



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



FRECUENCIA DE GLAUCOMA SECUNDARIO EN ORBITOPATIA  
DISTIROIDEA

T E S I S DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

**DRA. MIRYAM JESSICA ARÉVALOS PALOMINO**

ASESOR

DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F; AGOSTO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **FIRMAS**

---

**DR. JOSÉ LUÍS MATAMOROS TAPIA**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES**

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA. MIRYAM JESSICA ARÉVALOS PALOMINO**

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

## **AGRADECIMIENTOS**

A Joshua por su paciencia y sacrificio y por que sin él no tendría otra finalidad todo el esfuerzo realizado en lograr las metas que me pongo.

A mi madre por su apoyo durante tantos años.

A la Dra Astrid Villavicencio por su ayuda, su tiempo y por todo lo que tuvo que hacer o dejar de hacer para la realización de esta tesis.

## Resumen

Título: Frecuencia de glaucoma secundario en orbitopatía distiroidea

Planteamiento del problema: ¿Cuál es la frecuencia con la que el glaucoma secundario se presenta en pacientes con orbitopatía distiroidea?

Objetivo: Determinar la frecuencia con la que el glaucoma secundario se presenta en pacientes con orbitopatía distiroidea

Variables independientes: Edad, sexo, agudeza visual, grado de orbitopatía distiroidea, exoftalmos, restricción movimientos oculares, paquimetría, presión intraocular (PIO) corregida, PIO a la supraversion corregida, variación de la PIO, campo visual, excavación del nervio óptico.

Variable dependiente: Glaucoma secundario.

Diseño de estudio: Descriptivo, transversal, prospectivo, observacional, no comparativo. Serie de casos.

Descripción general: Se llevó a cabo la búsqueda de los pacientes con diagnóstico de oftalmopatía distiroidea en formatos 4-30-6, de los últimos tres años. Se tomaron los nombres y números de afiliación de los pacientes para ser localizados. Por tabla de números aleatorios se seleccionó a los pacientes necesarios para completar la muestra. Se les invitó para participar en el estudio y los que aceptaron fueron citados y una vez que firmaron consentimiento informado se interrogaron y completó exploración. Se les solicitó campimetría en caso de no contar con una reciente, además de paquimetría corneal. Se determinó que pacientes tienen glaucoma y/o hipertensión ocular. Ya teniendo la información se hizo el análisis de datos y se redactó informe final.

Resultados: Fueron 15 hombres y 25 mujeres. La edad promedio fue de 49.5+/-11.13. La AV fue de 20/70 o mejor en el 67% y la capacidad visual en el 87%. La mayor parte de los pacientes presentaron orbitopatía grado 5. El 35% no presentaban exoftalmos y 48% lo presentaban de forma bilateral. Solo el 17% no presento restricción a los movimientos oculares. El 50% de los pacientes presentaban limitación a la elevación de uno o ambos ojos. Las paquimetrías fueron normales. El 97% presento TIO normal a la PPM y la pba de Braley fue positiva solo en 27%. La mayor parte de los pacientes presento papilas y campos visuales sospechosos o alterados francamente. El 60% de los pacientes se catalogaron sin glaucoma, 30% con glaucoma secundario y 10% con hipertensión ocular.

Discusión: La frecuencia de la enfermedad por sexo fue mayor en las mujeres tal y como lo reportan otras fuentes, no se encontraron diferencias entre los rangos de edad en comparación con la literatura. Los pacientes valorados en este estudio mostraban grados avanzados de orbitopatía. La tercera parte de los pacientes presentaban glaucoma secundario y sólo una décima parte presentaban hipertensión ocular, lo que da un 40% de pacientes portadores de patología glaucomatosa, lo que rebasa lo reportado por la literatura

Conclusiones: El glaucoma secundario y la hipertensión ocular por la orbitopatía se presentaron en un alto porcentaje, mayor al reportado en la literatura universal. Estos ligados de forma importante a la limitación a la supraversion. La detección oportuna de la hipertensión ocular con el consecuente manejo de esta puede limitar las secuelas graves del glaucoma tales como la pérdida visual y restricción del campo visual.

## **INDICE**

|  |    |
|--|----|
| Marco teórico                            | 6  |
| Pregunta de investigación                | 9  |
| Justificación                            | 9  |
| Hipótesis                                | 10 |
| Objetivo general                         | 10 |
| Objetivos particulares                   | 10 |
| Variables independientes                 | 10 |
| Variable dependiente                     | 15 |
| Diseño del estudio                       | 15 |
| Universo del estudio                     | 15 |
| Población de estudio                     | 15 |
| Criterios de selección                   | 16 |
| Tamaño de la muestra                     | 16 |
| Resultados                               | 17 |
| Discusión                                | 26 |
| Conclusiones                             | 28 |
| Anexo 1. Formato de recolección de datos | 29 |
| Anexo 2. Consentimiento informado        | 30 |
| Bibliografía                             | 31 |

## MARCO TEORICO

La enfermedad de Graves afecta aproximadamente al 0.5% de la población y es causa de hipertiroidismo en el 50-80% de los casos. Es más frecuente en mujeres con un rango de 5-10:1. El pico de incidencia esta entre los 30 y 60 años y puede haber antecedentes familiares. Se caracteriza por pérdida de peso, intolerancia al calor, insomnio, temblor, irritabilidad, etc. Los signos son taquicardia, proptosis, hiperreflexia, etc. Las manifestaciones de la orbitopatía distiroidea pueden variar en severidad y son independientes de los niveles sistémicos de hormonas tiroideas. (1)

Hay predisposición genética, con aumento en la prevalencia en presencia de HLA-B8 y HLA-DR3 en pacientes con Graves. (1)

Es más frecuente encontrar oftalmopatía distiroidea en fumadores con un riesgo relativo de 2. El hábito de fumar también aumenta la severidad de la enfermedad. (2,3)

La enfermedad de Graves es debida a la unión de autoanticuerpos IgG dirigidos contra el receptor de TSH en las células foliculares tiroideas. Los fibroblastos en la orbita aumentan los receptores para la TSH lo que incrementa la actividad, otros autoantígenos son las proteínas G2S y D1 en los músculos extraoculares. Los linfocitos infiltran la grasa orbitaria, secretan IL-2, IFN gama, y TNF alfa, también IL-4, IL-5 e IL-10, lo que da por resultado respuesta inflamatoria, quimiotaxis y proliferación celular. (4). Los tejidos orbitarios aumentan su volumen por acumulación de glucosaminoglicanos con predominio de hialuronato, estos provocan edema de los músculos y grasa orbitarios. Los músculos comienzan a tornarse fibróticos y sufren atrofia, secundario al depósito de glucosaminoglicanos en el perimio de los músculos extraoculares, lo cual provoca también alteración de los movimientos oculares. Hay disminución del drenaje venoso y linfático lo que aumenta el edema de los tejidos orbitarios. La expansión de los tejidos confinados entre las paredes orbitarias produce un aumento de la presión intraorbitaria induciendo daño por compresión a los mismos. La oftalmopatía distiroidea se presenta en el 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves (2,4).

Esta se caracteriza por retracción palpebral, lagofthalmos, queratitis, proptosis, miopatía restrictiva, elevación de la presión intraocular y defectos de la agudeza y campos visuales. (5)

Werner (2) propuso la siguiente clasificación para la orbitopatía distiroidea que es usada internacionalmente:

Clase 0: no signos, ni síntomas

Clase 1: sólo signos, no síntomas. Signos limitados al parpado superior, retracción, con o sin visión de esclera y/o proptosis, sólo asociada a clase 1, hasta 22 mm. Hasta esta clase se considera Oftalmopatía No Infiltrativa.

Clase 2: compresión de tejidos blandos, síntomas de excesiva lagrimación, sensación de cuerpo extraño, malestar retrobulbar, fotofobia, sin diplopía.

Clase 3: proptosis mayor de 22 mm, o asociada a clases 2 a 6.

- A. Ausente < 20 mm
- B. Mínima 21-23 mm
- C. Moderada 24-27 mm
- D. Severa >28 mm

Clase 4: compromiso de músculos extraoculares, usualmente con diplopía

- A. Ausente
- B. Mínima; limitación de movimiento evidente en extremos de la mirada en una o más direcciones
- C. Moderada; restricción evidente de movimiento sin fijación de posición
- D. Marcada: fijación de posición de el o los ojos.

Clase 5: Compromiso corneal, debida primeramente a lagoftalmos

- A. Ausente
- B. Mínima; laceración
- C. Moderada; ulceración
- D. Marcada; necrosis o perforación

Clase 6: Pérdida visual, por compromiso del nervio óptico

- A. Ausente
- B. Mínima; palidez del disco, defecto campimétrico. Visión 20/20 a 20/60
- C. Moderada. Palidez del disco y visión 20/70 a 20/200
- D. Marcada. Visión menor de 20/200

Es más frecuente en los hombres encontrar exoftalmos severo y neuropatía óptica compresiva. (2)

La hipertensión ocular o glaucoma secundario se ha reportado en la enfermedad de Graves (6). Este y el glaucoma primario de ángulo abierto comparten algunos signos, como son la elevación de la presión intraocular y los defectos del campo visual, que pueden confundir al oftalmólogo (4) El glaucoma primario de ángulo abierto es diagnosticado a través de la triada clásica de elevación de la presión intraocular, cambios glaucomatosos en el nervio óptico y la presencia de pérdida periférica del campo visual en presencia de un ángulo abierto en la cámara anterior. Algunos factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma son: edad avanzada, elevación de la presión

intraocular, historia familiar de glaucoma y raza negra. (5). Son factores de predicción: Espesor corneal central adelgazado, índice copa-disco elevado en la papila, alteraciones campimétricas características. (10). La hipertensión ocular está presente cuando hay elevación de la presión intraocular sin cambios campimétricos o del nervio óptico al estudio de fondo de ojo. (5)

Uno de los reportes más tempranos entre glaucoma y trastornos tiroideos fue en 1897, cuando Brailey y colaboradores describen 5 casos de mujeres jóvenes con tirotoxicosis y glaucoma (7). La presencia de hipertensión ocular en Graves se ha reportado en algunos estudios de un 0.4 hasta 20% dependiendo de la población estudiada (6,7-8) que en su mayoría son asiáticos, europeos y estadounidenses.

Hay muchas teorías acerca de la causa del incremento de la presión intraocular los cuales incluyen la deposición de mucopolisacáridos en la malla trabecular, incremento en la resistencia del flujo del humor acuoso secundario a la restricción y compresión del globo ocular debido a la fibrosis de los músculos extraoculares y el incremento de la presión venosa episcleral asociada a la elevación de la presión intraorbitaria (6,8-9).

Se encuentra mayor aumento de la presión intraocular a la supraversion dado por el recto inferior fibrótico siendo el primer afectado a lo cual siguen el recto medial, superior y posteriormente el resto que traccionan el ojo y provoca el bloqueo del flujo hacia afuera del drenaje del humor acuoso y por la congestión orbitaria.(5,11) Para medir el aumento de la presión intraocular en el paciente con orbitopatía distiroidea se diseñó la prueba de Brailey , que consiste en tomar la presión intraocular con el ojo en supraducción y se considera positiva al presentar una variación de 3 mmHg en relación a la tomada con la mirada al frente.(14)

Estudios previos han demostrado que posterior al tratamiento de la orbitopatía distiroidea ya sea con esteroides vía oral o en pulsos o con procedimientos descompresivos, y del manejo del estrabismo ya sea con toxina botulínica o con cirugía, la presión intraocular tiende a la disminución (11,12)

Otro aspecto importante en estos pacientes es la alteración del campo visual. Este puede verse disminuido por daño al nervio óptico. La neuropatía óptica es originada por la expansión del ápex orbitario dada por los músculos extraoculares que comprimen el nervio óptico. El 5% de los pacientes con oftalmopatía distiroidea se ven afectados por esta situación. Puede ser asintomática o en algunos casos presentar visión borrosa, disminución de la visión a color y contraste, hasta la completa pérdida visual. (13) La afección del campo visual en los pacientes con orbitopatía distiroidea puede estar presente sin evidencia clínica de lesión al nervio óptico. La afección al campo visual que con mayor frecuencia se encuentra es el escotoma nasal inferior (14)

Es difícil diferenciar un campo visual glaucomatoso de uno con daño por neuropatía óptica compresiva (7).

El daño glaucomatoso puede ser prevenido, lo cual es demostrado en algunos reportes pero es variable dependiendo del tiempo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico de glaucoma (7) (15,16)

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia con la que el glaucoma secundario se presenta en pacientes con orbitopatía distiroidea?

## **JUSTIFICACIÓN**

En el HG CMNR se reportó en el servicio de oftalmología durante el 2008 que el 8.89% de los pacientes fueron atendidos por glaucoma, glaucoma secundario a otros trastornos, otros glaucomas y glaucoma no especificado. En tanto que el 1.0983% de los pacientes de esta misma serie presentaban algún trastorno tiroideo.\*

El tratar pacientes para prevenir el daño por glaucoma reduce los costos anuales al compararlo con el tratamiento de un paciente que ya presenta daño glaucomatoso. También teniendo impacto en el factor económico, la pérdida visual puede ser menor en aquellos pacientes que reciben tratamiento oportunamente.

---

\*FUENTE: Concentrados de consulta anual del archivo del Hospital General Gaudencio González Garza en el CMN La Raza

Es importante identificar la frecuencia con la que el glaucoma secundario se presenta en orbitopatía distiroidea, ya que el daño visual podría prevenirse o disminuirse en estos pacientes Debido a que el Hospital de la Raza es un tercer nivel, estimamos que es posible que la frecuencia de pacientes con orbitopatía distiroidea y glaucoma secundario sea mayor que el reportado en la literatura universal.

## **HIPOTESIS**

El glaucoma secundario se presenta en al menos el 20% de los pacientes con orbitopatía distiroidea.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la frecuencia con la que el glaucoma secundario se presenta en pacientes con orbitopatía distiroidea

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Detectar en la consulta de órbita los pacientes que acuden por orbitopatía distiroidea.
- Cuantificar cuántos de estos presentan glaucoma secundario

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

### **Edad**

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido que ha pasado desde el nacimiento de un individuo
- Definición operacional: Se anotará la registrada en el expediente en la última cita.
- Categorización: Años
- Escala de medición: Cuantitativa discreta

### **Sexo**

- Definición conceptual: Características anatómicas que diferencian a las personas en hombres y mujeres
- Definición operacional: Se anotará el registrado en el expediente clínico

- Categorización: Hombre o Mujer
- Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica

### **Agudeza visual**

- Definición conceptual: Capacidad del ojo para discriminar como diferentes dos puntos próximos. Existen varias escalas para su registro siendo la más conocida la de Snellen para pacientes letrados y la de E para iletrados que la reporta desde 20/400 hasta 20/20. En pacientes con visión inferior a 20/400 puede emplearse como medida de la visión la distancia a la que pueden contar dedos, discriminar el movimiento de las manos o percibir luz.
- Definición operacional: Se tomará la agudeza visual reportada en el expediente con corrección óptica o en su defecto con estenopeico,
- Categorización: 20/400, 20/200, 20/100, 20/70, 20/50, 20/40, 20/30, 20/25, 20/20, cuenta dedos, movimiento de manos, percibe luz, no percibe luz.
- Escala de medición: Cualitativa nominal politómica

### **Grado de orbitopatía distiroidea**

- Definición conceptual: Patología de los músculos oculares y de la grasa orbitaria causada por hipertiroidismo
- Definición operacional: De acuerdo a lo anotado en el expediente se incluirá a cada paciente en una clase de acuerdo a la clasificación internacional de Werner en:

Clase 0: sin síntomas ni signos

Clase 1: solo signos

Clase 2: afección de tejidos blandos

Clase 3: proptosis

Clase 4: afección de músculos extraoculares

Clase 5: involucro corneal

Clase 6: afección del nervio óptico

- Categorización: Clases 0,1,2,3,4,5,6.

- Escala de medición: Cualitativa ordinal politómica

### **Exoftalmos**

- Definición conceptual: Cambio de situación del ojo dentro de la órbita que lo proyecta hacia adelante.
- Definición operacional: Por medio del exoftalmómetro de Hertel se realizará la medición del paciente. Se considerará como normal cuando la medición sea hasta 20mm y como proptosis cuando sea de 21mm o más.
- Categorización: Normal - Proptosis
- Escala de medición: Nominal dicotómica

### **Restricción movimientos oculares**

- Definición conceptual: Limitación del desplazamiento de los globos oculares
- Definición operacional: De acuerdo a la revisión oftalmológica que se le haga al paciente se determinará la presencia de limitación de los movimientos oculares de forma monocular y se referirá la posición en la que se encuentra la limitación ya sea en elevación, depresión, abducción y aducción y además se anotará la restricción del movimiento en cruces de acuerdo a la siguiente regla:
  - Sin limitación: cuando el globo se desplace completamente hacia todos los sentidos.
  - Limitación de + como el mínimo perceptible, ++ cuando el globo ocular se desplace solo la mitad de su trayecto normal, +++ cuando se desplace menos de la mitad de su trayecto normal, y + +++ parálisis total.
- Categorización: Cuantificado en cruces y dirección de la limitación
- Escala de medición: Cualitativa ordinal politómica

### **Paquimetría**

- Definición conceptual: Medición del espesor corneal central
- Definición operacional: Se anotará el valor dado en la medición del espesor corneal central por medio de un paquímetro ultrasónico Pacline OPTIKON. Se tomará aplicando la sonda del paquímetro sobre el centro

de la superficie corneal en posición primaria de la mirada, previa instilación tópica de tetracaína. Se considera normal cuando esta es de 510 a 560 micras.

- Categorización: micras de espesor
- Escala de medición: Cuantitativa discreta

### **Presión intraocular (PIO) corregida**

- Definición conceptual: Presión o tensión interna del contenido intraocular que es ejercida sobre la esclera, determinada por el equilibrio entre la producción y salida del humor acuoso y la resistencia de la esclera y corregida por el valor del grosor corneal central
- Definición operacional: Se tomará la presión intraocular en la revisión del paciente con tonómetro de aplanación de Goldman. Se corregirá la medición de acuerdo a la paquimetría obtenida. Si la paquimetría es normal (510 a 560 micras) se anotará directamente la medida tomada con el tonómetro. Si la medición es menor de 510 micras, se sumará a la medida de la tonometría un mm de mercurio por cada 25 micras que se obtengan de la resta de 510 menos la medida obtenida de la paquimetría. Si la medición es mayor de 560 micras, se restará un mm de mercurio por cada 25 micras que se obtengan de la resta de la medida de la paquimetría menos 560.
- Categorización: Baja 0-7 mmHg, Normal 8-20 mmHg, Alta 21 o más mmHg
- Escala de medición: Cualitativa nominal politómica

### **PIO a la supravisión corregida**

- Definición conceptual: Presión o tensión interna del contenido intraocular que es ejercida sobre la esclera, determinada por el equilibrio entre la producción y salida del humor acuoso y la resistencia de la esclera y corregida por el valor del grosor corneal central, tomada durante la mirada hacia arriba.
- Definición operacional: Se tomará la presión intraocular en la revisión del paciente con tonómetro de aplanación de Goldman, mirando hacia arriba. Se corregirá la medición de acuerdo a la paquimetría obtenida. Si la paquimetría es normal (510 a 560 micras) se anotará directamente la medida tomada con el tonómetro. Si la medición es menor de 510 micras, se sumará a la medida de la tonometría un mm de mercurio por cada 25 micras que se obtengan de la resta de 510 menos la medida obtenida de la paquimetría. Si la medición es mayor de 560 micras, se restará un mm de mercurio por cada 25 micras que se obtengan de la resta de la medida de la paquimetría menos 560.

- Categorización: Baja 0-7 mmHg, Normal 8-20 mmHg, Alta 21 o más mmHg
- Escala de medición: Cualitativa nominal politómica

### **Variación de la PIO**

- Definición conceptual: Prueba de Brailey: Diferencia entre la presión intraocular en ortoposición y en supravversión.
- Definición operacional: Se tomará la presión intraocular corregida en posición primaria de la mirada y en supravversión, de haber una diferencia de 3mmHg o más se considerará que existe variación.
- Categorización: Sin variación, con variación
- Escala de medición: Nominal dicotómica

### **Campo visual**

- Definición conceptual: Porción de espacio en que los objetos son vistos simultáneamente, teniendo el ojo inmóvil y fijándolo sobre un punto determinado y fijo.
- Definición operacional: Se realizará campimetría con el campímetro Humphrey blanco sobre blanco 24-2 evaluando en cada campo visual: a) índices de confiabilidad (pérdidas de fijación, errores falsos negativos y errores falsos positivos); b) la sensibilidad foveal (valor en decibeles del centro de fijación); c) índices globales (desviación media, desviación estándar del patrón corregido)
- Categorización: Normal, sospechoso, alterado
- Escala de medición: Nominal politómica

### **Excavación del nervio óptico**

- Definición conceptual: Imagen oftalmoscópica del nervio óptico que se encuentra por delante de la lámina cribosa, tomando en cuenta la relación entre el tamaño de la papila y la excavación y la forma.
- Definición operacional: Por medio de oftalmoscopia directa se hará la observación de la excavación

- Categorización: Normal  $<0.4$ , Sospechosa  $> 0.4$
- Escala de medición: Nominal dicotómica

## **VARIABLE DEPENDIENTE**

### **Glaucoma secundario**

- Definición conceptual: Neuropatía óptica con o sin aumento de la presión intraocular, que provoca alteraciones en el nervio óptico que se refleja en daño al campo visual.
- Definición operacional: Se considerará que el paciente se encuentra sin glaucoma cuando la excavación sea menor de 0.4, el campo visual sea normal y la presión se encuentre normal. Con glaucoma secundario a orbitopatía distiroidea cuando la PIO corregida sea mayor de 21 mmHg, con prueba de Braly positiva, y con daño en la papila y campo visual.
- Categorización: Sin glaucoma, glaucoma secundario
- Escala de medición: Cualitativa nominal

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Descriptivo, transversal, prospectivo, observacional. Serie de casos.

## **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes con orbitopatía distiroidea

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con orbitopatía distiroidea que acudieron a la consulta de Orbita del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza durante los últimos 3 años

## **CRITERIOS DE SELECCION**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes de sexo masculino o femenino, mayores de edad, con diagnóstico de orbitopatía distiroidea de la consulta externa de oftalmología del Hospital "Gaudencio González Garza"

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no deseaban participar en el estudio o no firmaron consentimiento informado

### **Criterios de eliminación**

Pacientes que no completaron el estudio

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Hipótesis de trabajo:

El 30% de los pacientes con orbitopatía distiroidea presentan glaucoma

Usando la fórmula para una variable nominal dicotómica

$$N = 4z\alpha^2 P(1-P) \div W^2$$

Considerando que

$z\alpha = 1.645$  para un nivel de confianza del 90%

$P = 0.3$

$W = 0.25$  para una amplitud del intervalo de confianza de 0.25

El tamaño de la muestra estimado es de 37 pacientes.

## **Muestreo**

Probabilístico aleatorio simple

## RESULTADOS

De los últimos tres años se atendieron 70 pacientes con diagnóstico de oftalmopatía distiroidea, orbitopatía distiroidea o enfermedad de Graves. Por tabla de números aleatorios se seleccionó a 40 pacientes, a quienes se les invitó telefónicamente para participar en el estudio, se citaron y una vez que firmaron consentimiento informado se interrogaron y se completó exploración. Se les solicitó campimetría en caso de no contar con una reciente, además de paquimetría corneal.

De los 40 pacientes, 25 fueron mujeres (63%) y 15 hombres (37%), con una relación de 1.7:1 mujer:hombre.

La edad promedio fue de  $49.5 \pm 11.13$  años, media de 52, moda de 42 y rango de 26 a 66 años.

La AV fue de 20/70 o mejor en el 65% de los ojos derechos y en el 67.5% de los ojos izquierdos. Con la corrección óptica la AV fue de 20/70 o mejor en el 82.5% de los ojos derechos y en el 87.5% de los ojos izquierdos. En la siguiente tabla se anota la AV de todos los pacientes.

Tabla 1. Agudeza visual con y sin corrección.

| AV             | OD        | OD  | OI        | OI    | CV OD     | CVOD  | CVOI      | CVOI  |
|----------------|-----------|-----|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| NPL            | 2 (5%)    |     | 1 (2.5%)  |       | 2 (5%)    |       | 1 (2.5%)  |       |
| PL             | 1 (2.5%)  |     | 0         |       | 1 (2.5%)  |       | 0         |       |
| cd de 1 a 3mts | 4 (10%)   |     | 5 (12.5%) |       | 0         |       | 1 (2.5%)  |       |
| 20/800         | 1 (2.5%)  |     | 0         |       | 0         |       | 0         |       |
| 20/200         | 1 (2.5%)  |     | 1 (2.5%)  |       | 2 (5%)    |       | 1 (2.5%)  |       |
| 20/100         | 5 (12.5%) | 35% | 6 (15%)   | 32.5% | 2 (5%)    | 17.5% | 2 (5%)    | 12.5% |
| 20/70          | 9 (17.5%) |     | 3 (7.5%)  |       | 3 (7.5%)  |       | 2 (5%)    |       |
| 20/50          | 3 (7.5%)  |     | 9(17.5%)  |       | 4 (10%)   |       | 6 (15%)   |       |
| 20/40          | 7 (17.5%) |     | 7 (17.5%) |       | 7 (17.5%) |       | 9(17.5%)  |       |
| 20/30          | 5 (12.5%) |     | 5 (12.5%) |       | 8 (20%)   |       | 8 (20%)   |       |
| 20/25          | 2 (5%)    |     | 2 (5%)    |       | 5 (12.5%) |       | 5 (12.5%) |       |
| 20/20          | 0         | 65% | 1 (2.5%)  | 67.5% | 6 (15%)   | 82.5% | 5 (12.5%) | 87.5% |

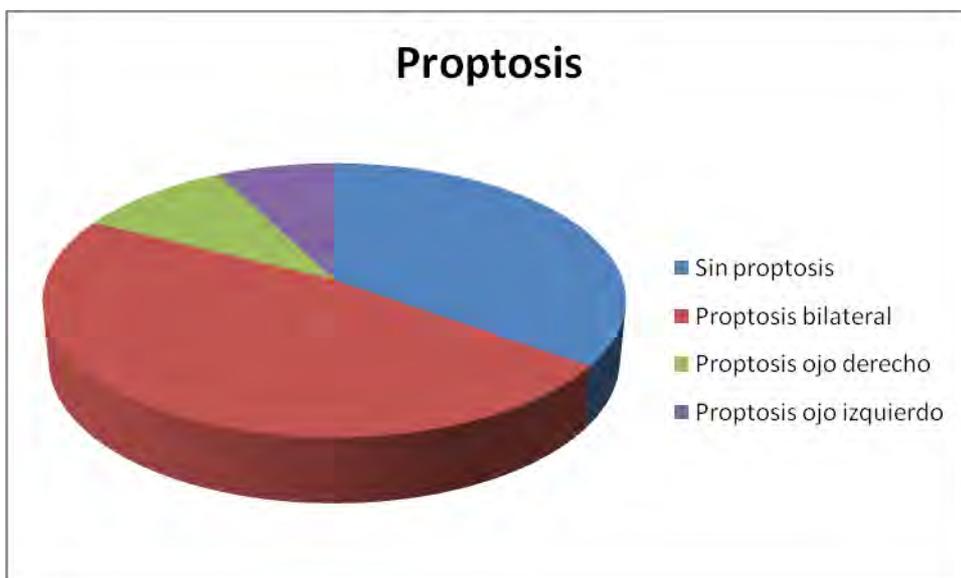
Solo un paciente (2.5%) presentó un grado diferente de orbitopatía distiroidea, siendo grado 6 en el ojo derecho y grado 4 en el OI. En los 39 pacientes restantes la orbitopatía fue grado 2 en 3 de ellos (7.5%), grado 4 en 14 (35%), grado 5 en 15(37.5%) y grado 6 en 7(17.5%).

Gráfica 1. Grado de orbitopatía distiroidea



En cuanto al exoftalmos, 14(35%) pacientes no lo presentaban. De los 36 restantes, 19(47.5%) lo presentaron de forma bilateral, 4(10%) solo en el ojo derecho y 3(7.5%) solo en el ojo izquierdo.

Gráfica 2. Presencia de proptosis



Siete pacientes (17.5%) no presentaron restricción a los movimientos oculares. Cinco pacientes (12.5%) tenían alteración a la PPM, 1(2.5%) en endotropía del OD que no alterna al pantalleo, 2(5%) en endotropía del OI que no alterna al pantalleo, 1(2.5%) hipertropía del OD y uno con endotropía bilateral de 20DP. El 50% presentaron de una a tres + de limitación a la supraducción de OD y el

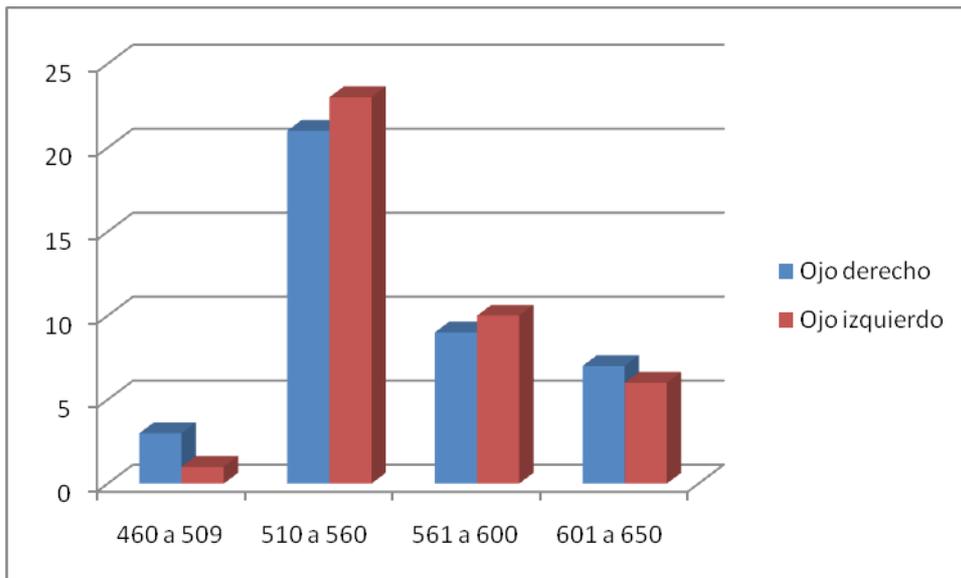
52.5% en el izquierdo. En la siguiente tabla se anota el grado de limitación de todos los pacientes

Tabla 2. Limitación a los movimientos oculares y grado de los mismos

|    | Limitación     | Add      | Abd      | Infra | Supra      | Combinación | Todas     |
|----|----------------|----------|----------|-------|------------|-------------|-----------|
| OD | Sin limitación | 0        | 0        | 0     | 0          | 0           | 7 (17.5%) |
|    | una +          | 0        | 1 (2.5%) | 0     | 13 (32.5%) | 1 (2.5%)    | 4 (10%)   |
|    | dos +          | 0        | 0        | 0     | 4 (10%)    | 1 (2.5%)    | 1 (2.5%)  |
|    | tres +         | 0        | 0        | 0     | 3 (7.5%)   | 1 (2.5%)    | 0         |
|    | cuatro +       | 0        | 2 (5%)   | 0     | 0          | 1 (2.5%)    | 1 (2.5%)  |
|    | Total          | 0        | 3 (7.5%) | 0     | 20 (50%)   | 4 (10%)     | 6 (15%)   |
| OI | Sin limitación | 0        | 0        | 0     | 0          | 0           | 7 (17.5%) |
|    | una +          | 1 (2.5%) | 1 (2.5%) | 0     | 15 (37.5%) | 0           | 4 (10%)   |
|    | dos +          | 0        | 0        | 0     | 4 (10%)    | 1 (2.5%)    | 1 (2.5%)  |
|    | tres +         | 0        | 0        | 0     | 2 (5%)     | 1 (2.5%)    | 0         |
|    | cuatro +       | 0        | 3 (7.5%) | 0     | 0          | 0           | 0         |
|    |                | 1 (2.5%) | 4(10%)   | 0     | 21(52.5%)  | 2(5%)       | 5(12.5%)  |

La paquimetría corneal promedio fue de  $555 \pm 38.35$  micras en el ojo derecho, moda de 543, media de 546 y rango de 460 a 631 micras. En el ojo izquierdo el promedio fue de  $556 \pm 36.48$  micras, moda de 536, media de 544 y rango de 460 a 633 micras.

Gráfico 3. Paquimetría corneal (en micras) por rangos para cada ojo.



La presión intraocular corregida a la posición primaria de la mirada en ambos ojos se presentó alta en un paciente (2.5%) y normal en un los 39 restantes (97.5%). La presión intraocular a la superversión fue alta en el ojo derecho en 5 pacientes (12.5%) y en el izquierdo en 3 pacientes (7.5%), el restante fue normal. En ningún caso se encontró baja.

Gráfico 4. Presión intraocular (PIO) corregida a la posición primaria de la mirada (PPM)

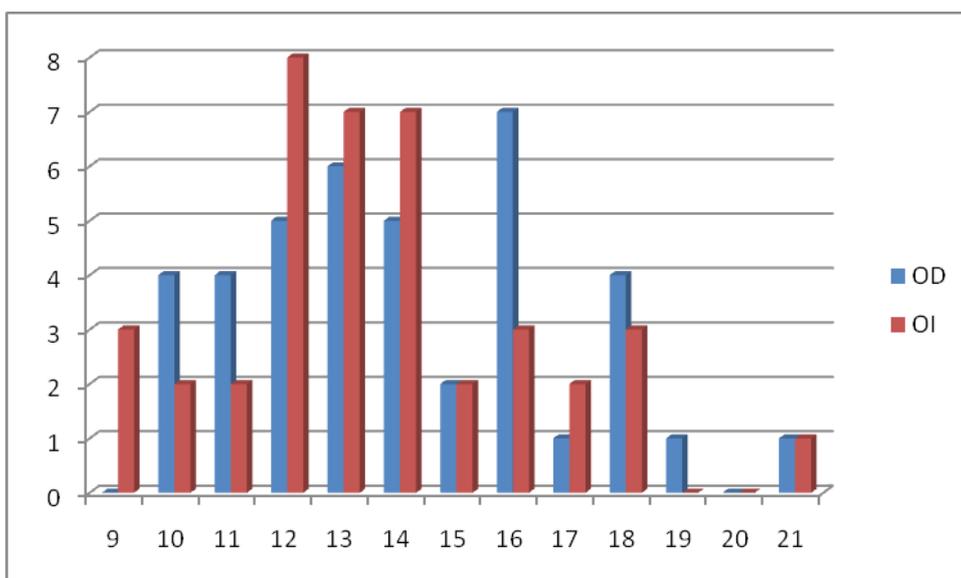
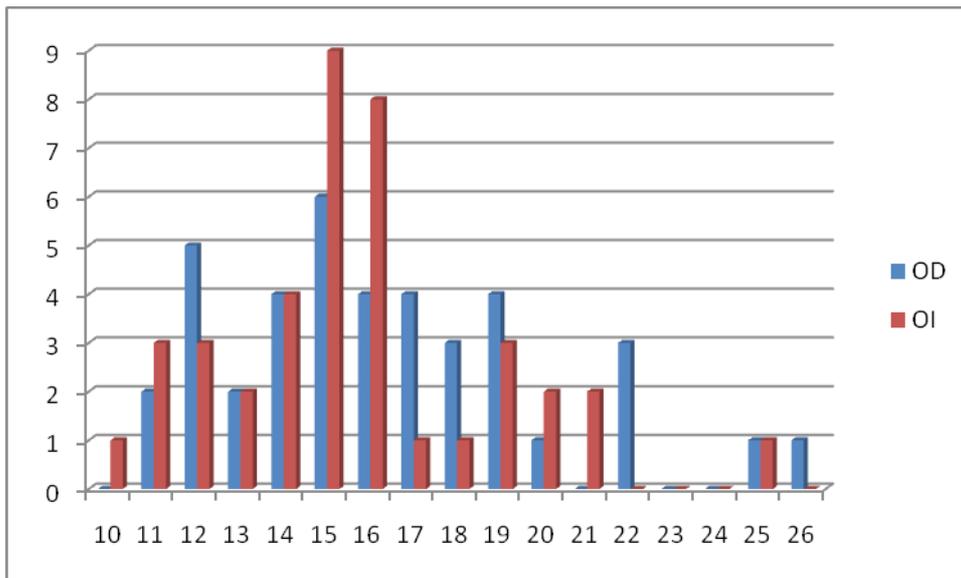


Gráfico 5. Presión intraocular (PIO) corregida a la supravversión.

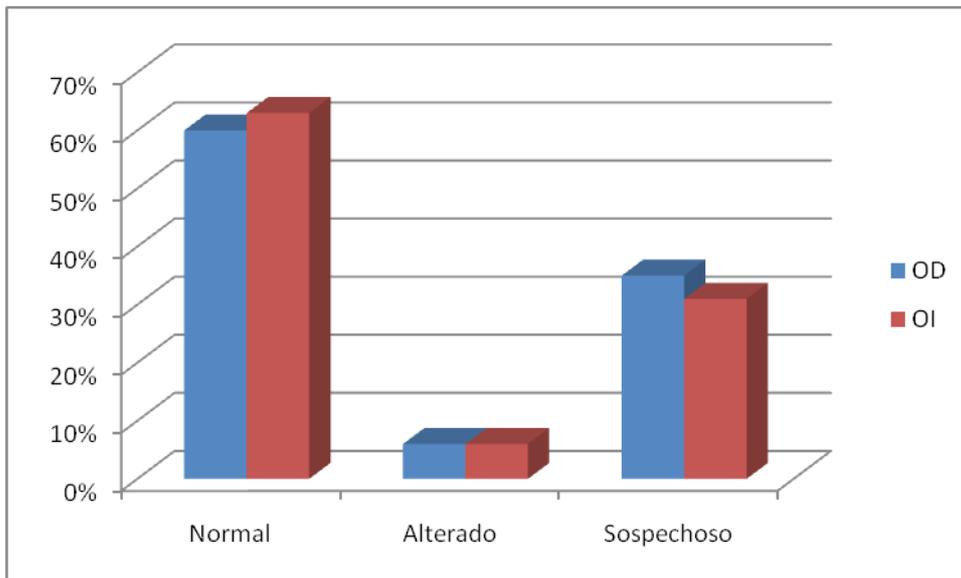


La prueba de Brailey fue positiva en 11 (27.5%) pacientes pues presentaron un aumento de 3 mm de la PIO en supravversión con respecto a la tomada en PPM.

La papila tuvo una excavación normal en 6 (15%) pacientes para el ojo derecho y en 5 (12.5%) pacientes para el izquierdo. El restante fueron papilas con excavación sospechosa.

Los campos visuales fueron normales para el ojo derecho en 24 (60%) pacientes y para el izquierdo en 25 (62.5%) pacientes, 14 (35%) pacientes sospechosos en el ojo derecho y para el izquierdo 13 (32.5%) pacientes y alteración glaucomatosa en 2 (5%) pacientes

Gráfico 6. Características de los campos visuales en ambos ojos. Ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI)



Se consideró que el paciente se encontraba sin glaucoma cuando la excavación fue menor de 0.4, con campo visual y presión intraocular menor de 20mm con prueba de Brailey negativa. Se diagnosticó glaucoma secundario a orbitopatía distiroidea cuando la PIO corregida fue mayor de 21 mmHg, con prueba de Brailey positiva, y con daño en la papila y campo visual. Se diagnosticó hipertensión ocular cuando la PIO corregida fue mayor de 21 mmHg, con prueba de Brailey positiva, pero con campos visuales y excavación normales.

Del total de pacientes 24 no tenían datos de glaucoma (60%), 12 pacientes (30%) tenían glaucoma secundario y 4 de ellos (10%) presentaban hipertensión ocular.

En las siguientes tablas se muestra la distribución de los pacientes por edad, paquimetría, sexo, grado de orbitopatía, proptosis y limitación de los movimientos oculares de acuerdo a si presentan o no glaucoma secundario e hipertensión ocular.

Tala 3. Distribución por edad y paquímetría de los pacientes sin glaucoma, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

| Variable              |              | Rango   | Promedio | Desviación Estándar |
|-----------------------|--------------|---------|----------|---------------------|
| Edad en años          | Sin Glaucoma | 26 a 66 | 48.5     | 11.66               |
|                       | Con Glaucoma | 40 a 65 | 53.5     | 8.01                |
|                       | Con HiperTIO | 32 a 63 | 42.75    | 14.17               |
| Paquimetría en micras | Sin Glaucoma | OD      | 559      | 33                  |
|                       |              | OI      | 561      | 34                  |
|                       | Con Glaucoma | OD      | 543      | 47                  |
|                       |              | OI      | 543      | 38                  |
|                       | Con HiperTIO | OD      | 565      | 38                  |
|                       |              | OI      | 560      | 39                  |

Tabla 4. Distribución por sexo, grado de orbitopatía y proptosis de los pacientes sin glaucoma, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

| Variable                |           | Sin glaucoma<br>24 (60%) | Glaucoma<br>secundario<br>12 (30%) | Hipertensión<br>ocular<br>4 (10%) |
|-------------------------|-----------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Sexo                    | Masculino | 9                        | 4                                  | 2                                 |
|                         | Femenino  | 15                       | 8                                  | 2                                 |
| Grado de<br>Orbitopatía | Grado 2   | 2                        | 0                                  | 1                                 |
|                         | Grado 4   | 10                       | 2                                  | 2                                 |
|                         | Grado 5   | 13                       | 3                                  | 5                                 |
|                         | Grado 6   | 0                        | 7                                  | 0                                 |
| Proptosis               | No        | 11                       | 3                                  | 0                                 |
|                         | Binocular | 11                       | 5                                  | 3                                 |
|                         | Monocular | 2                        | 4                                  | 1                                 |

Tabla 5. Distribución de la limitación de los movimientos oculares de los pacientes sin glaucoma, glaucoma secundario e hipertensión ocular.

| Limitación                        | Ojo | Sin Glaucoma | Con Glaucoma | Con HiperTIO |
|-----------------------------------|-----|--------------|--------------|--------------|
| Sin limitación                    | OD  | 5            | 2            | 0            |
|                                   | OI  | 5            | 2            | 0            |
| Limitación a la aducción          | OD  | 0            | 0            | 0            |
|                                   | OI  | 1            | 0            | 0            |
| Limitación a la abducción         | OD  | 2            | 1            | 1            |
|                                   | OI  | 3            | 1            | 1            |
| Limitación a la supra             | OD  | 12           | 6            | 2            |
|                                   | OI  | 12           | 7            | 2            |
| Limitación combinada              | OD  | 1            | 2            | 0            |
|                                   | OI  | 0            | 1            | 3            |
| Limitación en todas las ducciones | OD  | 4            | 3            | 1            |
|                                   | OI  | 3            | 3            | 1            |

## DISCUSION

La frecuencia de la enfermedad por sexo fue mayor en las mujeres tal y como lo reportan otras fuentes, no se encontraron diferencias entre los rangos de edad en comparación con la literatura.

La agudeza visual presentada por los pacientes era variable para cada ojo, teniendo una mayor frecuencia entre 20/50 y 20/70, pero al corregir con estenopeico a los pacientes se tuvo una mejoría visual en la mayoría de ellos lo cual hace sospechar una alta frecuencia de ametropía en los mismos.

Más de la mitad de los pacientes presentó proptosis de uno o ambos ojos. El promedio de la paquimetría corneal se encontró dentro de parámetros normales en ambos ojos.

En la mayor parte de los pacientes se encontró la presión intraocular corregida a la posición primaria de la mirada y a la supravversión dentro de parámetros normales, pero cabe mencionar que de los 24 pacientes sin glaucoma 10 (41.6%) no tenían tratamiento antiglaucomatoso, 4 (16.6%) pacientes tenían tratamiento con un fármaco por diagnóstico de hipertensión ocular, 6 (25%) pacientes tenían dos fármacos y 4 (16.6%) pacientes tres fármacos, ambos grupos (41.6%) por diagnóstico de glaucoma. De los 4 pacientes con hipertensión ocular, 2 (50%) estaban siendo tratados con un fármaco por hipertensión ocular y los otros dos (50%) pacientes no tenían tratamiento. De los 12 pacientes con glaucoma, tres (25%) pacientes no tenían tratamiento antiglaucomatoso ni se les había dado diagnóstico de glaucoma el cual se dió di novo, un (8.3%) paciente estaba siendo tratado con un fármaco, 3 (25%) pacientes con dos fármacos y 5 (41.6%) pacientes con tres fármacos.

Poco menos de la tercera parte de los pacientes presentaron variación de la presión intraocular (prueba de Brailey positiva), pero en cuanto a los movimientos oculares estos se vieron afectados en más de la mitad de los casos para la supravversión y también en cerca de la mitad de los casos la limitación era de +.

La gran mayoría de las excavaciones del nervio óptico eran sospechosas, lo que también nos puede hacer sospechar en daño por neuropatía óptica o la presencia de macropapilas.

Cerca de la tercera parte los campos visuales de estos pacientes eran sospechosos de algún daño de tipo glaucomatoso la mayoría eran normales y solo unos cuantos se mostraban alterados por algún otro tipo de patología como lo fue en pacientes 5 pacientes portadores de catarata de los cuales 2 ya se les había realizado cirugía de catarata en ambos ojos, uno en ojo derecho, otro en ojo izquierdo, un paciente al que no se le había tratado quirúrgicamente pero estaban involucrados ambos ojos y 2 pacientes con trastornos maculares.

Los pacientes valorados en este estudio mostraban grados avanzados de orbitopatía, la mayoría entre los estadios 4 al 6.

En otras publicaciones dan un porcentaje de glaucoma de 0.4 a 20% y en este estudio se obtuvo un valor de 30% para glaucoma y 10% de hipertensión ocular.

Los pacientes con glaucoma secundario presentaban un promedio de edad un poco mayor al de los pacientes sin glaucoma, además de presentar orbitopatía más avanzada, presentaban paquímetrías un poco más delgadas y tonometrías altas. En cuanto a los movimientos oculares se dio más frecuentemente la limitación a la supraducción de más de tres cruces o combinaciones en pacientes con glaucoma que en los que no presentaban glaucoma.

## **CONCLUSIONES**

En nuestra población la distribución por edad y sexo es similar a la reportada en la literatura universal.

Las características clínicas de la orbitopatía se presentaron de forma simétrica en la mayor parte de los pacientes.

El glaucoma secundario y la hipertensión ocular por la orbitopatía se presentaron en un alto porcentaje, mayor al reportado en la literatura universal. Estos ligados de forma importante a la limitación a la supravisión.

Es importante la revisión periódica e intencionada de todo paciente que se encuentre con diagnóstico de Orbitopatía distiroidea, en busca de datos de aumento de la presión intraocular y realizar la prueba de Brailey para discriminar aquellos con aumento de la TIO secundaria a la orbitopatía. Debe hacerse énfasis en aquellos pacientes con grado mayor de orbitopatía y con restricción a la supraducción.

La detección oportuna de la hipertensión ocular con el consecuente manejo de esta puede limitar las secuelas graves del glaucoma tales como la pérdida visual y restricción del campo visual.

## Anexo 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

|                           |   |               |                  |
|---------------------------|---|---------------|------------------|
| Nombre:                   |   |               |                  |
| NSS:                      |   |               |                  |
| Edad:                     |   | Sexo:         |                  |
| AV                        | OD  | OI            |                  |
| Exoftalmometría           |   | OD            | OI               |
| Segmento anterior         | OD  |               |                  |
|                           | OI  |               |                  |
| Paquimetría corneal       |   | OD            | OI               |
| Presión intraocular (PIO) | PMM                                       | OD            | OI               |
|                           | Supra                                     | OD            | OI               |
| PIO corregida             | PMM                                       | OD            | OI               |
|                           | Supra                                     | OD            | OI               |
| Variación PIO             | OD  |               |                  |
|                           | OI  |               |                  |
| Movimientos oculares      | OD  |               |                  |
|                           | OI  |               |                  |
| Fondo de ojo (excavación) | OD  |               |                  |
|                           | OI  |               |                  |
| Campos visuales           | OD  |               |                  |
|                           | OI  |               |                  |
| Grado de orbitopatía      | 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) |               |                  |
| Glaucoma                  | OD  | Si ( ) No ( ) | OI Si ( ) No ( ) |

## ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HOSPITAL GENERAL CMN. "LA RAZA" SERVICIO DE OFTALMOLOGIA.

#### FORMA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de registro protocolo\_\_\_\_\_

Este es un estudio para determinar la presencia de glaucoma en pacientes con orbitopatía distiroidea.

Si consiento en participar, se me realizara un interrogatorio sobre mis antecedentes y hábitos así como revisión oftalmológica. De no contar en el expediente con estudio reciente (menor de 6 meses) de campimetría y paquimetría, esta también se me realizará. El no completar los estudios y revisiones solicitados anula mi participación en el estudio. El riesgo de sufrir daño a mi persona durante el interrogatorio, examen oftalmológico y toma de campimetría y paquimetría es prácticamente nulo.

Mi participación en el estudio es independiente y no afecta el tratamiento y vigilancia que actualmente recibo por orbitopatía distiroidea. No modificaré las decisiones que el médico tratante tome en cuanto al manejo presente o futuro.

Una copia de los datos obtenidos de mi participación en el estudio se anexará a mi expediente para que mi médico tratante pueda revisarlos.

**No recibiré remuneración económica alguna por mi participación en el estudio. No se me solicitará que pague materiales o estudios empleados.**

Toda la información obtenida será usada solo para efectos de la investigación. Mi identidad será mantenida confidencial.

La participación en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rehusar a tomar parte o abandonar el estudio en cualquier momento, sin afectar ni poner en peligro mi atención médica futura.

Consiento en participar en este estudio. He recibido una copia de este consentimiento y he tenido la oportunidad de leerlo. Se me explico a plena satisfacción todas mis dudas.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Afilación

Dirección del paciente\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Teléfono del paciente\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre dirección y teléfono de un familiar

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Dirección del testigo\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Teléfono del testigo\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brent G. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358(24):2594-2605
2. Galvis, A. Bernal, G. Salcido-Casillas. G Variables predictoras de éxito en la descompresión orbitaria por orbitopatía distiroidea. *Rev Mex Oftalmol*; Enero-Febrero 2004; 78(1): 5-12
3. Bartalena, L. Baldeschi, L. Dickinson, A. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* (2008) 158 273–285
4. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: The Cycle of Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1939-1946
5. Ponce de León y Suarez, EF. Características clínicas y topográficas en pacientes con orbitopatía tiroidea. *Rev Mex Oftalmol* 2008;82(5):281-283
6. Ohtsuka K, Nakamura Y. Open-angle Glaucoma Associated With Graves Disease. *Am J Ophthalmol* 2000;129:613-617.
7. Pache M, Flammer J. A Sick Eye in a Sick Body? Systemic Findings in Patients with Primary Open-angle Glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006;51:179—212.
8. Behrouzi Z, Rabei HM, Azizi F. Prevalence of Open-angle Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Ocular Hypertension in Thyroid-related Immune Orbitopathy. *J Glaucoma* 2007;16:358–362
9. Gomi. CF. Effect on Intraocular Pressure of Extraocular Muscle Surgery for Thyroid-Associated. Ophthalmopathy *Am J Ophthalmol* 2007;144:654–657.
10. Coleman AL, Minglior S. Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. *Surv Ophthalmol* 2008; 53:S3--S10
11. Da Silva, FL. Grave's orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye* 2009; 23: 957-959.
12. Kikkaya, Don. Botulinum A Toxin Injection for Restrictive Myopathy of Thyroid-related Orbitopathy: Effects on Intraocular Pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:427–431
13. Crespí, J. Intraocular Pressure after Treatment for Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007; 82: 691-696
14. Soares-Welch CV, Fatourehchi V, Bartley GB. Optic Neuropathy of Graves Disease: Results of Transantral Orbital Decompression and Long-term Follow-up in 215 Patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 433–441.

15. Ortega-Ramírez MC. Campos visuales en orbitopatía distiroidea. *Rev Mex Oftalmol* 2004; 78(1):17-21.
16. Stewart WC, Stewar JA, Nassar QJ, Mychaskiw MA. Cost-effectiveness of Treating Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 2008;115:94–98
17. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO. Management of Ocular Hypertension: A Cost-effectiveness Approach From the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:997–1008
18. Hossein, A. Comparison of Unilateral and Simultaneous Bilateral Measurement of the Globe Position, Using the Hertel Exophthalmometer. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2004; 20(6):448-451
19. Sigh, K. Intraocular pressure fluctuations: how much do they matter?. *Current Opinion in Ophthalmology* 2009; 20(2):84-87
20. Mills RP. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *Am J Ophthalmol* 2006;141:24–30