



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**PRUEBA DE IBOPAMINA EN EL DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:  
FRANCISCA DOMÍNGUEZ DUEÑAS**

**TUTOR  
DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ  
FACULTAD DE MEDICINA**

**MÉXICO, D.F. OCTUBRE 2013**



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.

## ÍNDICE

	<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
	<b>Marco Teórico</b>	3
	Definición	3
	Epidemiología	3
	Presión intraocular e Hidrodinámica del Humor acuoso	4
	Regulación de la formación de Humor acuoso	6
	Glaucoma primario de ángulo abierto	7
	Pruebas diagnósticas en Glaucoma	9
	Ibopamina	13
	<b>Planteamiento de problema</b>	17
	<b>Justificación</b>	18
	<b>Hipótesis</b>	19
	<b>Objetivos</b>	19
	<b>Objetivos General</b>	
	<b>Objetivos Secundarios</b>	
	<b>Material y Métodos</b>	19
	Diseño de estudio	19
	Población	19
	Criterios de inclusión y exclusión	20
	Metodología y descripción de procedimientos	20
	Variables medidas	25
	Tamaño de la muestra	25
	Análisis estadístico	27
	<b>Consideraciones Éticas</b>	27
	<b>Resultados</b>	29
	<b>Análisis de resultados</b>	35
	<b>Conclusiones</b>	36
	<b>Referencias Bibliográficas</b>	38
	<b>Anexos</b>	41

## MARCO TEÓRICO

### *Definición*

El término glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades muy heterogéneo que se caracterizan por un daño estructural característico de la cabeza del nervio óptico. De manera general se define como una neuropatía óptica anterior y progresiva. Este grupo de enfermedades se clasifican desde el punto de vista clínico de varias formas; en base a su etiología en “primarios o secundarios”; de acuerdo a las características anatómicas del ángulo iridocorneal, en “de ángulo abierto o de ángulo cerrado” y según la edad de presentación en “infantil, juvenil o del adulto”.<sup>1</sup>

La neuropatía óptica glaucomatosa se caracteriza por una disminución de la función y finalmente muerte por apoptosis de las células ganglionares de la retina y sus axones que forman el nervio óptico. Conforme se dañan las fibras nerviosas por el glaucoma, el borde neural del disco óptico se hace más delgado; esta pérdida de tejido y la deformación de la lamina cribosa, da como resultado el daño estructural característico o lo que se conoce clínicamente como “excavación de la papila”.<sup>1</sup>

El glaucoma afecta varios aspectos de la función visual. La consecuencia funcional mejor estudiada es el deterioro progresivo del campo visual, que generalmente empieza en la periferia media superior, y puede progresar de forma centripeta resultando en una visión tubular y ceguera en casos avanzados.<sup>2,3</sup> Estos defectos del campo visual se corresponden anatomotopográficamente con la pérdida de la capa de células ganglionares y fibras nerviosas de la retina.<sup>4</sup> Otros cambios funcionales en fases iniciales de la enfermedad, incluyen pérdida de la sensibilidad a los colores, especialmente para la luz de longitud de onda corta, así como pérdida de la resolución espacial, detección de movimientos y sensibilidad de contraste.<sup>5,6</sup>

### *Epidemiología*

Se estima que actualmente existen en el mundo 60.5 millones de personas con glaucoma.<sup>7,8</sup> La prevalencia de esta enfermedad varía según la edad y el grupo étnico estudiado, y va del 2 al 4% en mayores de 40 años.<sup>9,10</sup> El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es la forma más común del padecimiento y constituye el 70% de todos los tipos de glaucoma.<sup>9,10</sup> Estudios en caucásicos reportan una prevalencia de GPAA en mayores de 40 años entre 1.1% y 2.1%, y esta va aumentando con la edad, siendo hasta 10 veces más alta en mayores de 80 años.<sup>9,10</sup> En población negra los estudios Baltimore, Barbados y West Indies reportan índices de prevalencia considerablemente más altos, entre 4.7% y 8.8%.<sup>9,10</sup> En latinos, los estudios epidemiológicos más importantes son el proyecto VER y el estudio LALES (Los Angeles Latino

Eye Study), realizados en población habitante de Estados Unidos. La prevalencia de GPAA de acuerdo a estos, es de 1.97% (IC 95%: 1.58% a 2.36%)<sup>11</sup> y de 4.74% (IC 95%: 4.22% a 5.30%) respectivamente.<sup>12</sup> El estudio LALES fue realizado en habitantes de California con la característica de tener ancestros mexicanos, y reporta una prevalencia más alta, similar a la raza negra.<sup>12</sup>

Aunque no existen estudios hechos en población mexicana, en base a los trabajos antes mencionados, se estima que la prevalencia de glaucoma en México va del 2% al 4%, lo que representaría 600 mil a un millón 250 mil personas afectadas, según el Consenso Mexicano de Glaucoma 2009.<sup>13</sup>

La incidencia de GPAA también varía con el grupo racial y la edad; en población caucásica se ha reportado una tasa de incidencia de 2.9 por 1000 años-persona (IC 95%: 2.4-3.5) y el riesgo a 10 años es de 2.8 % (IC 95%: 2.3-3.4). Este riesgo va aumentando con la edad siendo 1.9% a la edad de 55 a 59 años y de 6.4% en mayores de 80 años. La incidencia aumenta 11% por milímetro de mercurio de incremento en la presión intraocular (hazard ratio 1.11; 95% CI, 1.06–1.15).<sup>14</sup>

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo y la primera causa de ceguera irreversible, causando pérdida de la visión en 8.2 millones de personas a nivel mundial.<sup>7,8</sup> Por tratarse de una enfermedad asintomática, cuando el paciente refiere baja visual el daño generalmente ya es muy avanzado, con pérdida del campo visual involucrando la visión central. Los estudios poblacionales para determinar la prevalencia de la enfermedad reportan que aproximadamente el 50% de las personas con glaucoma desconocen su condición.<sup>15</sup> Se ha reportado que entre un 10% a 33% de los pacientes ya tienen pérdida visual sustancial al momento del diagnóstico.<sup>15,16,17</sup> En el Proyecto VER, 62% de los pacientes no se conocían con glaucoma, un 18.1% presentaban ceguera en un ojo y 4.3% ceguera bilateral.<sup>12</sup> En el estudio LALES el 75% de los pacientes con glaucoma desconocía su padecimiento y un 26% presentaba daño avanzado.<sup>13</sup> En países en vías de desarrollo estas cifras pueden ser aun más alarmantes; en un estudio hecho en Brasil, entre un 60 a 70% de los pacientes presentaron glaucoma avanzado al momento del diagnóstico, y el 23% al 30% ceguera legal bilateral.<sup>18</sup> Uno de los factores de riesgo más importantes para la progresión hacia la ceguera por glaucoma, es la detección en fases avanzadas; se ha encontrado que los pacientes con mayor riesgo de ceguera son aquellos que presentan daño en el campo visual al momento del diagnóstico.<sup>17</sup>

### ***Presión Intraocular e Hidrodinámica del Humor Acuoso***

El aumento de la presión intraocular (PIO) es el principal factor de riesgo en glaucoma, cuanto más elevada encontramos la presión intraocular más probabilidad de desarrollar la enfermedad y más rápida progresión. La presión intraocular es la fuerza ejercida por el humor acuoso y vítreo sobre la superficie de

los tejidos comprendidos dentro de la capa esclerocorneal y tiene un valor promedio de 15.5 mm Hg. La PIO normal es un concepto estadístico, derivado de la presión observada en una población libre de patología, que se distribuye de forma Gaussiana, cuya media es de  $15.5 \pm 2.6$  mm Hg, con un límite superior normal de dos desviaciones estándar arriba de la media, sin que esto signifique daño glaucomatoso. Según éste concepto la PIO normal fluctúa entre 10 mm Hg y 21 mm Hg.<sup>20,21</sup>

La presión intraocular es una función del flujo de humor acuoso que entra al ojo y del que sale de él. El flujo de entrada se relaciona con la cantidad de producción de humor acuoso, mientras que el de salida depende de la resistencia al flujo ejercida por los tejidos oculares y la presión de las venas episclerales.<sup>20,21</sup> El humor acuoso se produce en las células epiteliales del cuerpo ciliar, y su síntesis responde a una corriente de secreción activa de bicarbonato y  $\text{Na}^+$  que genera un arrastre importante de agua y otros electrolitos. Los procesos ciliares son estructuras fundamentalmente vasculares, en un estroma laxo, rodeados por dos capas de epitelio unidas en su parte apical. La tasa de formación de humor acuoso es de alrededor de 2,5 ml por min.; la tasa de formación y drenaje es de aproximadamente 1,0-1,5% del volumen de la cámara anterior por minuto.<sup>20,21</sup> El humor acuoso en la cámara posterior del ojo, fluye alrededor del cristalino y a través de la pupila hacia la cámara anterior, donde se encuentran las vías de salida. Es la fuente de nutrientes y energía de la cornea y cristalino que son las estructuras avasculares del ojo. El humor acuoso abandona el ojo en el ángulo iridocorneal de la cámara anterior, mediante un mecanismo de flujo pasivo, a través de dos vías. La principal o vía convencional, es el sistema formado por la malla trabecular, el canal de Schlemm, los canales intraesclerales y las venas episclerales. Se ha estimado que en condiciones normales, esta ruta se encarga del 83% al 96% del flujo de salida del humor acuoso, y es un sistema dependiente de presión. El otro 5% a 15% corresponde a la vía no convencional o uveoscleral, en la cual el humor acuoso sale a través de la raíz del iris y la malla uveal vía el espacio intersticial del músculo ciliar, para drenar hacia el espacio supracoroideo y salir a través de la esclera.<sup>20,21,22</sup>

La malla trabecular está constituida por tres partes estructuralmente diferentes: la porción más interna iridiana-uveal; la porción corneoescleral media y la porción yuxtacanalicular o capa cribiforme, situada al lado de la pared interna del conducto de Schlemm, aproximadamente el 60-80% de la resistencia frente al drenaje de humor acuoso se encuentra en este sitio.<sup>24</sup> La capa cribiforme está constituida por varias capas de células endoteliales incluidas en una matriz formada por macromoléculas como ácido hialurónico, glucosaminoglucanos, colágeno, fibronectina y otras glucoproteínas. Estas macromoléculas se producen en la células endoteliales de la malla y su síntesis y recambio pueden ser uno de los mecanismos que modula la resistencia al flujo.<sup>20</sup>

El movimiento de humor acuoso a través del endotelio de la pared del canal de Schlemm se realiza a través de vías transcelulares pasivas dependientes de presión, incluida la formación de vacuolas

gigantes. El análisis tridimensional de la malla trabecular revela la presencia de numerosas vacuolas, algunas de las cuales presentan aberturas en la zonas interna y externa, de manera que se pueden considerar microcanales transcelulares.<sup>25</sup>

Los tejidos de la cámara anterior ofrecen cierta resistencia al flujo de líquidos; la PIO se eleva en respuesta a la entrada de humor acuoso hasta un nivel suficiente para superar dicha resistencia a la misma velocidad con la que es producido por el cuerpo ciliar; es lo que se denomina presión hidrostática de equilibrio. En el ojo con glaucoma, esta resistencia está elevada, lo que da lugar a un incremento de la PIO.<sup>20,21</sup>

### ***Regulación de la formación de Humor Acuoso***

Dada la inervación autónoma y la presencia de receptores en las estructuras consideradas, los reflejos adrenérgicos y colinérgicos desempeñan un papel importante en la formación y drenaje del humor acuoso, sin embargo aún no se conocen los mecanismos neurohumorales que fisiológicamente actúan en su autorregulación.<sup>26</sup>

La estimulación de los nervios simpáticos cervicales aumenta de manera significativa la tasa de formación de humor acuso. Sin embargo, el tono adrenérgico en el epitelio ciliar puede estar más relacionado con las catecolaminas en sangre que con la inervación simpática.<sup>20,21</sup>

La adrenalina ejerce un efecto doble sobre la formación de humor acuoso: estimulación a través de los receptores adrenérgicos  $\beta$  e inhibición al estimular los receptores adrenérgicos alfa 2. Los receptores adrenérgicos localizados en el epitelio ciliar son primordialmente del subtipo  $\beta_2$ . El bloqueo farmacológico de estos receptores con los antagonistas  $\beta$ , produce una reducción de la formación de humor acuoso y por consiguiente una reducción de la presión intraocular, esto ha dado lugar a que estos fármacos constituyan una línea de tratamiento para el glaucoma.<sup>27</sup> Los agentes agonistas alfa adrenérgicos disminuyen la presión intraocular al estimular los receptores alfa 2, que disminuyen la actividad de la adenilato ciclasa y reducen los niveles de AMP cíclico intracelular y disminuyen la formación de humor acuoso. Son otra línea de tratamiento para glaucoma.<sup>28</sup>

La formación de humor acuoso disminuye casi un 50% durante el sueño debido a la regulación que ejerce la cascada del adenosinmonofosfato cíclico arrestina B sobre la transacción de la señal desde el receptor adrenérgico  $\beta$  hasta el epitelio ciliar. Por otro lado, la presión venosa episcleral aumenta durante el sueño y con el decúbito dorsal, como consecuencia también se incrementa la resistencia al flujo. El resultado es una fluctuación circadiana de la presión intraocular.<sup>20,21</sup>

### ***Glaucoma primario de ángulo abierto***

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica crónica primaria, en la cual las características del segmento anterior y trabéculo tienen una apariencia clínica normal. Es una enfermedad compleja desde el punto de vista genético, en cuyo origen intervienen múltiples factores y cambios epigenéticos.

Los factores de riesgo hasta ahora descritos, son el aumento de la presión intraocular, edad avanzada, antecedente familiar de glaucoma, miopía, grosor corneal central disminuido y disminución de la presión de perfusión.<sup>1</sup>

Los estudios genéticos de asociación indican que puede haber un mínimo de 15 genes relacionados con este tipo común de glaucoma. Los resultados más consistentes se han obtenido con los genes *MYOC* y *CYP11B1*. Las mutaciones del primero de ellos están presentes aproximadamente en el 2-4% de los pacientes y las del segundo en el 5-7%. Por tanto, en conjunto, las mutaciones de estos 2 genes podrían desempeñar un papel en el 7%-11% de los casos GPAA.<sup>1</sup>

El aumento de la presión intraocular es el factor de riesgo más importante y el único sobre el que podemos actuar para controlarlo.<sup>1</sup> Se ha demostrado que es uno de los mecanismos fisiopatogénicos más importantes y resulta del incremento de la resistencia al flujo de salida del acuoso a través del trabéculo, y falla de los mecanismos de compensación. Estudios histopatológicos en ojos de pacientes con el padecimiento han encontrado un aumento y cambios en la matriz extracelular en la red yuxtacanalicular, así como un engrosamiento de las laminillas trabeculares. Estos cambios incluyen proliferación nodular del colágeno extracelular, fragmentación y desorganización de las fibras de colágeno, un incremento del contenido de glucosaminoglicanos y un decremento del ácido hialurónico, acumulación de material no fibrilar con características de membrana basal así como una acumulación de complejos proteicos de condritin sulfato. Además, se ha descrito una degeneración espumosa de las células endoteliales de la malla trabecular, con engrosamiento de la membrana basal y acumulo anormal subendotelial de fibras de elastina y fibronectina. En adición a los cambios en la malla trabecular, el colapso del canal de Schlemm es otro mecanismo que se ha mencionado como obstrucción de las vías de drenaje.<sup>31</sup> Todos estos cambios ultraestructurales, producen una pérdida de la función trabecular y son los responsables del aumento de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso.<sup>30,31</sup>

La fisiopatología de la muerte de las células ganglionares aún no se conoce por completo, sin embargo la susceptibilidad de las células ganglionares de la retina al incremento de la presión intraocular se cree juega un papel significativo. Se ha demostrado en modelos de experimentales de glaucoma en primates y ratones que la PIO elevada puede disparar eventos celulares que desencadenan la apoptosis de

las células ganglionares de la retina.<sup>33,34</sup> Por otro lado, en estudios clínicos aleatorizados y controlados se ha demostrado que la reducción de la presión intraocular retrasa el inicio y la progresión de la enfermedad.<sup>19,44,45</sup>

La manera en la que el incremento en la presión intraocular contribuye a la muerte de las células ganglionares de la retina, aún no está bien establecida sin embargo existen varias hipótesis. El aumento de la presión intraocular ocasiona un daño mecánico sobre la cabeza del nervio óptico causando una interrupción del flujo axoplásmico a nivel de la lámina cribosa; el bloqueo del transporte axonal retrogrado disminuye el aporte de factores neurotróficos, como el factor de crecimiento derivado del cerebro, necesarios para la vitalidad de las células neuronales. Esta privación de neurotrofinas dispara una cascada de eventos celulares que culminan en la apoptosis de las células ganglionares.<sup>32,33,34</sup>

Por otro lado, el incremento en la presión intraocular se cree puede contribuir en otro mecanismo fisiopatológico que consiste en una disfunción vascular a nivel de la microcirculación de la cabeza del nervio óptico. La auto-regulación es un importante mecanismo por el cual las arteriolas se dilatan o constriñen con el aumento o caída de la presión de perfusión y de esta forma mantener un flujo constante en la retina. En el glaucoma estos mecanismos autoregulatorios se alteran, el aporte vascular de la parte anterior del nervio óptico puede estar comprometido por disminución de la presión de perfusión y la pérdida de la autorregulación del flujo vascular. Esta condición pueden predisponer a daño isquémico en la cabeza del nervio.<sup>36</sup> El ambiente de hipoxia promueve la liberación de radicales libres, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno que generan un ambiente de estrés oxidativo y son los mediadores moleculares del daño celular.<sup>37</sup> Se ha demostrado en estudios clínicos que la disminución de la presión de perfusión es un factor de riesgo en glaucoma, y los pacientes que cursan con hipotensión nocturna y baja presión de perfusión tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>1</sup>

El glutamato es un aminoácido excitotóxico que funciona normalmente como neurotransmisor en la retina. La isquemia crónica puede producir un nivel elevado de glutamato extracelular, el cual puede desencadenar la muerte celular a través de una serie compleja de eventos celulares que involucran a los receptores de glutamato y al calcio intracelular. Además, la degeneración inicial de algunas células ganglionares provoca un ambiente de toxicidad por la liberación de glutamato y genera un daño celular secundario. Se han encontrado niveles elevados de glutamato en el vítreo de monos con glaucoma experimental así como en humanos. Sin embargo no está claro si la acumulación en vítreo de glutamato es un proceso primario o secundario en glaucoma.<sup>38</sup>

Los astrocitos son la célula glial principal de la cabeza del nervio óptico, proporcionan el soporte tisular de los axones, estimulan la liberación de factores neurotróficos y antioxidantes y promueven la degradación de los depósitos extracelulares anormales de proteínas. De manera normal los astrocitos permanecen en un estado estable, pero pueden volverse reactivos en respuesta a una lesión o enfermedad

y pueden exacerbar o propagar el daño al tejido neural. El papel que juegan en la degeneración del tejido circundante se cree ocurre mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno, proteasas, citoquinas y ácido nítrico. Se ha propuesto que el aumento de la presión intraocular puede promover la reactivación anormal de la glia a nivel de la lamina cribosa del nervio óptico y esta ser la responsable de la muerte celular.<sup>39</sup>

La disfunción del sistema inmunológico también se ha propuesto como uno de los mecanismos generadores del daño neurodegenerativo secundario a la reactivación glial; se ha encontrado al factor de necrosis tumoral alfa como uno de los mediadores del daño. Una interacción compleja de acontecimientos celulares incluyendo activación/disfunción glial, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, así como una disfunción de la respuesta inmunológica, pueden amplificar el proceso de daño primario dependiente de presión y contribuir a la progresión de la neurodegeneración.<sup>40</sup>

A pesar de todo el avance en el conocimiento de la fisiopatología del daño en glaucoma, aun no se conoce por completo la serie de mecanismos moleculares, celulares e intercelulares que van ocurriendo en cascada y terminan en la apoptosis de las células ganglionares de la retina. Aun no conocemos por completo la etiología del inicio del proceso fisiopatológico, ni la relación causal exacta de cada uno de los eventos moleculares, celulares y tisulares que hasta ahora se han encontrado. Tema que por ahora no es motivo de estudio.

### ***Pruebas Diagnósticas en glaucoma***

El diagnóstico de glaucoma es un constructo que se establece en base a tres aspectos:

#### ***1. Aspecto clínico de la papila y estudios de imagen***

La valoración clínica de la cabeza del nervio óptico al examen de fondo de ojo es fundamental en el diagnóstico de glaucoma. Hallazgos en el aspecto del disco pueden sugerir presencia de enfermedad, aún en ausencia de valores elevados de presión intraocular o alteraciones en el campo visual.<sup>41</sup> Las características clínicas, patognomónicas de daño glaucomatoso son el aumento de la relación copa/disco o excavación; disminución del anillo neuroretiniano en algún sector de la papila, principalmente inferior o superior; presencia de hemorragias en astilla, atrofia del tejido peripapilar, defectos en la capa de fibras nerviosas y visualización anormal de la lamina cribosa.<sup>42</sup> Estos cambios estructurales son muy evidentes en estadios avanzados, sin embargo de forma temprana el daño anatómico puede ser mínimo y clínicamente puede pasarse por alto. Por esta razón y debido a que la valoración clínica del nervio óptico es un método subjetivo y cualitativo, se han desarrollado varios equipos capaces de obtener imágenes de la papila y la capa de fibras nerviosas, que permiten hacer un análisis objetivo y cuantitativo de estas

estructuras. A estas pruebas se les conoce como estructurales y las más utilizadas son la oftalmoscopia con láser confocal y la tomografía óptica coherente (OCT).<sup>43,44</sup> Estos estudios reportan las dimensiones del disco óptico, el volumen del anillo neuroretiniano, la magnitud de la excavación y el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. Existen múltiples trabajos que evalúan la utilidad de estas pruebas de imagen reportando índices de validez diagnóstica desde el 70 % hasta el 95% y en general son aceptadas como parte fundamental del gabinete de estudios que complementan el diagnóstico clínico de glaucoma, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad en donde empiezan los cambios estructurales en el nervio óptico sin alguna manifestación funcional que hasta ahora podamos medir.<sup>45,46</sup> De manera tal, la evidencia del daño estructural midiendo la pérdida de la capa de fibras nerviosas con estudios de imagen del nervio óptico, actualmente se ha convertido en el estándar de oro en el diagnóstico temprano de glaucoma.<sup>47,48</sup> La tomografía de coherencia óptica se basa en el principio de la interferometría de baja coherencia, proporciona cortes tridimensionales, midiendo el retraso en la transmisión de los ecos y la cantidad de luz absorbida o reflejada. Con ello se consigue una biopsia óptica de la retina en tiempo real. La nueva generación de OCTs de dominio espectral tiene la ventaja de poder medir ecos luminosos con diferentes retrasos de modo simultáneo lo que aumenta la velocidad de adquisición de la imagen y proporciona imágenes de mayor resolución y más reproducibles.<sup>49</sup> La sensibilidad y especificidad reportada del Spectralis OCT de dominio espectral (Heidelberg Engineering) en el diagnóstico de glaucoma midiendo el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar fue de 91.1% y 97.4% respectivamente, y el área bajo la curva 0.978.<sup>50</sup> También se ha evaluado la exactitud diagnóstica en glaucoma temprano o preperimétrico con el Spectralis, los valores de sensibilidad y especificidad reportados midiendo el grosor global de la capa de fibras nerviosas fueron de 73.2% y 80% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.86.<sup>51</sup>

## ***2. Perimetría o evaluación del campo visual.***

*Perimetría* es el estudio del campo visual; es el análisis clínico de la sensibilidad informada por el paciente a los estímulos luminosos presentados en el área del campo visual, definido como la región del espacio que el ojo es capaz de ver al mirar en una dirección fija en posición primaria de la mirada. Es el método diagnóstico funcional por excelencia de glaucoma; evalúa la integridad y función de la vía visual desde las células ganglionares en la retina hasta la corteza visual. La perimetría estática automatizada estándar es la prueba funcional aceptada en consenso para el diagnóstico y estadificación de glaucoma.<sup>52</sup> Es una prueba psicofísica que se basa en el umbral diferencial mínimo percibido, es decir, la mínima cantidad de luz que se añade a un estímulo para se distinga de la luminancia de fondo. Los valores de sensibilidad y especificidad reportados para los algoritmos SITA de la campimetría automática estandarizada Humphry van de 75 % al 95%<sup>53</sup> Sin embargo, este método tiene utilidad limitada para el diagnóstico precoz, ya que

para que pueda ser detectado el daño funcional en la campimetría automática estandarizada convencional es necesaria la pérdida del 25 a 50% de células ganglionares.<sup>41,46</sup> Así, la sensibilidad y especificidad del método en etapas tempranas es baja y por esta razón se ha trabajado durante los últimos años en nuevos tipos de perimetría, en búsqueda de funciones que se afecten de manera más temprana en la enfermedad. Entre ellos cabe resaltar la perimetría cromática, la perimetría de ilusión de doble frecuencia y la perimetría flicker.<sup>41,46</sup> La perimetría de doble frecuencia (FDT) evalúa las funciones de contraste temporal, y ha sido diseñada para detectar la pérdida de células magnocelulares (células M ganglionares) que se dañan precozmente en el glaucoma. La técnica se sirve de la ilusión visual que se produce al invertir continuamente estímulos de barras sinusoidales en fase y contrafase a una velocidad determinada. La ilusión consiste en la percepción de barras al doble de resolución espacial y fue descrito por Kelly en 1966.<sup>54</sup>

Johnson<sup>50</sup> ha publicado niveles de especificidad del 96% y sensibilidad del 85% en pacientes con daños glaucomatosos precoces. Maddess<sup>55</sup> estableció una sensibilidad para el FDT del 91% y una especificidad del 95%, así como una variabilidad test-retest de 2.22 decibeles.

### ***3. Presión intraocular y Tonometría***

La tonometría es el método para tomar la presión intraocular y forma parte del estudio diagnóstico en glaucoma. Los pacientes con presión intraocular mayor o igual a 21 mmHg se consideran hipertensos oculares y son sujetos a estudio para descartar enfermedad.<sup>56</sup> Sin embargo, la tonometría como medición única, tiene un pobre valor diagnóstico, pues podemos encontrar daño estructural patognomónico de glaucoma, con la presión intraocular dentro de rangos estadísticos normales o hipertensión ocular en ausencia de daño al nervio óptico.<sup>41</sup> En los estudios epidemiológicos sólo un 20% a 30% de las personas con diagnóstico de glaucoma sin tratamiento tuvo valores de presión intraocular por arriba de 21 mmHg.<sup>3,6,7</sup> Por lo tanto hoy en día el aumento de la presión intraocular ya no es un criterio diagnóstico.<sup>56</sup> Duke-Elder mencionaba que la definición de glaucoma no debería basarse en la fijación de límites arbitrarios de normalidad de la presión intraocular: la característica principal de la enfermedad sería la inestabilidad de la presión intraocular, con variaciones diarias generalmente superiores a 5 mm Hg y una tendencia a la elevación de los valores con la evolución de la enfermedad.<sup>57</sup>

Se ha sugerido que los tejidos oculares en pacientes con glaucoma podrían ser más susceptibles al incremento o cambios de la presión intraocular y esto condicionar el daño glaucomatoso. Los resultados de los ensayos clínicos “Ocular Hypertension Treatment Study”<sup>56</sup> y “Early Manifest Glaucoma Trial”<sup>58</sup>, encontraron que un grosor corneal central disminuido es un factor de riesgo independiente de la presión intraocular para desarrollo de daño en glaucoma. A partir de estos hallazgos se sugiere que las características de la matriz extracelular de la esclera peripapilar, la lamina cribosa, así como la cornea

pueden volver a los tejidos oculares mas o menos resistentes a la deformación, y por lo tanto más o menos susceptibles al incremento de la presión intraocular.

La histéresis corneal es una medida de la propiedad física viscoelástica biomecánica de la cornea y está relacionada a la habilidad del tejido conectivo para amortiguar los cambios de presión; es estimada analizando la respuesta a la deformación inducida por un pulso de aire. Se ha encontrado que los ojos con una histéresis corneal reducida tienen mayor tasa de progresión del daño campimétrico en comparación con los que tienen una histéresis corneal alta. Se ha considerado a la histéresis corneal disminuida como un factor de riesgo independiente de progresión del daño glaucomatoso.<sup>59</sup>

La presión intraocular al igual que la presión arterial sistémica, presenta un ciclo circadiano relacionado con la disminución del tono simpático durante el sueño y la elevación de la presión venosa central, resultando en elevaciones normales de la presión intraocular durante las primeras horas de la madrugada, cuando aumenta la producción de humor acuoso.<sup>21</sup> En pacientes con glaucoma, el aumento de la presión venosa durante la noche, se transmite a las venas episclerales al igual que al resto del organismo; la vía convencional o trabecular drena el humor acuoso sin problemas durante el día, porque la presión venosa episcleral es baja, durante la noche, cuando la presión venosa está elevada, el humor acuoso no puede abandonar el ojo por esta vía, con el consecuente aumento de la PIO.<sup>60</sup>

La importancia de los picos y variaciones diurnas de la presión intraocular como factores de riesgo de la progresión del daño glaucomatoso ha sido demostrada por varios autores. Stewart<sup>61</sup> y colaboradores, observaron que una baja fluctuación de la PIO a lo largo del tiempo es importante para preservar la función visual en el glaucoma avanzado; el único parámetro que se correlacionó con la progresión del campo visual fue la magnitud de la fluctuación de la PIO en ojos con glaucoma de tensión normal. Zeimer<sup>62</sup> y colaboradores observaron que el 29% de los pacientes con defecto progresivo del campo visual presentaba picos de la PIO durante la tonometría realizada en domicilio comparados con el 5% de los pacientes con campos visuales estables.

El estudio de Asrani<sup>63</sup> proporcionó evidencia de la importancia de las variaciones de la presión intraocular en pacientes con glaucoma. Las grandes fluctuaciones de la PIO a lo largo del día fueron el factor de riesgo más importante asociado a la pérdida de campo visual en los pacientes con glaucoma, mientras que la tonometría medida en el consultorio durante el examen clínico no tuvo un valor predictivo. Este estudio de Asrani, sugiere que las fluctuaciones de la PIO “per se” corresponden a un factor de riesgo independiente para la progresión del glaucoma. Somer y colaboradores, demostraron en una población de 5,308 individuos, que la proporción de pacientes glaucomatosos con PIO elevada aumenta con la frecuencia de las tonometrías realizadas.<sup>64</sup>

Estas alteraciones de la PIO son difíciles de encontrar en la práctica clínica con una sola medición de tonometría en el horario habitual de consulta. Por ello que se han diseñado diversas pruebas para evaluar

las fluctuaciones de la presión intraocular que pueden ocurrir durante el día, como es, la curva horaria de presión intraocular.

La curva horaria es un procedimiento clínico que se basa en determinar las cifras de PIO en 24 horas, con el fin de identificar si estas se salen de un rango de normalidad o si existen fluctuaciones anormales.<sup>65</sup> Generalmente requiere un día de hospitalización a fin de tomar cada dos a tres horas la PIO; sin embargo es un estudio operativamente difícil, incomodo para el paciente, costoso pues requiere un día de hospitalización, y en la práctica clínica no se realiza con frecuencia.

También, se han diseñado pruebas de provocación, como la prueba de sobrecarga hídrica y la prueba de ibopamina, a fin de conocer el comportamiento de la PIO y de los tejidos oculares de forma dinámica, ante una sobrecarga de producción de humor acuoso.<sup>66,67</sup>

La prueba de sobrecarga hídrica fue inicialmente descrita por Schmidt en 1928 quien la propuso como una prueba diagnóstica para glaucoma, sin embargo posteriormente fue abandonada por su pobre capacidad diagnóstica con alto número de falsos positivos. La sobrecarga hídrica consiste en la ingestión de un litro de agua en 5 minutos previa toma de la presión intraocular basal y posterior monitoreo de la presión intraocular a los 15, 30 y 45 minutos. Recientemente el interés en esta prueba se ha renovado y está siendo evaluada con nuevos propósitos. Se ha encontrado que la prueba de sobrecarga hídrica puede ser usada para detectar picos de hipertensión ocular en pacientes con glaucoma no identificados durante horas de oficina. También ha sido utilizada para evaluar el efecto del tratamiento en los picos de hipertensión ocular y las fluctuaciones con hipotensores oculares y con cirugía filtrante. Los picos de hipertensión ocular detectados con la curva de sobrecarga hídrica se han correlacionado con la curva horaria de presión durante 24 horas, con la severidad del glaucoma, y con la progresión de la enfermedad.<sup>68</sup>

El interés en la utilidad clínica de pruebas que evalúan el comportamiento de la PIO de forma dinámica ha aumentado en los últimos años, pues se ha encontrado que la tonometría en horas habituales de consulta como medición única no es suficiente para encontrar alguna anormalidad.<sup>67,68</sup>

### ***Ibopamina***

La Ibopamina (N-methyldopamina 3,4 di-isobutyrylester) es un profármaco análogo de la dopamina, que al ser hidrolizado por las esterasas del humor acuoso se convierte en Epinina (deosyepinefrina), una catecolamina pobremente selectiva con actividad tanto adrenérgica como dopaminérgica. Al unirse a los receptores D-1 dopaminérgicos en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar aumenta hasta cinco veces la producción de humor acuoso. Al unirse a los receptores alfa-adrenérgicos del músculo dilatador de la pupila causa midriasis; no tiene efecto sobre el músculo ciliar y no causa cicloplegia.<sup>66,69,70</sup>

El posible papel de la dopamina como regulador de la producción de humor acuoso fue inicialmente descrito por Shannon y Potter en 1976, estudiando el efecto de la administración tópica de dopamina en ojos de conejos. Spiers y Calne fueron los primeros en evaluar los efectos de la dopamina en el segmento anterior del ojo, observando el efecto midriático de la administración de Levodopa, el precursor metabólico de la dopamina. Posteriormente Mekki observó el efecto hipotensor ocular de la bromocriptina oral –agonista D2 dopaminérgico-, en pacientes sanos, y sugiere el uso de este fármaco para el tratamiento de glaucoma. Lusting reporta que los pacientes con Parkinson y glaucoma primario de ángulo abierto tratados con bromocriptina tenían mas bajos niveles de presión intraocular que los tratados con Levodopa.<sup>71</sup>

Con la identificación de los receptores de dopamina y su presencia en el segmento anterior del ojo, específicamente en el cuerpo ciliar, se observó que la estimulación de los receptores D1, aumentan la producción de humor acuoso, mientras que los D2 la disminuyen.<sup>71</sup> La ibopamina, agonista D1 de la Dopamina, ha sido utilizada para estimular la producción del humor acuoso; Mc Laren<sup>72</sup> y colaboradores encontraron que la ibopamina tópica al 2% aumenta la producción de humor acuoso a  $7.77 \pm 5.0 \mu\text{L}/\text{min}$ , comparado con el grupo control tratado con placebo en donde se observó la tasa normal de  $2.8 \pm 0.51 \mu\text{L}/\text{min}$ . Virno y colaboradores estudiaron la dinámica del humor acuoso y la presión intraocular en pacientes, normales y con glaucoma; encontraron que la ibopamina aumenta la producción de humor acuoso en todos los pacientes, sin embargo, solo aumenta la presión intraocular en ojos con glaucoma. Observaron un incremento promedio en la presión intraocular en pacientes con glaucoma de  $8.31 \pm 2.14 \text{ mmHg}$  a los 45 minutos posterior a la instilación del fármaco, este incremento fue transitorio pudiendo durar hasta 180 minutos <sup>66</sup> Los autores proponen a la ibopamina tópica al 2% como una prueba de provocación de utilidad para el diagnóstico de glaucoma, al evaluar los sistemas de drenaje del humor acuoso ante una sobrecarga de producción. La prueba se realiza instilando una gota del fármaco dos veces, con intervalo de 5 minutos; la PIO se toma basal previo a la administración de la gota y a los 45 minutos. Se considera positiva cuando se produce una elevación de la PIO de al menos 3 mmHg.<sup>66,69,70</sup> La hipertensión ocular inducida por la ibopamina en pacientes con glaucoma, no es por el efecto midriático pues cuando fue antagonizada la midriasis con bloqueadores alfa (dapiprazole y tymoxamine), el aumento de la presión intraocular se observó igual.<sup>73</sup> Marchini<sup>74</sup> y colaboradores estudiaron el efecto en cámara anterior de la ibopamina al 2% comparado con otros midriáticos (la fenilefrina al 10% y la tropicamida al 1%), encontrando que después de 40 minutos de la aplicación tópica, la ibopamina induce un efecto midriático (de 5 a 9.1 mm;  $P < 0.0001$ ), sin cambios en la refracción y la agudeza visual cercana. Además observaron que la presión intraocular aumentó significativamente con la aplicación de ibopamina sólo en pacientes con glaucoma (de 22.2 a 24.8 mm Hg;  $P < 0.0001$ ).

La aplicación de ibopamina tópica ha sido utilizada para tratar hipotonía ocular y cámara plana en el postoperatorio de cirugía filtrante o en pacientes con hipotonía secundaria a uveítis crónica observando buena respuesta.<sup>75</sup> Estudios de toxicidad ocular han mostrado que la instilación tópica de ibopamina al 2% es segura, bien tolerada, y carece de efectos sistémicos o locales que expongan a algún riesgo. La concentración serológica encontrada posterior a la administración de ibopamina tópica tres veces al día para tratar hipotonía ocular fue menor de 0.02ng/mL.<sup>76</sup>

Se ha evaluado la capacidad de la prueba de ibopamina al 2% para detectar resistencia al flujo de salida del humor acuoso comparada con la tonografía en pacientes con hipertensión ocular, se encontró que en 69% de hipertensos oculares la tonografía fue anormal, y 53% tuvieron una prueba de ibopamina positiva, los dos exámenes fueron positivos en el 33.8% de los ojos con HTO. Y en los ojos sanos en el 97% de ellos las dos pruebas fueron negativas. Los autores concluyen que la prueba de ibopamina fue capaz de detectar resistencia al flujo de salida de las vías de drenaje similar a la tonografía, con la diferencia de ser independiente de la presión intraocular.<sup>77</sup>

De Gregorio<sup>78</sup> y colaboradores en Italia, realizaron un estudio en 175 pacientes con GPAA, 101 sospechosos de glaucoma y 163 voluntarios sanos; reportaron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100%, de la prueba de ibopamina al 2% en el diagnóstico de glaucoma. Magacho<sup>79</sup> y colaboradores en Brasil, reportaron una sensibilidad del 84.6% y una especificidad del 73.3%, de la prueba de ibopamina al 2%, en un estudio realizado en 13 personas con glaucoma y 15 sanos; además compararon las lecturas de la presión intraocular a los 30 min y 45 min posteriores a la aplicación del fármaco; usaron también la concentración de ibopamina al 1%, encontrando que los índices de validez óptimos se logran con la concentración al 2% y la lectura a los 45 min. Estos mismos autores también han comparado la prueba de ibopamina con la prueba de sobrecarga hídrica como pruebas provocadoras para diagnóstico de glaucoma, encontraron que la prueba de ibopamina tiene mejores índices de sensibilidad y especificidad (81.5% y 100%) que la prueba de sobrecarga hídrica (40.7% y 95%).<sup>80</sup>

Se ha comparado a la prueba de ibopamina con la curva horaria de toma de presión. Se encontró correlación entre el pico de presión intraocular a los 30 y 45 minutos posterior a la aplicación de la ibopamina tópica, con la tonometría más alta tomada en una curva horaria diurna de presión intraocular en pacientes con glaucoma.<sup>81</sup>

También se ha estudiado la respuesta a la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma de tensión normal, se encontró que en el 50% de los ojos se observa un incremento mayor o igual a 3 mmHg, los autores mencionan que estos hallazgos sugieren que en estos pacientes también puede haber una alteración en el flujo de salida del humor acuoso.<sup>82</sup> En pacientes sanos con antecedente familiar de glaucoma y presión intraocular normal se ha encontrado que en un 40% de ellos la prueba es positiva, los

autores concluyen que estos pacientes son candidatos a un seguimiento estrecho puesto que podrían tener mas riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>83</sup>

Además se ha correlacionado la respuesta de la presión intraocular con la aplicación tópica de ibopamina al 2% con la severidad de la enfermedad de acuerdo al daño en el campo visual, se encontró una correlación positiva, es decir que el aumento de la presión intraocular es mayor de acuerdo al estadio de la enfermedad.<sup>84</sup>

La aplicación tópica de la ibopamina ha demostrado tener potencial como prueba de provocación en glaucoma, ya que a través de la sobreproducción de humor acuoso, se produce un aumento transitorio de la presión intraocular en ojos con glaucoma, pero no así en ojos sanos.<sup>78,85,86</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El aumento de la presión intraocular es el factor de riesgo más importante para padecer glaucoma, cuanto más elevada encontramos la presión intraocular más probabilidad de desarrollar la enfermedad y más rápida progresión. El aumento de la presión intraocular se debe a la disfunción del sistema trabecular por un aumento de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso. Sin embargo sólo un 20 % a 30% de las personas en estudio por sospecha de glaucoma o con glaucoma temprano tienen valores de presión intraocular por arriba de 21 mmHg, -valor considerado límite estadístico normal-. Los pacientes con glaucoma típicamente presentan fluctuaciones mayores de la presión comparados con la población normal, o cursan con picos de hipertensión ocular. Hoy en día, la definición de glaucoma no se basa en la fijación de un límite arbitrario de normalidad de la presión intraocular, la característica principal de la enfermedad es la inestabilidad de la presión intraocular, así como una mayor susceptibilidad de los tejidos del globo ocular a estos cambios de la presión.

Estas alteraciones de la presión son difíciles de encontrar en la práctica clínica con una sola medición de tonometría en el horario habitual de consulta; El valor de la presión obtenido con una tonometría aislada tiene muy bajo poder diagnóstico, y el abordaje de estudio del paciente sospechoso de glaucoma con una medición de la PIO aislada es limitado y puede pasar por alto una disregulación de la presión intraocular como manifestación inicial de esta enfermedad. El abordaje ideal sería la monitorización continua de la presión intraocular, sin embargo aun no tenemos en la práctica clínica la tecnología disponible para poder hacerlo y los dispositivos prototipos están aún en vías de validación.

La curva horaria de toma de presión intraocular es un estudio poco práctico, costoso, incomodo para el paciente y en la práctica clínica difícil de realizar. Se han diseñado distintas pruebas de provocación para detectar anormalidades del comportamiento de la presión intraocular y ser de ayuda diagnóstica para glaucoma, como la prueba de ibopamina.

El mecanismo de acción de la ibopamina, es la llave para su aplicación clínica como prueba de provocación, pues evalúa de forma dinámica el comportamiento de la presión intraocular ante una sobrecarga de producción de humor acuoso, evalúa de manera indirecta la funcionalidad del sistema de drenaje y la respuesta de los tejidos oculares al aumento de la producción de acuoso. Sin embargo no se ha explorado la respuesta a la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma incipiente preperimétrico, cuando la presión intraocular medida con tonometría de aplanación se encuentra normal, y cuando tendría mayor utilidad clínica.

## **JUSTIFICACIÓN**

La pérdida visual por glaucoma es irreversible; esto hace necesaria la búsqueda de métodos de detección precoz, que permitan la identificación de personas en riesgo de desarrollarla y la detección temprana de casos en fase inicial, cuando la enfermedad es asintomática. El diagnóstico y tratamiento oportuno son fundamentales para cambiar la historia natural de la enfermedad y reducir la progresión a estadios avanzados, por ello se le ha considerado ceguera prevenible y en los últimos años se han volcado los esfuerzos para desarrollar estudios y tecnología que apunten a este propósito.

Existe evidencia sobre la utilidad de la prueba de ibopamina en el diagnóstico de glaucoma; sin embargo esta es limitada, no se ha realizado en diferentes estadios de la enfermedad, no se ha generalizado en distintas poblaciones y no hay consenso internacional para utilizarla como parte del gabinete diagnóstico. Además, no se ha explorado la respuesta en pacientes con glaucoma temprano preperimétrico, cuando el paciente presenta presión intraocular dentro de valores normales en horario de consulta. Los reportes publicados no han sido realizados en pacientes con estadios incipientes de la enfermedad cuando tendría mayor potencial como prueba diagnóstica. Se necesitan más estudios para validarla como prueba diagnóstica. El desarrollo de esta prueba de fácil aplicación, tendría un impacto en el diagnóstico temprano de glaucoma, podría utilizarse para estudios de tamiz y de esta forma definir a la población con mayor riesgo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta de la presión intraocular a la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma temprano preperimétrico con presión intraocular dentro de límites normales?

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

El cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma temprano preperimétrico será diferente que en controles sanos.

## **HIPÓTESIS NULA**

El cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma temprano preperimétrico no será diferente que en controles sanos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la respuesta a la prueba de ibopamina tópica al 2% en pacientes con glaucoma en estadio temprano preperimétrico y con presión intraocular dentro de límites normales en comparación con pacientes sanos

### **OBJETIVO ESPECIFICO**

- i. Comparar el cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en pacientes sanos y con glaucoma temprano preperimétrico

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Establecer la validez de criterio de la prueba de ibopamina para identificar casos de glaucoma temprano.
- Evaluar el mejor punto de corte en el cambio de la presión intraocular con la prueba de ibopamina dependiendo de los índices de validez.
- Evaluar el riesgo de tener glaucoma dependiendo del resultado de la prueba de ibopamina cuando se ajusta con variables demográficas y clínicas

## **MATERIAL Y MÉTODO**

**Diseño de estudio.** Prospectivo, analítico, y observacional.

De acuerdo a los ejes de la clasificación de los estudios por Feinstein.

Según la finalidad del estudio es analítico, por la cronología de los hechos es prospectivo, por el control de la asignación del factor de estudio es observacional.

**Población.** Pacientes mayores de 40 años, del servicio de oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación, con diagnóstico de papilas sospechosas o sospecha de glaucoma, con presión intraocular dentro de rangos normales, y sin patología ocular agregada. Adicionalmente, se seleccionaron controles con papila normal y sin patología ocular agregada.

#### **Criterios de Inclusión. Casos**

Se incluyeron pacientes del servicio de oftalmología del INR mayores de 40 años

- Con diagnóstico de papilas sospechosas
- Con diagnóstico de sospecha de glaucoma
- Con presión intraocular dentro de rango normal de 10 a 21mm Hg
- Con ángulo abierto
- Sin patología ocular agregada

#### **Criterios de Inclusión. Controles**

- Mayores de 40 años
- Sin patología ocular agregada
- Con nervio óptico de características clínicas normales
- Con presión intraocular normal.

#### **Criterios de Exclusión**

**Se excluyeron pacientes:**

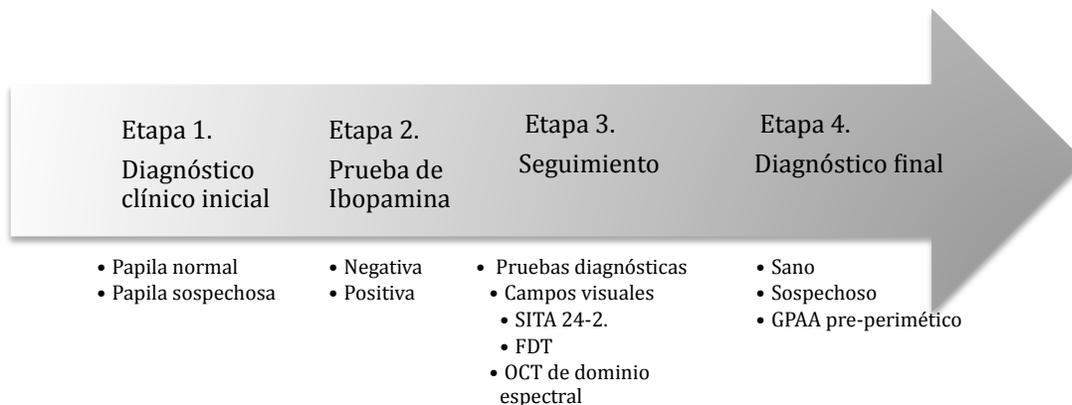
1. Con presión intraocular mayor de 21 mmHg
2. Con ángulo estrecho
3. Con diagnóstico de Glaucoma de ángulo cerrado
4. Con diagnóstico de Glaucoma pediátrico
5. Con antecedente de cirugía filtrante o implante de dispositivo de drenaje previo
6. Con glaucoma primario de ángulo abierto en estadio avanzado
7. Con glaucoma primario de ángulo abierto con tratamiento hipotensor
8. Con tratamiento farmacológico tópico oftalmológico de cualquier índole
9. Con otra patología ocular agregada

## Metodología

Organización general:

Trayecto diagnóstico que siguieron los pacientes.

1. **DIAGNÓSTICO CLÍNICO INICIAL.** Se les realizó a todos los pacientes una revisión oftalmológica completa y se clasificaron para su estudio de acuerdo a la impresión diagnóstica clínica inicial.
2. **PRUEBA DE IBOPAMINA.** Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio y los que aceptaron y firmaron el consentimiento informado se les realizó la prueba de ibopamina.
3. **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.** Las pruebas se realizaron totalmente independiente y enmascaradas, de manera que los evaluadores en cada fase estuvieron cegados.
  - a. Campimetría.
  - b. Tomografía óptica coherente.
4. **SEGUIMIENTO.** Se realizó seguimiento a los pacientes durante tres años con pruebas diagnósticas.
5. **DIAGNÓSTICO FINAL .** Se integró el diagnóstico final y se calcularán los índices de validez de la prueba de ibopamina



## Descripción de los Procedimientos

- 1) **HISTORIA CLÍNICA.** Se realizó una historia clínica detallada para establecer la impresión diagnóstica clínica inicial.
  - a) **Ficha de identificación:** Se tomaron los datos de identificación: Nombre, edad, género, lugar de nacimiento y lugar de residencia

- b) Anamnesis: Se realizó un interrogatorio dirigido y específico para identificar los factores de riesgo para glaucoma:
- i) Antecedentes heredo-familiares: Se identificó en el paciente la presencia de antecedentes familiares con glaucoma directos o indirectos de primera y segunda generación
  - ii) Antecedentes personales patológicos: Se interrogó sobre los antecedentes patológicos personales y específicamente sobre enfermedades crónico-degenerativas: diabetes, hipertensión arterial sistémica, migraña.
  - iii) Antecedentes oftalmológicos: Se interrogó sobre los antecedentes generales de patología oftalmológica y específicamente cirugías intraoculares previas, uso de colirios, esteroides tópicos o sistémicos y trauma ocular.
  - iv) Uso de medicación tópica o sistémica: Se interrogó sobre el uso de medicación tópica ocular y/o sistémica en curso.
  - v) Padecimiento actual: Se interrogó la sintomatología del paciente; específicamente se interrogó sobre síntomas como disminución de la visión, cuadros de dolor ocular, cefalea, percepción de colores alrededor de las fuentes de luz y restricción subjetiva del campo visual.
- c) Exploración oftalmológica
- i) Agudeza visual/ Capacidad visual: Se efectuó la medición de la agudeza visual de ambos ojos y se realizó refracción utilizando el autorrefracto-queratómetro.
  - ii) Biomicroscopia. Exploración del segmento anterior con la lámpara de hendidura con el fin de identificar cualquier signo de glaucoma secundario u otra patología ocular. Específicamente se buscaron datos de: pseudoexfoliación, pigmento, catarata, sinequias, inflamación aguda o crónica, recesión angular
  - iii) Pquimietría corneal. Se midió el grosor corneal con paquímetro ultrasónico
  - iv) Tonometría. Se tomó la presión intraocular con el tonómetro de aplanación de Goldmann.
  - v) Gonioscopia. Se realizó la evaluación del ángulo camerular para identificar todas las estructuras del sistema trabecular y determinar si se encuentra abierto o cerrado. Se clasificó con el método de Shaffer.
  - vi) Oftalmoscopia posterior. Se realizó la evaluación del polo posterior bajo dilatación farmacológica con un lente aéreo de 78 D y se identificaron las características de la retina, de la macula y de la papila o cabeza del nervio óptico.
- (1) VALORACIÓN DE LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO. Se identificaron las siguientes características específicas de la papila:
- Tamaño del disco
  - Excavación: Relación copa-disco

- Asimetría de la excavación del disco de 0.2 o mayor
- Anillo neuroretiniano. Pérdida de la relación normal de las porciones de la papila.
- Atrofia peripapilar
- Capa de fibras nerviosas
- Trayecto de los vasos
- Hemorragias en astillas
- Muecas en el anillo neuroretiniano

2) IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA CLÍNICA INICIAL. Una vez concluida la historia clínica y la exploración oftalmológica se realizó una impresión diagnóstica inicial y se clasificó al paciente de la siguiente forma:

a) SANO. Sin patología ocular.

b) PAPILA SOSPECHOSA o SOSPECHOSO DE GLAUCOMA

i) Se establece cuando las características clínicas de la papila son sospechosas de daño glaucomatoso, definida como una relación copa-disco aumentada, es decir, una excavación mayor o igual a 7/10.

ii) La presión intraocular se encuentra dentro de rangos normales (10 a 20 mmHg).

iii) Presencia o no de otro factor de riesgo para glaucoma, como antecedente familiar directo, miopía o uso de esteroides tópicos.

iv) Ángulo camerular abierto: Mediante gonioscopia se deben visualizar todas las estructuras del seno camerular

v) Segmento anterior normal

c) GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

i) Papila patológica clínicamente, definida como una excavación mayor de 7/10 más alguna otra característica patognomónica de daño glaucomatoso como es: pérdida de la relación normal de los sectores de la papila con muecas en el anillo neuroretiniano, atrofia peripapilar beta, hemorragias en astilla, defectos en la capa de fibras nerviosas.

ii) Angulo camerular abierto: Mediante gonioscopia se deben visualizar todas las estructuras del seno camerular

iii) Segmento anterior normal

CONSENTIMIENTO INFORMADO. Con la impresión diagnóstica inicial, a los pacientes se les invitó a participar en el protocolo de investigación y, aquellos que aceptaron y firmaron su consentimiento informado de manera voluntaria se incluyeron en el estudio. (Anexo 1 y 2)

3) PRUEBA DE IBOPAMINA. Se realizó la prueba de ibopamina al 2% en ambos ojos de cada paciente de forma ciega, sin conocer la impresión diagnóstica inicial:

- a) Se tomó la presión intraocular basal.
- b) Se instilaron dos gotas oftálmicas de ibopamina al 2% con un intervalo de 5 minutos entre la primera y la segunda gota.
- c) Se tomó la presión intraocular a los 45 minutos posteriores a la aplicación del fármaco.
- d) Se consideró positiva la prueba cuando aumenta la presión intraocular 3 mmHg, o más con un tiempo máximo de efecto a los 45 minutos.<sup>1</sup>

4) SEGUIMIENTO:

a) ESTUDIOS. Se realizaron los siguientes estudios para confirmar el diagnóstico inicial, de forma independiente y enmascarada con respecto a la prueba de ibopamina y con respecto a la impresión diagnóstica clínica inicial

i) CAMPOS VISUALES

(1) PERIMETRÍA AUTOMÁTICA ESTANDARIZADA (SAP) con el campímetro HUMPHREY: estrategia 24-2 SITA: Se realizaron 3 campos visuales inicialmente para completar la curva de aprendizaje y posteriormente anual.

(2) PERIMETRIA DE DOBLE FRECUENCIA (FDT). Se les realizó FDT a los pacientes de forma inicial

ii) ANALISIS DE FIBRAS NERVIOSAS

(1) Tomografía de coherencia óptica de fibras nerviosas de dominio espectral: Se realizó OCT inicial y posteriormente anual, se midió el grosor en micras de la capa de fibras nerviosas peripapilar, con el Spectralis- OCT (Tomografía óptica coherente) de Heidelberg Engineering.

5) DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD: Con los estudios, se realizó el diagnóstico final y se clasificaron para su análisis a los pacientes de la siguiente forma:

i) SANO: papila clínicamente normal, OCT de fibras nerviosas normal, sin otra patología ocular

- ii) PAPILA SOSPECHOSA: papila clínicamente sospechosa, sin hipertensión ocular con estudio de OCT de fibras nerviosas normal o con algún sector limítrofe. Este grupo de pacientes se excluyó del análisis final
- iii) GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO TEMPRANO PRE-PERIMETRICO: Papila con daño estructural glaucomatoso, confirmado con la disminución de la capa de fibras nerviosas fuera de límites normales con OCT en al menos un sector, con perimetría automática estandarizada dentro de límites normales y con perimetría FDT anormal

#### VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años Cumplidos de vida al momento de entrar al estudio	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Dicotómico	Masculino Femenino
Antecedentes familiares de glaucoma	Antecedentes de familiar directo con diagnóstico de glaucoma	Dicotómico	Si No
Enfermedades sistémicas	Diagnóstico médico de enfermedades sistémicas	Nominal	Diabetes Hipertensión Migraña
Cirugía intraocular previa	Antecedente de cirugía intraocular	Dicotómico	Si No
Capacidad Visual	Agudeza visual con corrección óptica. Límite espacial de discriminación visual	Cuantitativa discreta	0.1 a 1
Refracción	Valor dióptrico del punto remoto, expresado con signo contrario	Cuantitativa continua	Equivalente esférico Dioptrias positivas o negativas
Presión intraocular	fuerza ejercida por el humor acuoso y vítreo sobre la superficie del ojo	Cuantitativa continua	mmHg
Paquimetría corneal	Grosor de la cornea central	Cuantitativa continua	Micras
Angulo camerular	Ángulo que se forma en la unión del iris con la cornea	Ordinal	0, I, II , III, IV
Característica clínica de la papila	Porción intraocular del nervio óptico.	Nominal	Fisiológica Sospechosa Patológica
Prueba de ibopamina	Cambio en la presión intraocular con	Cuantitativa	mmHg

	la aplicación de gotas oftálmicas de ibopamina al 2%	continua	
Campos visuales (SAP)	Prueba psicofísica que evalúa la sensibilidad a los estímulos luminosos presentados en el área del campo visual. Perimetría automática estandarizada	Cuantitativa continua	Decibeles
Campos visuales (FDT)	La sensibilidad al contraste para la detección del estímulo de doble frecuencia en el campo visual	Dicotómica	Normal Anormal
OCT de fibras nerviosas	Grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar	Cuantitativa continua	Micras

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando que la hipótesis central de este trabajo es comparar el incremento en la PIO, se estimó el tamaño de muestra para calcular una diferencia mínima detectable de 3 mmHg entre el grupo con glaucoma incipiente y el grupo control, asumiendo una desviación estándar de 2 mmHg en el grupo control, definiendo como estadísticamente significativo un valor alfa menor a 0.05 y un poder estadístico del 80%.

$$n = \frac{2 S^2 (Z\alpha + Z\beta)^2}{d^2}$$

$S =$  Desviación estándar anticipada para el grupo control = 2.5 mmHg

$Z\alpha_{0.05/2} = 1.96$

$Z\beta_{0.20} = 0.84$

$d =$  diferencia mínima clínicamente importante que espero detectar = 2 mmHg

Con esta fórmula se obtuvo un tamaño de muestra de 24 pacientes por grupo, 48 pacientes en total.

Considerando un 15% de pérdidas se ajustó el tamaño de muestra a 28 pacientes por grupo, 56 en total.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Para comparar las características clínicas basales de los dos grupos se utilizó para las variables dimensionales con distribución normal prueba de t de Student, Mann-Whitney para aquellas que no cumplan los supuestos de normalidad y para las variables categóricas Chi cuadrada.
2. Para describir la respuesta de cada grupo de pacientes, se calculó la media y desviación estándar del cambio en la presión intraocular y se construyó un histograma.

3. Para comparar la diferencia de medias del cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en los dos grupos se realizó prueba de t de Student.
4. Se calcularon los índices diagnósticos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, comparando la capacidad discriminadora de la prueba de ibopamina contra el diagnóstico final.
5. Se construyeron curvas ROC (Receiver Operational Characteristics), graficando la sensibilidad y especificidad, para cada punto de corte de la prueba.
6. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para conocer el riesgo de tener un diagnóstico de glaucoma cuando se tiene una prueba de ibopamina positiva, ajustando por variables demográficas y clínicas.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

### **1) PRINCIPIOS BÁSICOS DE HELSINKI Y BUENA PRACTICA CLÍNICA**

- a. Seguimos los principios básicos para toda investigación médica.
  - i. Es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
  - ii. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica.

### **2) COMITÉ DE ÉTICA**

- a. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Rehabilitación con número de registro 30/11, el cual está registrado ante COFEPRIS. Según el Artículo 14 y 15 de la declaración de Helsinki, el proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación, el cual debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio.

### **3) PARTICIPACION VOLUNTARIA**

- a. **CONSENTIMIENTO INFORMADO.** Con la impresión diagnóstica inicial, a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el protocolo de investigación y, aquellos que proporcionaron su consentimiento informado de manera voluntaria fueron incluidos en el estudio; como se especifica en el artículo 22, la participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna

persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

#### 4) SEGURIDAD DE LA PRUEBA

- a. Estudios de toxicidad ocular han mostrado que la instilación tópica de ibopamina al 2% es segura, bien tolerada, y carece de efectos sistémicos o locales que expongan a algún riesgo. Artículo 6, en investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
- b. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación en salud, se trata de una Investigación con riesgo mínimo. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio; y con riesgo mínimo a estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, como son tomar la presión intraocular o revisar fondo de ojo bajo dilatación farmacológica.

#### 5) OPORTUNIDAD DE DIAGNOSTICO OPORTUNO DE LOS PARTICIPANTES

- a. Los participantes tuvieron la oportunidad de diagnóstico oportuno en caso de enfermedad, así como de tratamiento y seguimiento. Se ha demostrado, que el diagnóstico y tratamiento oportuno en glaucoma, disminuye el riesgo de ceguera. El artículo 17 de la declaración de Helsinki señala que la investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable, sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

#### 6) CONFLICTO DE INTERÉS

- a. Los autores no tenemos ningún conflicto de interés en los resultados del estudio y no se recibe ningún tipo de financiamiento por parte de la industria farmacéutica.

## RESULTADOS

Se incluyeron 152 ojos de 81 pacientes, 70 ojos de 37 participantes con papila clínicamente normal (excavación  $\leq 0.6$  mm) y 82 ojos de 44 pacientes con papila sospechosa (excavación  $\geq 0.7$  mm) o con algún otro signo de daño glaucomatoso y presión intraocular dentro de rango normal. Las características clínicas basales de los pacientes se resumen en la tabla 1. La media de edad en los pacientes con papila normal ( $56.5 \pm 10.3$  años) fue significativamente menor que en los pacientes con papila sospechosa ( $64.9 \pm 11.3$  años). Se observó una mayor representación de mujeres en los dos grupos, 76% en el grupo de participantes normales y 73% en el grupo con papila sospechosa. El antecedente familiar de glaucoma y la frecuencia de enfermedades sistémicas fue similar en ambos grupos.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Variable	Normal n=37	Sospechoso n=44	p
Edad (media, d.e)	56.5 (10.3)	64.9 (11.3)	0.001
Género (n, %)			
Masculino	9 (24.3%)	12 (27%)	0.763
Femenino	28 (75.7%)	32 (73%)	
Antecedentes familiares de glaucoma (n, %)	12(32.4%)	11 (25.6%)	0.413
Enfermedades sistémicas (n, %)			
Ninguna	22 (59.5 %)	20 (46.5%)	0.209
Diabetes	7 (18.9 %)	5 (11.4%)	0.340
Hipertensión arterial	9 (24.3%)	18 (40.9%)	0.115
Otra	3(8.1%)	2(4.5%)	0.507

### Resultados prueba de ibopamina

Al realizar la prueba de ibopamina el cambio en la PIO en los pacientes con papila sospechosa ( $3.2 \pm 2.5$  mmHg) fue significativamente mayor que entre los pacientes con papila normal ( $1.7 \pm 2.8$  mmHg). Dividiendo a los pacientes en positivos y negativos a la prueba de ibopamina no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la refracción, la paquimetría, la presión intraocular basal o el antecedente de cirugía de catarata (tabla 2). La media de edad en los pacientes con prueba de ibopamina positiva fue mayor en comparación con los que tuvieron una prueba negativa, al igual que la excavación de la papila.

**Tabla 2. Características clínicas de los ojos clasificados por el resultado de la prueba**

<b>Variable</b> <b>(media, d.e.)</b>	<b>Total</b> <b>(n=152 )</b>	<b>Ibopamina</b> <b>negativos</b> <b>(n=80)</b>	<b>Ibopamina</b> <b>positivos</b> <b>(n=72)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	61.1 (11.7)	58 (11.5)	64 (11.1)	0.001
<b>Capacidad visual (décimas)</b>	0.76 (0.25)	0.71 (0.27)	0.8 (0.23)	0.033
<b>Refracción (equivalente esférico)</b>	-0.47 (2.7)	-0.68 (3.1)	-0.24 (2.17)	0.329
<b>Presión intraocular basal</b>	14.96 (2.8)	14.79(2.5)	15.15 (3.1)	0.437
<b>Paquimetría</b>	544.51 (36.4)	540.63 (33.69)	549 (39.1)	0.173
<b>Papila</b>	0.63 (0.16)	0.59 (0.16)	0.68 (0.15)	<0.001
<b>Cirugía de catarata (n, %)</b>	17 (11%)	10 (12.5 %)	7 (9.7 %)	0.587

### **Resultados de seguimiento con OCT de dominio espectral**

La tabla 3 resume las medias del grosor en micras de la capa de fibras nerviosas medida con OCT de dominio espectral al final del seguimiento en los grupos clasificados dependiendo del resultado en la prueba de ibopamina. Observamos que la media del grosor global de la capa de fibras nerviosas peripapilar y la media en los sectores temporal, temporal inferior y nasal inferior fue significativamente menor en el grupo de pacientes con prueba de ibopamina positiva, que en los ibopamina negativos; en el resto de los sectores no hubo diferencia.

**Tabla 3. Grosor en micras de capa de fibras nerviosas medida por OCT de dominio espectral**

<b>Sector peripapilar</b>	<b>Ibopamina</b> <b>negativos</b> <b>(n=80)</b>	<b>Ibopamina</b> <b>positivos</b> <b>(n=72)</b>	<b>p</b>
<b>Media (d.e)</b>			
<b>Global</b>	95.16 (10.06)	89.33 (15.21)	0.008
<b>Temporal superior</b>	128.72 (18.34)	122.94 (24.85)	0.118
<b>Temporal</b>	68.38 (11.9)	63.36 (11.65)	0.011
<b>Temporal inferior</b>	134.80 (22.927)	122.10 (28.692)	0.004
<b>Nasal superior</b>	107.91 (22.369)	104.31 (23.353)	0.344
<b>Nasal</b>	69.76 (15.04)	68.31 (17.42)	0.591
<b>Nasal inferior</b>	113.14 (23.346)	101.00 (29.836)	0.008

### **Resultados del diagnóstico al final del seguimiento**

Posterior al seguimiento de los pacientes durante tres años con las pruebas de glaucoma, de los 81 pacientes (152 ojos), 41 pacientes (81 ojos) fueron clasificados como sanos al tener pruebas diagnósticas normales, 26 pacientes (47 ojos) se les diagnosticó glaucoma temprano preperimétrico y 14 pacientes (24 ojos) tuvieron un resultado no concluyente con resultados limítrofes en el OCT, por lo que fueron

excluidos del análisis final. En la figura 1 se observa el flujograma de pacientes dependiendo del resultado de la prueba de ibopamina y el diagnóstico final.

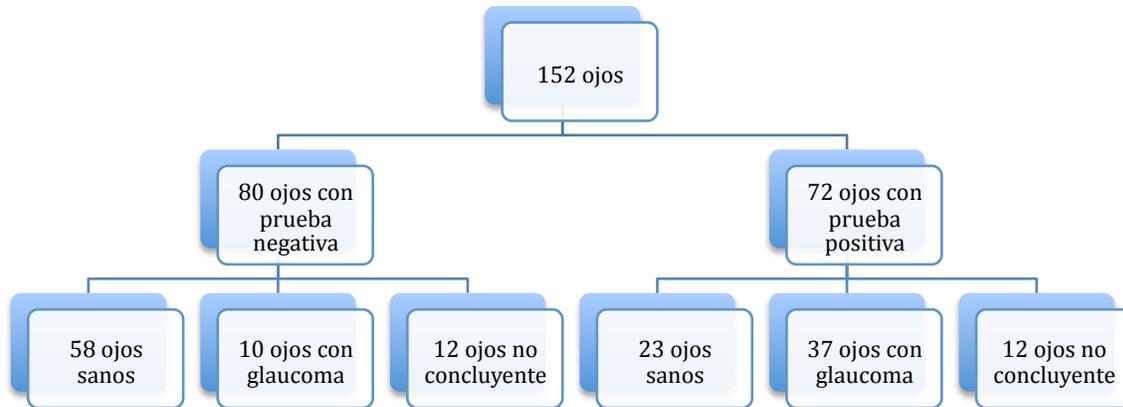
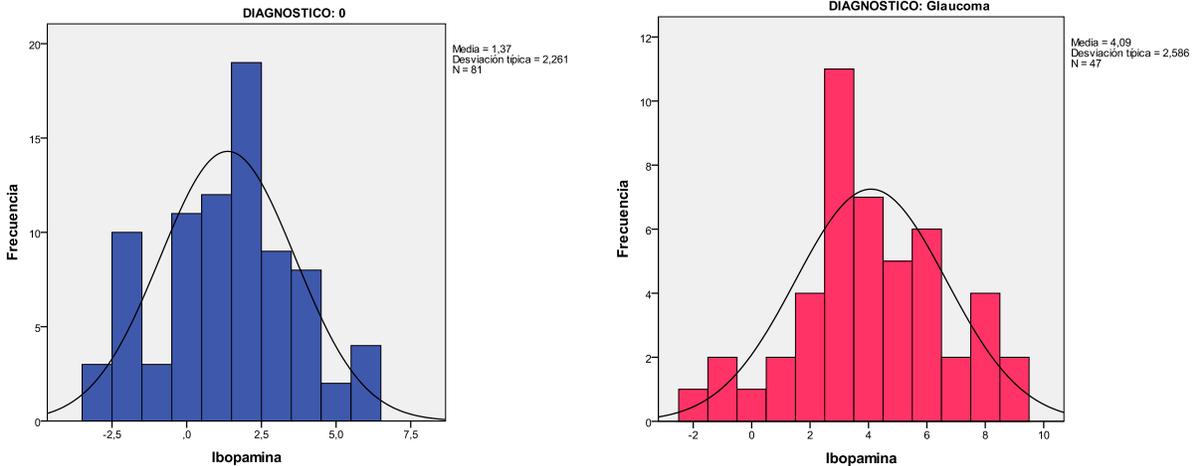


Fig 1. Organigrama de ojos con resultado de la prueba y diagnóstico final

Se incluyeron finalmente 128 ojos de 67 pacientes, 81 ojos sanos de 41 pacientes con pruebas diagnósticas normales y 47 ojos de 26 pacientes con glaucoma temprano definido por una disminución anormal de la capa de fibras nerviosas en el OCT, una perimetría automática estandarizada normal y un perimetría FDT anormal.

El cambio en la presión promedio con la prueba de ibopamina en ojos sanos fue de  $1.34 \pm 2.2$  mmHg con un rango de -3 a 6 mmHg, mientras que en los ojos que finalmente fueron diagnosticados con glaucoma fue de  $4.09 \pm 2.6$  mmHg con un rango de -2 a 9 mmHg. La figura 1 presenta el histograma del cambio en la presión intraocular para los dos grupos, observándose que la distribución de valores en los pacientes con glaucoma incipiente está a la derecha de los controles y presenta una mayor amplitud de rango. La diferencia de medias en el cambio en la PIO tras la prueba de ibopamina, fue de  $-2.715$  mmHg (IC 95% - 3.58 a -1.85), el valor de t para esta diferencia fue de -6.2, con un valor de  $p < 0.001$ .



**Figura 1. Distribución del cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en el grupo de pacientes sanos y el grupo con glaucoma temprano.**

### Resultado del cálculo de los índices de validez

La tabla 4 muestra la relación entre la prueba de ibopamina al inicio del seguimiento y el diagnóstico de glaucoma clínico al final del seguimiento. De los 81 ojos sanos, 60 (72%) tuvieron una prueba de ibopamina negativa y 23 (28%) la tuvieron positiva; de los 47 ojos con glaucoma 10 (21%) tuvo una prueba negativa y 37 (79%) positiva. La diferencia entre estas proporciones fue estadísticamente significativa. La sensibilidad de la prueba de ibopamina para discriminar a los pacientes que al final del seguimiento desarrollaron glaucoma clínico fue del 78.7%, con una especificidad del 71.6% (tabla 5). Esto significa que 8 de cada 10 ojos con glaucoma tuvieron un resultado de la prueba de ibopamina positivo, y que 7 de cada 10 ojos sanos, tuvieron una prueba negativa.

De 68 resultados negativos, 58 (85.2%) ojos fueron en sanos y 10 (14.7%) en ojos con glaucoma, y de 60 resultados positivos, 37 (62%) fueron en ojos con glaucoma y 23(38%) en sanos. Esto da un valor predictivo positivo de 61.67% con 38.3% de falsos positivos, y un valor predictivo negativo del 85.2% con un 14.3% de falsos negativos. Esto significa que si observamos un resultado negativo con la prueba de ibopamina en un paciente con papila sospechosa la probabilidad de que el paciente sea sano es del 86%. A diferencia de si se observa un resultado positivo, la probabilidad de padecer la enfermedad es solo del 62%. De otra manera, 9 de cada 10 resultados negativos con la prueba de ibopamina son en ojos sanos, y 6 de cada 10 resultados positivos son en ojos con glaucoma.

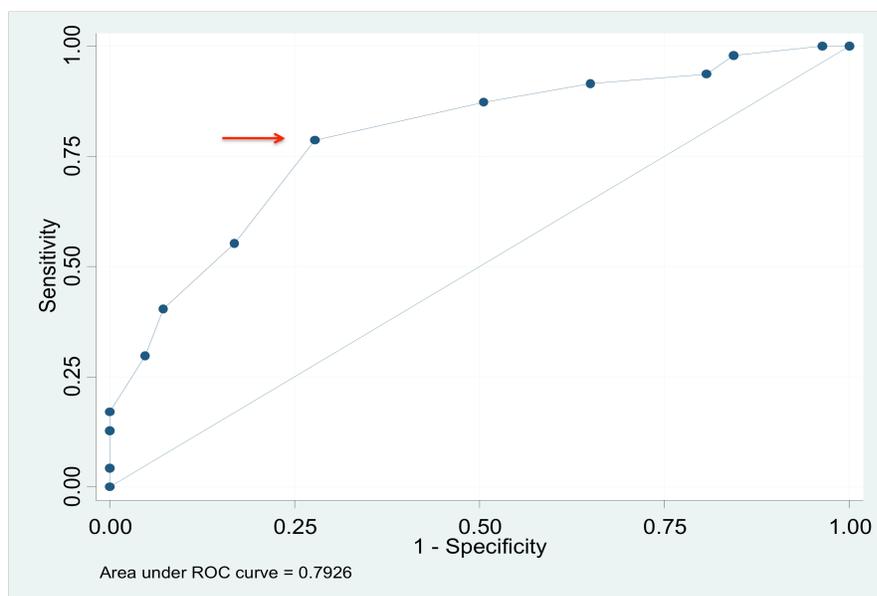
**Tabla 4. Tabla de contingencia donde se observa el recuento de pacientes con el resultado de la prueba ibopamina negativa o positiva.**

Diagnóstico	Prueba de ibopamina		
	Positivo	Negativo	
Sano	23	58	81
Glaucoma incipiente	37	10	47
	60	68	128

**Tabla 5. Índices diagnósticos con intervalo de confianza**

Índices	Estimador	IC 95%
Sensibilidad	78.72%	64.34% - 89.30%
Especificidad	71.60%	61.38% - 81.55%
Valor predictivo positivo	61.67%	48.21% - 73.93%
Valor predictivo negativo	85.20%	75.29% - 92.93%
Prevalencia	36.15%	27.91%- 45.04%

La figura 6 muestra la curva ROC, graficando la sensibilidad y 1 menos la especificidad para cada uno de los puntos de corte de la prueba de ibopamina. La mayor área bajo la curva (0.793 IC95% 0.71, 0.87) se observó con 3 mmHg de cambio en la PIO. La tabla 6 muestra que el punto de corte de 3 mmHg clasificó correctamente al 74.6% de los participantes, con una razón de verosimilitud positiva de 2.8 y negativa de 0.29.



**Figura 6. Curva ROC para la prueba de ibopamina respecto del diagnóstico final de glaucoma. La flecha indica el punto donde se obtiene la mejor área bajo la curva.**

**Tabla 6. Desempeño de los puntos de corte de la prueba de ibopamina respecto del diagnóstico final de glaucoma.**

Cutpoint	Sensibilidad	Specificity	Classified	LR+	LR-
( $\geq -3$ )	100.00%	0.00%	36.15%	1.0000	0
( $\geq -2$ )	100.00%	3.61%	38.46%	1.0375	0.0000
( $\geq -1$ )	97.87%	15.66%	45.38%	1.1605	0.1358
( $\geq 0$ )	93.62%	19.28%	46.15%	1.1597	0.3311
( $\geq 1$ )	91.49%	34.94%	55.38%	1.4062	0.2436
( $\geq 2$ )	87.23%	49.40%	63.08%	1.7239	0.2584
( $\geq 3$ )	78.72%	72.29%	74.62%	2.8409	0.2943
( $\geq 4$ )	55.32%	83.13%	73.08%	3.2796	0.5375
( $\geq 5$ )	40.43%	92.77%	73.85%	5.5922	0.6422
( $\geq 6$ )	29.79%	95.18%	71.54%	6.1809	0.7377
( $\geq 7$ )	17.02%	100.00%	70.00%	0.8298	
( $\geq 8$ )	12.77%	100.00%	68.46%	0.8723	
( $\geq 9$ )	4.26%	100.00%	65.38%	0.9574	
(> 9)	0.00%	100.00%	63.85%	1.0000	

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para calcular la posibilidad de tener un diagnóstico de glaucoma cuando se tiene una prueba de ibopamina positiva, ajustando por variables demográficas y clínicas. La tabla 7 presenta los resultados de los modelos. En el modelo 1, sin ajustar, observamos que los participantes con prueba de ibopamina positiva al inicio del estudio tuvieron 9 veces más posibilidad de tener glaucoma al final del seguimiento comparado con aquellos que tuvieron una prueba negativa (valor de  $p < 0.001$ ). Cuando ajustamos por edad y género observamos que el OR disminuye a 7.8 (modelo 2) y cuando incluimos la paquimetría y la presión intraocular (modelo 3) el OR de la prueba de ibopamina aumenta a 8.2 (valor de  $p < 0.001$ )

**Tabla 7. Modelos de regresión logística**

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Ibopamina						
<i>Negativo</i>	1		1		1	
<i>Positivo</i>	9.3 (3.99, 21.8)	<0.001	7.8 (2.9, 20.98)	<0.001	8.2 (2.7, 24.5)	<0.001
Edad			1.08 (1.03, 1.13)	0.001	1.07 (1.02, 1.12)	0.008
Género						
<i>Masculino</i>	1		1		1	
<i>Femenino</i>			0.15 (0.052, 0.426)	<0.001	0.05 (0.012, 0.218)	<0.001
Paquimetría					0.98 (0.96, 0.99)	0.01
PIO					1.21 (0.995, 1.46)	0.057
Constante	0.172	<0.001	0.005	0.001	413.7	0.247

Finalmente se realizó un modelo de regresión considerando la combinación de la prueba de ibopamina (positiva/negativa) con la impresión diagnóstica inicial (normal/sospechosa), de la siguiente forma:

Prueba de ibopamina	Papila sospechosa	NV	
0	0	1	Prueba de ibopamina negativa y papila normal
0	1	2	Prueba de ibopamina negativa y papila sospechosa
1	0	3	Prueba de ibopamina positiva y papila normal
1	1	4	Prueba de ibopamina positiva y papila sospechosa

La tabla 8 presenta el modelo con la variable indicadora categórica, en donde se observa que tener una prueba de ibopamina positiva y papila sospechosa, aumenta el riesgo de tener glaucoma 52 veces con respecto a los que tienen prueba de ibopamina negativa y papila normal.

	OR	IC	p
Edad	1.057	1.005 a 1.111	0.032
Género (femenino)	0.098	0.29 a 0.334	0.000
NV			0.000
NV 2	5.059	0.815 a 31.380	0.082
NV 3	4.258	0.631 a 28.737	0.137
NV 4	51.854	8.595 a 312.815	0.000
Constante	0.011		0.011

**Tabla 9. Regresión logística con nueva variable**

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

El objetivo de este estudio fue evaluar el cambio en la presión intraocular con la prueba de ibopamina en pacientes con glaucoma temprano preperimétrico, definido por un daño característico estructural de la papila con una disminución de la capa de fibras nerviosas anormal medida con OCT de dominio espectral, perimetría automática estandarizada normal y presión intraocular dentro de rango normal, en comparación con ojos sanos. Encontramos una diferencia significativa en el cambio de la presión intraocular con la prueba de ibopamina en los pacientes con glaucoma temprano en comparación con los sanos. En el 78.7% de los ojos con glaucoma la prueba fue positiva, y presentaron un aumento de la presión intraocular de 4 mmHg en promedio. A diferencia de los ojos sanos en donde el 72% tuvo una prueba negativa y tuvieron un incremento de la PIO en promedio de 1 mmHg. La sensibilidad de la prueba para el diagnóstico temprano fue de 78% y la especificidad del 72 %.

Los reportes previos de los índices diagnósticos de la prueba reportan valores más altos, - sensibilidad del 81.5 al 92% y una especificidad del 73.3 al 100%-, sin embargo han sido realizados en estadios de la enfermedad más avanzados, con daño campimétrico glaucomatoso y presión intraocular alta. Se ha observado que la respuesta a la prueba de ibopamina depende de la severidad de la enfermedad, en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que presentan daño en el campo visual se ha

encontrado un cambio en la presión intraocular promedio con la prueba de ibopamina de 8.3 mmHg el doble de lo observado en este estudio. Por otra parte en hipertensos oculares sin neuropatía óptica se ha encontrado que la prueba puede ser positiva en un 53% , y en pacientes sanos con papilas sospechosas en un 62%.<sup>78,79,80</sup>

El mejor índice que obtuvimos fue el valor predictivo negativo, esto significa que si observamos un resultado negativo con la prueba de ibopamina en un paciente con papila sospechosa la probabilidad de que el paciente sea sano es del 86%. En contraste, si se observa un resultado positivo la probabilidad de padecer la enfermedad es del 62%. Obtuvimos un 14.7 de falsos negativos, esto puede deberse al estadio de la enfermedad de nuestra población de estudio, pues incluimos pacientes en etapas muy tempranas, y podrían en esta etapa ser negativos a la prueba. También podríamos suponer que en estos pacientes la facilidad de salida del humor acuoso no está alterada y que los factores independientes de la presión intraocular están jugando un papel más importante en la patogénesis del daño al nervio óptico.

Obtuvimos un 38.3% de falsos positivos, esto puede ser porque una proporción importante de nuestros pacientes sanos estaban interesados en realizarse pruebas de diagnóstico para glaucoma por tener algún antecedente familiar de la enfermedad. Esto es congruente con lo que encontraron Virno y colaboradores, quienes reportan que la prueba de ibopamina fue positiva en 44.33% de casos de personas sanas con presión normal y sin daño estructural glaucomatoso en el nervio óptico, pero con el antecedente de tener un familiar de primer grado con glaucoma primario de ángulo abierto.<sup>83</sup> Podemos suponer que en estos pacientes aún no desarrollan la enfermedad pero está alterada la facilidad de salida del humor acuoso y por lo tanto son población más susceptible de presentar hipertensión ocular y glaucoma. Sería importante seguir a este grupo de participantes a largo plazo para identificar la proporción de ellos que desarrolla neuropatía glaucomatosa. En el estudio de Gregorio encontraron que en un 28% de pacientes con papila sospechosa y prueba de ibopamina positiva hubo progresión de la enfermedad con un seguimiento a dos años.<sup>78</sup>

Cuando comparamos el OCT de los pacientes con prueba de ibopamina negativa contra los que tuvieron prueba positiva encontramos que la media del grosor global de la capa de fibras nerviosas y de los sectores temporal, temporal inferior y nasal inferior fue menor de manera significativa en pacientes con prueba de ibopamina positiva, lo cual tiene relevancia dado que sabemos que los sectores inferiores y temporales son los que inicialmente disminuyen en el daño glaucomatoso.<sup>51</sup>

Una limitante de nuestro trabajo fue el tiempo de seguimiento corto pues de los 43 pacientes con papila sospechosa incluidos en el estudio inicialmente, en 13 de ellos no tuvimos un resultado concluyente con el abordaje diagnóstico; sin embargo, con el tiempo de seguimiento a tres años obtuvimos una muestra suficiente para encontrar una diferencia significativa entre los dos grupos. Los intervalos de confianza de los índices diagnósticos son amplios debido al tamaño de muestra limitado que utilizamos. La

presentación oftalmológica de la ibopamina es de disponibilidad limitada en México por lo que no fue posible incrementar el número de pacientes para el estudio. Sin embargo, el tamaño de muestra nos permitió observar una diferencia estadísticamente significativa en la posibilidad de desarrollar glaucoma entre el grupo de pacientes con prueba de ibopamina positiva y negativa, sugiriendo que la prueba podría ser de gran relevancia clínica. En el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, grosor corneal central y presión intraocular, el riesgo de padecer glaucoma con una prueba de ibopamina positiva se incrementa 8 veces comparado con quien presenta un resultado negativo.

Son necesarios futuros estudios en muestras poblacionales más grandes para obtener índices de validez con intervalos de confianza más estrechos; estudios de cohorte con seguimiento a largo plazo, para conocer cual sería el desenlace de los pacientes sanos con prueba de ibopamina positiva, así como la el tipo y la forma de progresión de los pacientes con glaucoma que tienen prueba de ibopamina negativa, con el supuesto de que en estos pacientes los factores independientes de la presión estén jugando un papel más importante en la patogénesis del daño. Finalmente también serían necesarios estudios de reproducibilidad, pues sabemos es parte de la evaluación de una prueba diagnóstica, indica la capacidad para ofrecer los mismos resultados cuando se repite en circunstancias similares, la variabilidad biológica del fenómeno observado, la inducida por el propio observador y la derivada de la propia prueba.

## **CONCLUSIONES**

El diagnóstico oportuno en glaucoma representa un reto, pues los cambios iniciales de la enfermedad en el nervio óptico son muy sutiles y pueden ocurrir dentro del espectro de variedad normal, además frecuentemente encontramos la presión intraocular dentro de un rango normal en el paciente con papilas sospechosas. Antes de que se establezca una franca hipertensión ocular, existe una condición hidrodinámica de autorregulación debido a que la producción de humor acuoso puede estar regulada en función de la restricción del flujo de salida. La aplicación tópica de ibopamina ha demostrado tener utilidad como prueba de provocación en el sospechoso de glaucoma con presión intraocular dentro de rango normal, ya que a través de la sobreproducción de humor acuoso se produce un aumento transitorio de la presión intraocular en ojos con glaucoma temprano al romperse este balance de autorregulación. Evalúa de forma dinámica el comportamiento de la presión intraocular ante un aumento de producción de acuoso, evalúa de manera indirecta la resistencia al flujo de salida así como el comportamiento de los tejidos oculares ante esta resistencia. En este trabajo encontramos que tener una prueba de ibopamina positiva aumenta 8 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad, esto sugiere que la prueba podría incluirse

en las guías de práctica clínica del abordaje del paciente con sospecha de glaucoma y podría utilizarse como estudio de tamiz para identificar a las personas que necesitan un seguimiento más estrecho, pues sabemos que el costo del seguimiento del paciente sospechoso de glaucoma es alto.<sup>87</sup>

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo. Por ser una enfermedad silenciosa, cuando el paciente acude por baja visual, generalmente el daño está muy avanzado y el riesgo de ceguera es mayor; por lo tanto el diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad así como el tratamiento oportuno se han convertido en la forma de abordar este problema de salud. La prueba de ibopamina puede ser una alternativa en este contexto, con los hallazgos en este trabajo se abre un horizonte de futuros estudios en población abierta, con muestras poblacionales más grandes y con seguimiento a largo plazo, para poder lograr este objetivo.

### **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco por su colaboración y apoyo a la Dra. Leticia Plaza, a la Dra. Elizabeth Mundo, a la Dra. Celeste Jiménez, al Dr. Arturo Macías, al Dr. Juan Carlos Carrerra y al Dr. Everardo Barojas, todos ellos parte de mi equipo de trabajo.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 12;360(11):1113-24.
2. Hart WM, Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology.* 1982 Mar;89:268-79.
3. Mikelberg F, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1984 Oct; 98(4):443-5.
4. Minkler DS. The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1989 Sep; 98:1630-6
5. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ et al. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol.* 1993 May;111:645-50.
6. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 2000 Mar;129 (3):314-22.
7. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996 May;80(5):389-93.

8. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006 Mar;90(3):262-7.
9. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991 Jul 17;266(3):369-74.
10. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4254-61.
11. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al: The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanics: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1819-1826.
12. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Aug;111(8):1439-48.
13. Consenso Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento del Glaucoma México 2009.
14. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, De Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1705-12.
15. Sinclair A, Hinds A, Sanders R. Ten years of glaucoma blindness in Fife 1990-99 and the implications for ophthalmology, optometry and rehabilitation services. *Ophthalm Physiol Opt* 2004;24: 313-8.
16. Chen PP. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Apr;15(2):107-11.
17. Kooner KS, Alldoor M, Cho BJ, Adams-Huet B. Risk factors for progression to blindness in high tension primary open angle glaucoma: Comparison of blind and nonblind subjects. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):757-62.
18. Osaki TH, Kasahara N, Paolera MD, Cohen R, Nishiwaki-Dantas MC. Presentation of glaucoma in an urban tertiary care hospital in South America: legal blindness and prevalence. *Int Ophthalmol*. 2010 Feb 25.
19. Bahrami H. Causal inference in primary open angle glaucoma: specific discusión on intraocular pressure. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13:283-9.
20. Millar C, Kaufman PL. Aqueous humor: Secretion and dynamics. In Tasman W, Jaeger EA (eds): *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995.
21. Kaufman PL, Alm A. Hidrodinámica del Humor Acuoso. En: *Adler Fisiología del ojo*. 10ª ed. España: Elsevier, 2004: 237-289.
22. Bill A, Phillips I. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp Eye Res*. 1971 Nov; 12(3):275-81
23. Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975 Jul; 55(3):383-417.
24. Bill A. Basic physiology of the drainage of aqueous humor. *Exp Eye Res*. 1997 25 Suppl:291-304.
25. Johnstone MA. The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *J Glaucoma*. 2004 Oct;13(5):421-38. Review.
26. Bryson JM, Wolter JR, O'Keefe NT: Ganglion cells in the human ciliary body. *Arch Ophthalmol*. 1966 Jan;75:57-60.

27. Hoskins HD, Kass MA: Adrenergic agonists. In Hoskins HD, Kass MA (eds): *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*, p 435. St. Louis: CV Mosby, 1989
28. Townsend DJ, Brubaker RF: Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the normal human eye as measured by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980 Mar;19(3):256-66.
29. Grant WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *Arch Ophthalmol.* 1958 Oct; 60(4):523-33.
30. Speakman JS, Leeson TS. Site of obstruction to aqueous outflow in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1962 Jun; 46(6):321-35.
31. Alvarado JA, Yun AJ, Murphy CG. Juxtacanalicular tissue in primary open angle glaucoma and in nonglaucomatous normals. *Arch Ophthalmol.* 1986 Oct; 104(10):1517-28.
32. Zeimer RC, Ogura Y. The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol.* 1989 Aug;107(8):1232-4.
33. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 May;16(5): 426-41
34. Quigley HA, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol.* 1976 Aug;15(8): 606-16.
35. Nickells RW. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2007 Apr;42(2):278-87.
36. Harris A, Rechtman E, Siesky B, Jonescu-Cuypers C, McCranor L, Garzozzi HJ. The role of optic nerve blood flow in the pathogenesis of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005 Sep;18(3):345-53.
37. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol.* 2008 Dec;2(4):879-89.
38. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1996 Mar;114(3):299-305.
39. Johnson EC, Morrison JC. Friend or foe? Resolving the impact of glial responses in glaucoma. *J Glaucoma.* 2009 Jun-Jul;18(5):341-53.
40. Wax MB. The case for autoimmunity in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2011 Aug;93(2):187-90.
41. Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov;53 Suppl1:S17-32.
42. Emdadi A, Zangwill L, Sample PA, Kono Y, Anton A, Weinreb RN. Patterns of optic disk damage in patients with early focal visual field loss. *Am J Ophthalmol.* 1998 Dec;126(6):763-71.
43. Anton A, Moreno-Montañes J, Blázquez F, Alvarez A, Martín B, Molina B. Usefulness of optical coherence tomography parameters of the optic disc and the retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive, and normal eyes. *J Glaucoma.* 2007 Jan;16(1):1-8.
44. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fibre layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jun;82(6):684-90.

45. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, Siddiqui MA, Ramsay C, Fraser C, Azuara-Blanco A, Deeks JJ. OAG Screening Project. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Dec;49(12):5373-85.
46. Johnson CA. Psychophysical measurement of glaucomatous damage. *Surv. Ophthalmol.* 2001 May;45 Suppl 3:S313-8
47. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Use of progressive glaucomatous optic disk change as the reference standard for evaluation of diagnostic tests in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jun;139(6):1010-8.
48. Mardin CY, Jünemann AG. The diagnostic value of optic nerve imaging in early glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001 Apr;12(2):100-4.
49. Wu H, De Boer JF, Chen TC. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma.* 2010 Sep 16
50. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qui Q, Lui S, Xu G, Lam DS. Retinal nerve fiber layer Imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology.* 2010 Feb; 117 (2): 267-74.
51. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing Preperimetric Glaucoma with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* 2012 Aug 7.
52. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, Fechtner RD, Juzych MS, Lin SC, Netland PA, Pastor SA, Schuman JS, Samples JR; American Academy of Ophthalmology. Ophthalmic Technology Assessment Committee 2001-2002 Glaucoma Panel. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002 Dec;109(12):2362-74.
53. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Sensitivity and specificity of the Swedish interactive threshold algorithm for glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology.* 2002 Jun;109(6):1052-8.
54. Kelly DH. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am* 1966; 56: 1628-1634.
55. Johnson C. The frequency doubling illusion as a screening procedure for detection of glaucomatous visual field loss. *Invest. Ophthalmol Vis Sci (Suppl)* 1995; 36: 1567-1567.
56. Kass MQA, Heuer DK, Higginbotham EJ, 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;120:701-13.
57. Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol,* 1952;35:1-21.
58. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hymann L, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
59. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology.* 2013 Aug;120(8):1533-40.
60. Lazlo Bito. A new approach to the medical management of glaucoma, from the bench to the clinic, and beyond: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 May;42(6):1126-33.
61. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH et al. Factors associated with visual field loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol,* 1993; 116:176-181.

62. Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DK. Presence and rapid decline of early morning intraocular pressure peaks in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1990 May;97(5):547-50.
63. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000 Apr;9(2):134-42.
64. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1090-5.
65. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma*. 2003 Jun;12(3):232-6.
66. Michele Virno, José Pecori-Giraldi, Luciano Taverniti, Fabio De Gregorio, Loretta Sedran. IBOPAMINE D-1 Dopaminergic agonista in the physiopathology of intraocular pressure. University of Rome "La Sapienza". Institute of Ophthalmology. Department of Ocular Physiopharmacology. Publisher I.N.C. Innovation-News-Communication 2003.
67. Goldberg I, Clement CI. The water drinking test. *Am J Ophthalmol*. 2010 Oct;150(4):447-9.
68. Hatanaka M, Alencar LM, De Moraes CG, Susanna R Jr. Reproducibility of intraocular pressure peak and fluctuation of the water-drinking test. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013 May-Jun;41(4):355-9.
69. Virno M, Taverniti L, De Gregorio F, Sedran L, Longo F. Increase in aqueous humor production following D1 receptors activation by means of ibopamine. *Int Ophthalmol*. 1996-1997;20(1-3):141-6.
70. Virno M, Gazzaniga A, Taverniti L, Pecori Giraldi J, De Gregorio F. Dopamine, dopaminergic drugs and ocular hypertension. *Int Ophthalmol*. 1992 Sep;16(4-5):349-53.
71. Potter David. Do dopamine and dopamine receptors have roles in modulating function in the anterior segment? The Evidence. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1995;15(1):103-111.
72. McLaren JW, Herman DC, Brubaker RF, Nau Ch B, Wayman K, Ciarniello MG, Rosignoli MT, Dionisio P. Effect of Ibopamine on Aqueous Humor Production in Normotensive Humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44: 4853-4858.
73. Reitsamer HA, Kiel JW. Effects of dopamine on ciliary blood flow, aqueous production and intraocular pressure in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:2861-2865.
74. Marchini G, Babighian S, Tosi R, Perfetti S, Bonomi L. Effects of 2% ibopamine on pupil, refraction, anterior segment anatomy and intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001 Jun;17(3):215-23.
75. Ganteris-Gerritsen E, Ugahary LC, Jansen J, Mulder PG, Cohen AF, van Meurs JC. Six months treatment with ibopamine in patients with hypotony after vitreoretinal surgery for retinal detachment, uveitis or penetrating trauma. *Retina*. 2012 Apr;32(4):742-7.
76. Ugahary LC, Ganteris E, Veckeneer M, Cohen AC, Jansen J, Mulder PG, van Meurs JC. Topical ibopamine in the treatment of chronic ocular hypotony attributable to vitreoretinal surgery, uveitis, or penetrating trauma. *Am J Ophthalmol*. 2006 Mar;141(3):571-3.
77. Magacho L, Costa ML, Reis R, Rios N, de Avila MP. Correlation between the ibopamine provocative test and the diurnal tension curve in glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2006 Jul-Aug;69(4):477-80.
78. De Gregorio F, Pecori Giraldi J, Pannarale L, Saccucci S, Virno M. Ibopamine in glaucoma diagnostics: a new pharmacological provocative test. *Int Ophthalmol*. 1996-1997;20(1-3):151-5.

79. Magacho L, Costa ML, Dessimoni A, de Avila MP. Comparison between the 1% and 2% ibopamine provocative test in primary open-angle glaucoma patients: sensitivity, specificity and tolerability. *Arq Bras Oftalmol.* 2006 Sep-Oct;69(5):695-9.
80. Magacho L, Reis R, Pignini MA, Avila MP. [2% ibopamine vs. water-drinking test as a provocative test for glaucoma]. *Arq Bras Oftalmol.* 2008 Jul-Aug;71(4):499-503.
81. Ibrahim F, Hepsen, Harun Yilmaz, Ugur Can Keskin. The Comparison of Topical Ibopamine 2% with Tonography to Identify the Outflow Resistance in Eyes with Ocular Hypertension. *Ophthalmic Res* 2005;37: 17-22.
82. Kniestedt C, Romppainen T, Gloor BP, Stürmer J. [Positive ibopamine provocative test in normal-tension glaucoma suspects]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2007 Apr;224(4):255-9.
83. Virno M, Sampaolesi R, Pecori Giraldi J, De Gregorio F, Taloni M, Brusini P, Di Staso S, Stecchi G. Ibopamine: D1-Dopaminergic Agonist in the Diagnosis of Glaucoma. *J Glaucoma.* 2011 Sep 22.
84. De Gregorio F, Pecori-Giraldi J, De Stefano C, Virno M. Correlation between ocular hypertension induced by ibopamine and perimetric defect in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 1997 Apr-Jun;7(2):152-5.
85. Giuffrè I, Taverniti L, Di Staso S. The effects of 2% ibopamine eye drops on the intraocular pressure and pupil motility of patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2004 Nov-Dec;14(6):508-13.
86. Azevedo H, Ciarniello MG, Rosignoli MT, Dionisio P, Cunha-Vaz J. Effects of ibopamine eye drops on intraocular pressure and aqueous humor flow in healthy volunteers and patients with open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2003 May;13(4):370-6.
87. Traverso CE, Walt JG, Kelly SP, Hommer AH, Bron AM, Denis P, Nordmann JP, Renard JP, Bayer A, Grehn F, Pfeiffer N, Cedrone C, Gandolfi S, Orzalesi N, Nucci C, Rossetti L, Azuara-Blanco A, Bagnis A, Hitchings R, Salmon JF, Bricola G, Buchholz PM, Kotak SV, Katz LM, Siegartel LR, Doyle JJ. Direct costs of glaucoma and severity of the disease: a multinational long term study of resource utilisation in Europe. *Br J Ophthalmol.* 2005 Oct;89(10):1245-9.

## **Anexo 1 INVITACIÓN A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

### **PRUEBA DE IBOPAMINA EN EL DIAGNOSTICO DE GLAUCOMA**

#### **INTRODUCCIÓN**

Se le hace una cordial petición para participar en el estudio sobre detección oportuna de Glaucoma. En este estudio se investigará la utilidad clínica de la prueba de Ibopamina en el diagnóstico de Glaucoma.

Se le ha seleccionado para participar porque cumple con las características requeridas.

Para decidir si participa o no, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato le dará información detallada acerca del estudio de investigación y un miembro del equipo de investigadores lo discutirá con usted. Le informaremos de todos los aspectos de esta investigación incluyendo sus objetivos, los posibles beneficios y riesgos que tendrá si decide participar. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, firmará la carta de consentimiento informado.

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este formato.

#### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

1. Se obtendrá información acerca de su historia clínica y se realizará exploración oftalmológica.
2. Se le realizará toma de la presión intraocular.
3. Se realizará la prueba de ibopamina que consiste en la instilación de gotas que nos permitan evaluar el fondo de ojo bajo dilatación de la pupila, además de conocer el comportamiento de su presión intraocular
4. Se le realizará toma de la presión intraocular a los 45 y 90 minutos posterior a la aplicación de la gota.
5. En una segunda cita, se le realizará la prueba de campos visuales, que es la prueba estándar para el diagnóstico de glaucoma, y se le realizará un estudio del nervio óptico para conocer las características estructurales. El tiempo que le llevará realizar los estudios será de dos horas
6. Se evaluarán los resultados de las pruebas y determinaremos su diagnóstico final

#### **RESULTADOS DEL ESTUDIO**

El resultado de la prueba nos permitirá saber si usted está en mayor riesgo de desarrollar glaucoma, o si ya tiene la enfermedad.

#### **RIESGOS E INCONVENIENTES**

No se añade ningún riesgo con la aplicación de la gota. Usted puede presentar efectos colaterales por la aplicación de la gota como pueden ser visión borrosa y molestia a la luz sin embargo estos efectos serán sólo transitorios y no dejan ninguna secuela en el ojo.

En el caso de que aumente la presión intraocular posterior a la gota, esto será sólo transitorio y no causa ninguna alteración su ojo.

### **BENEFICIOS PARA USTED**

Este estudio le dará el beneficio de saber si usted tiene mayor riesgo de desarrollar glaucoma o si ya tiene la enfermedad.

### **CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

### **DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO**

Usted es libre de decidir si participa o no en este estudio de investigación. Si decide participar, puede cambiar de opinión y retirarse del estudio en el momento que lo decida. Si decide no participar, o si se retira, no afectará su relación con los médicos de su hospital tratante.

### **CONTACTO PARA INFORMACION ADICIONAL**

Si usted tiene alguna pregunta o duda acerca de este estudio, puede contactar al investigador responsable o principal o algún otro miembro del equipo de investigación.

Investigador Responsable:

Dra. Francisca Domínguez Dueñas

Firma: \_\_\_\_\_

**Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**PRUEBA DE IBOPAMINA EN EL DIAGNOSTICO DE GLAUCOMA**

Yo, \_\_\_\_\_, he discutido el estudio con la Dra. Francisca Domínguez Dueñas, y declaro lo siguiente:

- I. He recibido información clara por escrito y entendido el propósito de este estudio con los potenciales riesgos y beneficios que conlleva participar en él.
- II. Se han atendido todas mis dudas acerca de la participación en el estudio.
- III. Mi participación en este estudio es voluntaria.
- IV. Entiendo que puedo retirarme de este estudio en cualquier momento sin perder ninguno de los beneficios a los cuales normalmente tendría derecho en el INR si no fuera parte de ningún protocolo.
- V. Se me ha entregado una copia de este formato de consentimiento.

Con este documento, doy mi libre consentimiento informado para participar en este estudio.

Nombre completo del paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**TESTIGOS**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma Investigador Responsable: \_\_\_\_\_