $0'42 \pm 0'2$ .
- Ojo glaucomatoso:
  - Ratio C/D del área:  $0'48 \pm 0'2$ .
  - Ratio C/D vertical:  $0'67 \pm 0'2$ .
  - Ratio C/D horizontal:  $0'68 \pm 0'2$  <sup>(105)</sup>.

El mismo estudio poblacional descrito anteriormente muestra como parámetros normales en la edad pediátrica:

- Ratio C/D del área:  $0'19 \pm 0'13$ .
- Ratio C/D vertical:  $0'38 \pm 0'18$
- Ratio C/D horizontal:  $0'42 \pm 0'19$ .

Dicho estudio analiza igualmente la asimetría o variabilidad entre ambos ojos en un mismo individuo sano encontrando una alta correlación para el grosor mínimo foveal y para los índices copa / disco de la cabeza del nervio óptico. Para el espesor de la CFNR encuentran una correlación moderada entre ambos ojos. Aunque muestran en general un buen patrón de correlación, dada la alta variabilidad interindividual que encuentran, lleva a aconsejar que las asimetrías en los parámetros retinianos o de la cabeza del nervio óptico deben ser interpretadas considerando el contexto y otros parámetros clínicos <sup>(70)</sup>.

En nuestro caso, en las historias clínicas revisadas, hemos encontrado referencias a la realización de la OCT en 36 pacientes de las 42 estudiadas. En ocasiones sólo consta una referencia a la normalidad del grosor de la CFNR o anormalidad, aunque esto está referido a los nomogramas incluidos en el programa de análisis; en otras ocasiones encontramos referencias detalladas a los valores registrados durante la medición.

En el grupo de niños estudiado por nosotros, 23 casos (63,89% de los estudiados) encuentran un grosor normal de la CFNR estando estos en principio libres de afectación retiniana por la hipertensión ocular. En 13 casos (el 36%) existe defecto del grosor de la CFNR, siendo por lo tanto casos sospechosos de afectación glaucomatosa. No obstante, estos estudios han sido realizados aplicando los nomogramas integrados de rutina, que son los de referencia para el adulto.

Dadas las diferencias descritas en el grosor de la CFNR entre los grupos de edad pediátrica y la adulta, según los artículos comentados, es posible que aquellos casos que han sido clasificados como normales, presenten un grosor disminuido de la CFNR para su edad. Esto puede resultar trascendente dado que el resultado de la OCT ha sido incorporado como prueba de rutina en el estudio del paciente con hipertensión ocular y glaucoma, y en numerosas ocasiones, según lo referido en los comentarios hallados, ante casos dudosos el resultado de la OCT ha sido decisivo a la hora de adoptar una actitud terapéutica.

Con el propósito de esclarecer este punto, hemos recabado la información presente en las historias clínicas acerca del grosor medido

de la CFNR. Se encuentra descrito en 23 casos y muestra un grosor medio en el ojo derecho de  $96,27 \mu\text{m}$ , ( $\pm 11,15$ ) y en el ojo izquierdo de  $95,27 \mu\text{m}$  ( $\pm 11,17$ ), por lo que a pesar de existir cuatro pacientes con afectación asimétrica, incluyendo uno con glaucoma unilateral, no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias obtenidas entre el grupo de ojos derechos e izquierdos.

Queda así una media global de  $95,77 \mu\text{m}$  ( $\pm 11,16$ ). Según lo descrito, considerando que un grosor de CFNR menor de  $95 \mu\text{m}$  es indicativo de afectación glaucomatosa, la muestra de pacientes analizada presenta cifras fuera de la normalidad y muy próximas a lo patológico de forma global. Se da además la circunstancia de que en 7 de los 36 pacientes con estudio mediante OCT (un 19,44%) la CFNR fue clasificada como normal, mientras presentaba grosores  $\leq 95 \mu\text{m}$ .

Encontramos 18 ojos que presenta un espesor de la CFNR menor o igual de  $95 \mu\text{m}$ . Hemos dividido este grupo en dos categorías:

1.- Espesor entre  $95$  y  $90 \mu\text{m}$ : 7 ojos. De estos la campimetría es normal cuatro casos (47,15%), y muestra alteración del C.V. en los otros tres (42,85%).

2.- Espesor menor de  $90 \mu\text{m}$ : 11 ojos. En este grupo sólo en dos casos (18,18%) la campimetría resultó normal, en un caso no consta el resultado. En el resto, 9 casos (81,81%), presentaban alteraciones de los campos visuales.

Con respecto al estudio de la cabeza del nervio óptico, se han registrado los datos referidos al índice área C/D, índice horizontal C/D e índice vertical C/D. Los valores recogidos en el ojo derecho y el ojo izquierdo son:

- Ratio del área C/D, OD/OI:  $0,32 \pm 0,14 / 0,32 \pm 0,14$ .
- Ratio horizontal C/D, OD/OI:  $0,55 \pm 0,11 / 0,56 \pm 0,11$ .
- Ratio vertical C/D, OD/OI:  $0,53 \pm 0,12 / 0,53 \pm 0,11$ .

Estos resultados presentan valores con cifras superiores a las encontradas en el niño sano implicando mayor excavación con respecto a estos, aunque menor que lo descrito en el ojo glaucomatoso adulto. No

hemos encontrado referencias a las características en la HTO o el glaucoma infantil.

Con los datos registrados no hemos podido constatar la relación entre el control de la PIO y los cambios evolutivos en la papila óptica durante el seguimiento.

Otro factor que dificulta la evaluación de los resultados de la OCT en estos pacientes es que muchos de ellos son miopes. Últimamente se siguen publicando datos que demuestran que la evaluación de la CFNR y la papila óptica mediante OCT aún no están bien definidas y menos en los ojos miopes, como muestra la comunicación realizada al congreso de la S.E.O. en septiembre de 2015 por el grupo de Martínez de la Casa: “Utilidad del software GMP Heidelberg Spectralis de la tomografía de coherencia óptica para el estudio de la capa de fibras nerviosas en sujetos miopes”

Evalúan el nuevo software de análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (RFNL) con posicionamiento anatómico (APS) en sujetos miopes.

Se incluyeron 25 sujetos por encima de 3 dioptrías de miopía y 25 sujetos controles. Se examinó a todos los pacientes con OCT Spectralis (Heidelberg), usando el software con el sistema de APS. Con este protocolo se sitúa automáticamente el anillo peripapilar de exploración mediante el uso de dos referencias anatómicas: el centro de la fovea y el centro de la apertura de la membrana de Bruch. También se examinó a todos los pacientes mediante el protocolo convencional de RFNL (RFNL-S). Con el protocolo convencional, RFNL-S, encontramos diferencias significativas en el análisis de la RNFL entre ambos grupos (91.7 vs 100.0 micras) . Con el software APS el grosor de la RFNL fue similar en ambos grupos en los tres círculos de medición: 3.5 mm (102.3 vs 100.7 micras), 4.1 mm (87.3 vs 86.1 micras) y 4.7 mm (76 vs 74.5 micras).

La exploración convencional con OCT en sujetos miopes habitualmente arroja un grosor de capa de fibras menor que en controles de la misma edad. Con la utilización del software con APS disminuyen estas diferencias y asemeja los resultados de los sujetos miopes a los controles.

Con esto se vuelve a poner en duda que en general la CFN en ojos miopes sea mas delgada que en ojos normales.

Los valores del espesor de la CFNR obtenidos en nuestro estudio, pudieran estar influenciadas por el hecho de que los softwars empleados en el momento no poseían la capacidad de analizar correctamente el ojo miope, tan prevalente en esta serie. La incorporación de esta tecnología a la práctica clínica diaria puede hacer de la OCT una herramienta básica en la evaluación y seguimiento de la HTO y el glaucoma.

### ***17.- Campimetría:***

A pesar de que la evaluación funcional más habitual en el paciente con HTO o glaucoma es la campimetría, y que la valoración periódica mediante esta prueba supone una herramienta valiosa en el seguimiento y la monitorización de la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento, hasta el momento sólo un estudio muy reciente Dipesh E. et al, <sup>(15)</sup> ya comentado, ha permitido describir con detalle las características de la campimetría del niño sano.

Esta pobreza de información se debe en gran medida a la dificultad de realizar la prueba en estas edades tempranas y obtener valores fiables. Además, según el citado artículo, el resultado de la campimetría es dependiente de la edad, y presenta un incremento de la desviación estándar de 0'3 dB por año. En los menores de 10 años no se debe esperar alcanzar los niveles de sensibilidad del adulto. Entre los 10 y los 12 años existe una buena probabilidad de alcanzar resultados similares a los del adulto. En aquellos mayores de 12 años de edad, es esperable alcanzar los niveles de sensibilidad del adulto de forma rutinaria. Esta baja sensibilidad presente en el menor de 10 años, es previsible que dificulte mayormente la interpretación de los resultados.

Estas circunstancias de escasa colaboración y baja sensibilidad con respecto al adulto, hacen que esta prueba presente menor reproducibilidad y utilidad en el seguimiento evolutivo.

Siendo recientes los conocimientos sobre la normalidad de los campos visuales en el niño, no hemos encontrado referencias en la literatura que haga estudiar a las características de los campos visuales en la HTO o en el glaucoma infantil.

En el estudio realizado por Sebnem Hanioglu Kargi et al. sobre la agudeza visual en el glaucoma infantil publicado en 2006, en un estudio evolutivo sobre 126 pacientes con glaucoma infantil, sólo en 33 pacientes consiguieron realizar la prueba al menos en una ocasión y únicamente en 8 de ellos se pudieron evaluar los campos visuales de forma repetida y con resultados comparables a lo largo de su seguimiento. Con ello, se pudo relacionar su estabilidad con un control óptimo de la PIO, pero dado el escaso número de la muestra no se pudieron obtener conclusiones fiables. Sí encontraron en cambio, que los niños con edades a partir de los nueve u once años de edad que no presentan trastornos del desarrollo o del comportamiento, pueden cooperar aceptablemente en la realización de la prueba <sup>(14)</sup>. En este estudio, al igual que en otros, estratificaron la gravedad de la afectación de los campos visuales según el protocolo modificado “Advanced Glaucoma Intervention Study” <sup>(107)</sup> realizado para obtener un método cuantitativo que asegure su fiabilidad en la evaluación del curso clínico de la enfermedad y la determinación de la gravedad de la afectación de los CV en el paciente adulto con glaucoma.

Los defectos campimétricos del glaucoma en el adulto, descritos clásicamente por Kanski, J. en 1985 <sup>(108)</sup> pueden presentarse de forma resumida:

Defectos iniciales:

- Reducción concéntrica generalizada de todas las isópteras.
- Escotomas del área de Bjerrum.
- Agrandamiento de la mancha ciega.
- Escotomas nasales paracentrales.
- Cuña temporal.

Defectos tardíos:

- Escotomas arciformes de Seidel.
- Defectos grandes.
- Escotomas arciformes dobles o en anillos.
- Islotes de visión.



Destaca de forma notable cómo los defectos campimétricos que se aprecian inicialmente en el paciente glaucomatoso, se asemejan a aquellos del paciente miope:

- Una mayor mancha ciega.
- Depresión generalizada y concéntrica de todas las isópteras, y aumento del diámetro horizontal de la mancha de Mariotte.
- Escotomas arciformes iguales a los glaucomatosos.
- Defectos o escotomas centrales. Escotomas en el área de Bjerrum.

En el análisis de la muestra, deberemos tener en cuenta estas consideraciones, dada la alta incidencia de pacientes miopes presentes en la muestra, un 65'78 %.

En la serie estudiada hemos encontrado un total de 68 ojos, es decir en un 79% de la muestra, a los que se ha realizado al menos una campimetría cuyo resultado ha sido considerado válido. Generalmente se han intentado realizar de rutina en la evaluación diagnóstica y el seguimiento a largo plazo.

El resto de los pacientes, en la mayoría de los casos, aunque se ha realizado la prueba, esta no ha sido tenida en cuenta por su mala calidad por poca colaboración del paciente.

De esta serie el 31'43% fue considerado normal, dudoso en el 5,57%, y en el 57'14% patológicos.

De los considerados alterados, los principales hallazgos en orden de mayor a menor frecuencia han sido:

- Déficit central o paracentral.
- Disminución generalizada de la sensibilidad.
- Escotomas arqueados.
- Escotoma del área de Bjerrum.

En los 23 pacientes que presentan alteración del CV, sólo el 30% son emétopes o hipermétropes. El 70 % restante son miopes, y en ellos no resulta posible determinar si el origen de los defectos es por causa de la HTO, la miopía, o se ve favorecida por solapamiento de ambas

patologías, lo cual parece lo más probable dada la predisposición del ojo miope al daño glaucomatoso

La presencia solapada de miopía, hace que resulte imposible el origen de los déficits descritos, restando así utilidad a la prueba.

Hallazgos recientes afirman que el déficit funcional, se ve precedido por el déficit estructural de la CFNR detectable mediante la realización de la OCT.

Postulamos que ante la posibilidad de realizar una OCT fiable, esta será preferible, tanto para del diagnóstico como en el seguimiento evolutivo, quedando la campimetría con menor utilidad en estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

1 – Hemos comprobado la existencia de niños en nuestra población, que sin presentar una sintomatología específica sufren una Hipertensión Ocular durante largos periodos de tiempo en su infancia que a veces se mantiene de forma indefinida.

2 – La P.I.O. se mide en pocas ocasiones en consulta de oftalmología para niños. Solo se determina en niños con alteraciones visuales cuando existen antecedentes de glaucoma en su familia, miopía progresiva, cefaleas, o excavación anormal de la papila óptica observada por oftalmoscopia.

3 – Los antecedentes familiares que con más frecuencia aparecen registrados, son el glaucoma con un 58 % (25 niños) y la miopía que se presenta como antecedente familiar en diez casos, es decir, en un 23 % del grupo estudiado.

4 – Los antecedentes patológicos que con más frecuencia se presentan en los niños con HTO son de vías respiratorias como rino-conjuntivitis alérgicas, hiperreactividad bronquial o asma. Parece estar asociado en estos casos al uso frecuente de corticoides.

5 – La situación refractiva más frecuente en el grupo de niños estudiados es la miopía con un 55 % sobre el total. Siendo el motivo más frecuente de acudir por primera vez al oftalmólogo la pérdida de agudeza visual.

6 – Encontramos valores de espesor de córnea central media de 562 micras  $\pm$  41, similares a los de los adultos en conjunto, pero más altos en los niños más pequeños y va disminuyendo la paquimetría en los grupos de más edad.

7 – El diagnóstico de glaucoma primario crónico en el niño es difícil de hacer con seguridad pues la campimetría depende demasiado de la colaboración del paciente y sobre todo en miopes su valoración siempre es dudosa.

8 – La valoración de signos estructurales patológicos en la papila óptica con oftalmoscopia no son fiables y a veces contradictorios dependiendo del observador. Con O.C.T. el programa empleado no se muestra fiable aunque en algunos casos se repite los resultados con bastante exactitud. Esta técnica se muestra muy útil en niños y más con sistemas de OCT más avanzados.

9 – La edad en que se ha establecido la primera sospecha es de 11 años, pero la edad media en que se considera necesario establecer tratamiento hipotensor es algo mayor en este grupo de niños que viene a ser de 12 años.

10 – La PIO media con que se decide establecer tratamiento es de 22 mmHg, algo más elevada que la de la primera sospecha.

11 - La respuesta al tratamiento con colirios hipotensores en general es buena con una media de 4.7 mmHg de descenso, casi un 20% del valor de inicio, mostrándose ligeramente más eficaces los  $\beta$ -bloqueantes con un 19.8% frente a las prostaglandinas con un 17' 7%. No se ha registrado ningún caso con efectos adversos importantes.

12 – Un alto porcentaje (61%) de los niños tratados necesitaron incrementar el tratamiento a dos o más principios activos, recurriéndose en estos casos a asociación de  $\beta$ -bloqueantes con prostaglandinas o IAC.

13 – Después de un largo seguimiento (11.6 años ) se comprueba que cerca la mitad de los niños tratados (46%) abandonaron el tratamiento tras comprobar que mantenían valores de PIO normales sin tratamiento, con una edad en torno a los 20 años de media.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- 1- Lütjen-Drecoll E, Gabelt BT, Tian B, Kaufman PL. Outflow of aqueous humor. *J Glaucoma* 2001; 10: 542-544.
- 2- Wiederholt M, Thieme H, Stumpff F. The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 271-295.
- 3- Llobet A, Gasull X, Gual A. Understanding trabecular meshwork physiology: a key to control intraocular pressure? *News in Physiological Sciences*, in press, 2003.
- 4- Gasull X, Ferrer E, Llobet A, Castellano A, Nicolas JM, Pales J, Gual A. Cell membrane stretch modulates the high-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel in bovine trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 2003; 44: 706-714.
- 5- Borrás T. Gene expression in the trabecular meshwork and the influence of intraocular pressure. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 435-463
- 6- Montero de Espinosa, I. Contrera Mazuelos, JM. Torralba Camacho, JP. González Agudo, M.. “Presión intraocular en la infancia. Su relación con la miopía”. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*, 1997;72:855-860.
- 7- Pensiero, Stefano, MD; Da Pozzo, Stefano, MD; Perissutti, Paolo, et al. Normal Intraocular Pressure in Children. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Mar/Apr 1992; 79-84.
- 8- Sihota, Ramanjit; Tuli, Deven; Dada, Tanuj; Gupta, Viney; Murli Manohar Sachdeva Distribution and Determinants of Intraocular Pressure in a Normal Pediatric Population. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*; Jan/Feb 2006; 43, 1.
- 9- Quigley HA, Hohmann RM, Addicks EM, Massof RW, Green W. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1983; 95(5):673–91.

- 10- Vass, C; Hirn, C; Sycha, T; Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocularhypertension. The Cochrane database of systematic reviews, 2007, Número 4.
- 11- Michael A. Kass, MD; Dale K. Et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines That Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701-713. doi:10.1001/archophth.120.6.701.
- 12- Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, . Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007 Jan; 114(1):3-9. Epub 2006 Oct 27.
- 13- Bueno-Gimeno, I. Gene-Sampedro, A. Morales Hernández, MC. España-Gregori, E. Influencia del error refractivo en la presión intraocular y en el espesor corneal central en una población de 6 a 17 años. *Gaceta de optometría y óptica oftálmica* 2013; nº 487.
- 14- Sebnem Hanioglu Kargi, MD et al, Visual Acuity in Children with glaucoma. *Ophthalmology* 2006; vol 113, 2:229-238.
- 15- Dipesh E. et al for the OPTIC Study Group. Study of Optimal Perimetric Testing In Children (OPTIC). Normative Visual Field Values in Children. *Ophthalmology* 2015. Volume 122, 8; 1711-1716.
- 16- Shiu-Chen Wu, MD; Samuel C.M. Huang, MD; Ching-Liang Kuo, MD; Ken-Kuo Lin, MD; Sue-Mei Lin, MPH. Reversal of optic disc cupping after trabeculotomy in primary congenital glaucoma. *Can J Ophthalmol*-2002. 37 (6).
- 17- Vincent P. DeLuis, M.D. Douglas R. Anderson, M.D. Primary Infantile Glaucoma (Congenital Glaucoma) *Surv Ophthalmol* 28 (1) July-August 1983.
- 18- Olga Álvarez Bulnes. “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”. Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Barcelona 2010.
- 19- Manuela España Contreras, Ildefonso Fernández-Baca Casares. “OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico”. Servicio Andaluz de Salud. ISBN: 978-84-96727-32-8. 2007.

- 20- Salchow DJ, Oleynikov YS, Chiang MF, Kennedy-Salchow SE, Lantong K, Tsai JC, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006; 113 (5): 786-91.
- 21- S. Nadeau, R. Coste, E. Cornand, D. Denis Mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires par tomographie à cohérence optique chez les enfants hypertones et glaucomateux. Communication de la Société Française d'ophtalmologie. Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalo-Universitaire Nord, Marseille. Disponible sur Internet le 20 mars 2010.
- 22- Juan P. Lopez, MD; Sharon F. Et al. Central Corneal Thickness in Children and Adolescents With Pediatric Glaucoma and Eye Disorders at Risk of Developing Glaucoma *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2011; 48,(2): 108-116.
- 23- Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976; 54:258-290.
- 24- Louis Tong, Seang-Mei Saw, Jyh-Kuen Siak. Corneal thickness determination and correlates in Singaporean schoolchildren. *IOVS (Investigate Ophthalmology & Visual Science)*, november 2004, vol 45; 11: 4004-4009.
- 25- Kathryn M. Haider, MD; Casey Mickler, MD; Dana Oliver, MPH; Frank J. Moya, MD; Oscar A. Cruz, MD; Bradley V. Davitt, MD . Age and Racial Variation in Central Corneal. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 227-233.
- 26- Guigou, R. Coste, D. Denis. Pachymétrie centrale et comptage cellulaire endothélial dans le glaucome congénital. *J. Fr. Ophtalmol.*, 2008; 31, 5, 509-514. Communication de la SFO.
- 27- Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert ocular response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 990-2.
- 28- Lu F, Xu S, Qu J, Shen M, Wang X, Fang H, Wang J. Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling induced by contact lens wear with eye closure. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 616-22.
- 29- Menezo, J. L. y España, E. (2006). Técnicas exploratorias en oftalmología. Barcelona: Espaxs.

- 30- Inmaculada Bueno Gimeno, I.; Gené Sampedro, A.; España Gregori. Valores de normalidad en parámetros oculares en niños caucásicos españoles E.cien. tecnol. salud. vis. ocul. / vol. 13, no. 1 / enero-junio del 2015 / pp. 137-152 / issn: 1692-8415-isbn-e: 2389-8801.
- 31- Carkeet A, Saw SM, et al. Repeatability of IOLMaster biometry in children. *Optom Vis Sci.* 2004 Nov;81(11):829-34.
- 32- Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, et al. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106:2010-2015.
- 33- Serrano Camacho, J.C. Fuentes, V. C. “Características clínicas de los pacientes con glaucoma pediátrico atendidos en la fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle”. *Med UNAB* 2008; 11, 2: 107-102.
- 34- Sampaolesi, R: Miopía y glaucoma. Glaucoma, Ed. Panamericana. 1990.
- 35- Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma? Société française du glaucome. Réunion du 8 mai 2010.
- 36- Perkins PS, Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low tension glaucoma, and refraction. *Arch. Ophthalmol.* 1982; 100: 1464-7.
- 37- Cahane M, Bartov E. Axial length and scleral thickness effect on susceptibility to glaucomatous damage: a theoretical model implementing Laplace’s law. *Ophthalmic Res* 1992; 24: 280-4. 15
- 38- Lotufo D, Ritch R, Szmyd L Jr, Burris JE. Juvenile glaucoma, race, and refraction. *JAMA* 1989; 261:249-52.
- 39- Chihara E, Liu X, Dong J, et al. Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1997;211:66-71.
- 40- Abadía MI, Hamdi M. Applanation ocular tension in myopia and emetropia. *Br J Ophthalmol* 1970;54:122-5.
- 41- Allen D. Beck. Diagnosis and management of pediatric glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America* 2001; 3:1-16.



- 42- Benjumeda A. et al. Frecuencia relativa de glaucomas primarios acumulados en un servicio de especializado de glaucoma. Arch. Soc. Esp. Oftalmol 1978; 37 (10): 1125-34.
- 43- Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. J AAPOS 1999; 3:308-15.
- 44- Gilbert CE, Rahi JS, Quinn GE. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson GJ, Minassian DC, Weale RA, West SK, eds. *The Epidemiology of Eye Disease*. 2nd ed. London: Edward Arnold Ltd.; 2003:260–286.
- 45- Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan: a nationwide glaucoma survey. Jpn J Ophthalmol 1991; 35:133-55.
- 46- Quigley HA. Reappraisal of the mechanisms of glaucomatous optic nerve damage. Eye 1987; 1:318-22.
- 47- Maria Papadopoulos, Noriko Cable, Jugnoo Rahi, Peng Tee Khaw, et al. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG). Eye Study Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:4100–4106.
- 48- Derrick S Fung, M Allison Roensch, Karanjit S Kooner, H Dwight Cavanagh, Jess T Whitson. Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. Clinical Ophthalmology 2013;7 1739–1746
- 49- Gemenetzi M, Yang Y, Lotery AJ. Current concepts on primary open-angle glaucoma genetics: a contribution to disease pathophysiology and future treatment. Eye (2012) 26, 355–369.
- 50- Fan BJ, Leung YF, Wang N, Lam SC, Liu Y, Tam OS et al. Genetic and environmental risk factors for primary open angle glaucoma. Chin Med J 2004; 117: 706–710.
- 51- Sheffield VC, Stone EM, Alward WL, Drack AV, Johnson AT, Streb LM et al. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. Nat Genet 1993; 4: 47–50.
- 52- Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. Science 1997; 275: 668–670.

- 53- Gong G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki GR, Wilson MR. Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 91–102.
- 54- Fingert JH, He´on E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 899–905.
- 55- Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp Eye Res* 2009; 88: 837–844.
- 56- Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295: 1077–1079.
- 57- Alward WL, Kwon YH, Kawase K, Craig JE, Hayreh SS, Johnson AT et al. Evaluation of optineurin sequence variations in 1048 patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 904–910.
- 58- Koga T, Shen X, Park J-S, Qiu Y, Park BC, Shyam R et al. Differential effects of myocilin and optineurin, two glaucoma genes, on neurite outgrowth. *Am J Pathol* 2010; 176: 343–352
- 59- Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 725–733.
- 60- Porubska M, Krchnava B, Slamova J, Cepilova, Z. Ophthalmic complications in general corticoid therapy. *Cesk Oftalmol.* 1991; 47: 281-5.
- 61- Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997; 350: 979-82.
- 62- Emin Ozkaya, MD; Mustafa Ozsutcu, MD; Fatih Mete, MD Lack of Ocular Side Effects After 2 Years of Topical Steroids for Allergic Rhinitis. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* • Vol. 48, No. 5, 2011.
- 63- Espildora J, Vicuna P, Diaz E. Cortisone-induced glaucoma: a report on 44 affected eyes *J Fr Ophthalmol.* 1981; 4: 503-508.
- 64- Eun Young Choi, BS; David S. Walton, MD Goniotomy for Steroid-Induced Glaucoma: Clinical and Tonographic Evidence to Support Therapeutic Goniotomy. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2015; 52 (3).

- 65- Benjumeda, A. Esteban, E. El glaucoma cortisónico: una iatrogenia frecuente. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 1973 NOV; 33: 1031-1042.
- 66- Montero de Espinosa, I., Ocular hypertension in children treated with brimonidine 0.2%.clinical study. Arch Soc. Esp. Oftalmol 2006; 81 n.3.
- 67- Rolle, T, Cipullo, D. Evaluation and comparison between the effects on intraocular pressure and retinal blood flow of two antiglaucomatous drugs administered in monotherapy: brimonidine and latanoprost. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000; 232: 50-52.
- 68- Stewart WC, Holmes KT, Washout periods for brimonidine 0.2% and latanoprost 0.005%. Am J Ophthalmol 2001; 131: 798-799.
- 69- [www.enfermidadesraras.org](http://www.enfermidadesraras.org)
- 70- Benjumeda, A. Esteban, E. Correlación entre fase evolutiva en el momento diagnóstico y curso ulterior del glaucoma simple. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 1974; 34: 571-574.
- 71- Benjumeda Salinas, Alfredo. Glaucomatología para especialistas no especializados.
- 72- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120: 714-720.
- 73- Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. Arch Ophthalmol 1998; 116: 1640–1645.
- 74- Ron Rajecki. Glaucoma may be linked to allergens, Ophthalmology Times May 20, 2015.
- 75- Lijo-Pavia, J. Cortisona y tonus ocular. Rev. Otoneurooftal. (B. Air.), 1952; 27: 14.
- 76- Benjumeda, A. El glaucoma Cortisónico: una iatrogenia frecuente. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, 1973 NOV; 33: 1031-1042.
- 77- Landolt, E. On Myopia. Harrison & Sons. London 1879.

- 78- Nettleship, E. On the prognosis in chronic glaucoma. *Ophthalmic Hosp. Rep. London*, 1888; 12: 215.
- 79- Guttman, E. Klinisch-Statistische Beiträge zur Aetiologie der hochgradigen Kurzsichtigkeit. *Arch. F. Ophth.* 1902; 54; 268.
- 80- Díaz Domínguez, D. Más sobre la miopía e hipertensión ocular. *Soc. oftal. hisp.-amer.* 1966; 26: 935-942.
- 81- Apollonio A, Weigelin E. Monolateral high myopia and amblyopia in great myopia. *Bollettino D'oculistica.* 1964, 43:19-24.
- 82- Leydhecker, W. Zur Verbreitung des glaukom simplex in der scheinbar gesunden, augenärztlich nicht behandelten bevölkerung. *Docum. Ophthal.* 1959; 13: 359-358.
- 83- Daubs JG. Crick RP. Effect of refractive error on the risk of ocular hypertension and open angle glaucoma. *Trans. Ophthalmol Soc. U.K.* 1981; 101: 1221-126.
- 84- Axenfeld, T. Hochgradige. Myope und Galukom. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1920; 65: 391.
- 85- Perkins, ES. Phelps CD. Open angle glaucoma, ocular hypertension, low-tension glaucoma and refraction. *Acta. Ophthalmol*, 1982; 100: 1464-1467.
- 86- Lee, Susanna M. Y. Intraocular Pressure in Anisometropic Children. *Optometry & Vision Science.* December 2000; 77 (12): 675-679.
- 87- Lee A., et al Intraocular pressure associations with refractive error and axial length in children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 5-7.
- 88- Edward S. Perkins, MD; Charles D. Phelps, MD. Open Angle Glaucoma, Ocular Hypertension, Low-Tension Glaucoma, and Refraction. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(9):1464-1467
- 89- Graham E. Quinn, MD, Jesse A. Terri L. Youn. Association of Intraocular Pressure and Myopia in Children. *Ophthalmology* 1995; 102. (2):180–185.
- 90- Jensen, H. Myopia progression in young school children and intraocular pressure. *Documenta Ophthalmologica.* 1992; 82 (3): 249-255.

- 91- Goss, David A. Clinical Findings Before the Onset of Myopia in Youth: Intraocular Pressure. *Optometry & Vision Science*. 1999. 756 (5)
- 92- Edwards M. H., Brown, B. IOP in myopic children: the relationship between increases in IOP and the development of myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1996; 16 (3): 243–246.
- 93- Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim HR, Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009; 84 (10):491-500.
- 94- Blanco González, Y. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2013; 26(2): 605-614.
- 95- Hatanaka M, Vessani RM. Efecto de análogos de las prostaglandinas y prostamidas sobre el grosor de la córnea central. *J Ocul Pharmacol Therap* . 2009.
- 96- Enyedi LB, Freedman SF. Latanoprost for the treatment of pediatric Glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 (1): 129-32.
- 97- Romanet J.-P., K. Palombi K. Noël C., Comment s'assurer de la stabilité d'un glaucome? La pression intraoculaire. *J. Fr. Ophtalmol.*, 2006; 29, Hors série 2, 2S17-2S21.
- 98- Mohamed S, Lee GK. Repeatability and reproducibility of pachymetric map- ping with Visante anterior segment- optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48: 5499- 5504.
- 99- Li Y, Shekhar R. Corneal pachymetry mapping with high- speed optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006; 113:792-799.
- 100- Whitacre M, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993 May 15; 115(5):592-6.
- 101- Ehlers, N. Graft. Thickness after penetrating keratoplasty. *Acta. Ophthalmol. (Copenhagen)* 1974. 52, 885–892.
- 102- Hussein MA, Corneal thickness in children. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138 (5):744-748.

- 103- Haider KM, Mickler C, Moya FJ. Age and racial variation in central corneal thickness of preschool and school-aged children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008; 45(4):227-233.
- 104- Dai E, Gunderson CA. Pediatric central corneal thickness variation among major ethnic populations. *J AA-POS*. 2006; 10 (1):22-25.
- 105- Badalà F, et al. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (5): 724-32.
- 106- Son C. Huynh, MBBS, MMed, Xiu Ying Wang, MB, MMed, George Burlutsky, MStat, and Paul Mitchell, MD. Symmetry of Optical Coherence Tomography Retinal Measurements in Young Children. *Am J Ophthalmol* 2007; 143 (3): 518-20.
- 107- Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994; 101:1445–55.
- 108- Kanski J.J. *Oftalmología Clínica. Glaucoma*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1985;7:10-