

# Fluctuación versus progresión en el glaucoma primario de ángulo abierto. Caso clínico

## *Fluctuation versus progression in primary open angle glaucoma. Case report*

FALCÓN ROCA R<sup>1</sup>, DÍAZ DE AGUILAR OSONA M<sup>1</sup>, ÁNGEL PEREIRA D<sup>1</sup>,  
RODRÍGUEZ TALAVERA I<sup>1</sup>, DÍAZ ALEMÁN VT<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Durante el seguimiento de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), la fluctuación perimétrica dificulta la valoración de la serie de campos visuales pudiendo inducir a errores de interpretación.

**Caso clínico:** Presentamos un caso de una paciente mujer de 47 años de edad con glaucoma primario de ángulo abierto en seguimiento con perimetría y Tomografías de Coherencia Óptica (OCT) periódicas. Ante la gran variabilidad de resultados perimétricos, realizamos un análisis estadístico para identificar valores atípicos entre los datos de pérdida de varianza y defecto medio. Excluyendo los valores atípicos y repitiendo nuestro análisis obtenemos una progresión estadísticamente significativa.

**Conclusión:** Para valorar la progresión en el paciente con glaucoma son importantes tanto las pruebas funcionales como las morfológicas. Los valores atípicos pueden interferir en el análisis de progresión.

**Palabras clave:** Glaucoma primario de ángulo abierto, progresión, fluctuación, campimetría, valores atípicos.

### ABSTRACT

**Introduction:** During the follow-up of patients with Primary Open Angle Glaucoma, ophthalmologists frequently face the challenge of distinguishing a fluctuation of the disease from a real progression.

**Case report:** We present the case report of a 47 year-old-woman with a Primary Open-Angle Glaucoma. During the four-year follow up, perimetries and Optical Coherence Tomographies were performed. Given a considerable variability in the perimetric results, we decide to carry out statistical analyses to identify outliers among the medium defect and lost variance values. When excluding the outliers from our progression study after repeating the tests, we obtain statistically significant progression.

<sup>1</sup> Graduado en medicina.

<sup>2</sup> Doctor en medicina.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias.

Correspondencia:

Rocío Falcón Roca

Ctra. Ofra, s/n. La Cuesta. 38320 La Laguna, Tenerife  
rociofalconroca@yahoo.es

**Conclusion:** When analysing the progression of Primary Open Angle Glaucoma it is important to consider both functional and morphological tests, and to bear in mind that outliers can interfere with our results.

**Keywords:** Primary Open Angle Glaucoma, progression, fluctuation, perimetry, outliers.

## INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad degenerativa del nervio óptico que causa pérdida progresiva de agudeza visual. La detección precoz de la progresión del campo visual es un desafío permanente que a día de hoy no ha sido resuelto satisfactoriamente. En este sentido, la mayoría de los autores han subrayado la ausencia de unas referencias gold standard universalmente reconocidas. La interpretación subjetiva de las series de campimetrías constituye el método tradicional para detectar progresión (1).

Sin embargo, este método puede inducir a error por fluctuaciones en el umbral, el efecto fatiga, el efecto de aprendizaje, cambios en la transparencia de las lentes y la edad del paciente. Hoy en día son cada vez más los glaucomatólogos que recurren a programas informáticos que analizan los umbrales para determinar la evolución de la enfermedad.

Entre ellos destaca el análisis de regresión lineal del defecto medio (MD) y de la pérdida de varianza (sLV). Una de las limitaciones que tiene el análisis de la regresión lineal es su marcada dependencia de los valores que están fuera de rango o también llamados *valores atípicos* (2). Dado que se trata de valores extremos, pueden disminuir la potencia del análisis para detectar progresión o detectar progresión cuando no la hay. Para evitar este efecto no deseado se puede emplear principalmente dos métodos: eliminar los valores atípicos del análisis de regresión o ponderarlos, es decir, asignarles el valor máximo o mínimo dentro del rango de valores de la muestra. Nuestra intención es ilustrar estos métodos mediante la presentación del siguiente caso clínico.

## CASO CLÍNICO

Acude a nuestra consulta una paciente de 47 años con una agudeza visual con su corrección de 0,7 en ojo derecho y 0,8 en ojo

izquierdo y una refracción de  $-5,5$ ,  $-2,25$  a  $10^\circ$  en ojo derecho y  $-5,0$ ,  $-3,55$  a  $165^\circ$  en ojo izquierdo. En la biomicroscopia cabe destacar catarata NO2NC2 en ambos ojos. La medida de la presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldmann es de 20 y 16 mmHg en ojo derecho y ojo izquierdo respectivamente, con una paquimetría de 486 y 500 micras en ojo derecho y ojo izquierdo, respectivamente. En la gonioscopia destaca un ángulo abierto, concretamente de 40 cr en ambos ojos según la clasificación gonioscópica de SPAETH. Acto seguido se lleva a cabo una exploración del fondo de ojo que demuestra un adelgazamiento del anillo neuroretiniano bilateral (más prominente en ojo derecho que en izquierdo) acompañado de una atrofia alpha y beta bilateral. Hasta ese momento ha estado en tratamiento con una gota al día de bimatoprost 0,1 mg/ml en ambos ojos.

Se realiza una campimetría automática estándar con un Octopus 301, estrategia TOP (Haag-Streit AG, Koeniz, Switzerland) y un análisis de la capa de fibras nerviosas peripapilar con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) (Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) al inicio del estudio.

En la campimetría inicial destaca un defecto difuso en ojo derecho con algunos puntos de focalidad; y un defecto cuneiforme superior y un defecto focal inferior en ojo izquierdo. En ojo derecho encontramos una sensibilidad media (MS) de 18,7 dB, un defecto medio (MD) de 9,0 y una pérdida de varianza (sLV) de 4,7 dB. En ojo izquierdo apreciamos una MS de 20,9 dB, un MD de 6,9 dB y una sLV de 5,6 dB.

En cuanto al análisis de la capa de fibras nerviosas, encontramos un grosor medio disminuido; concretamente de 66 y 65 micras en ojo derecho e izquierdo, respectivamente.

Una vez completado el estudio inicial se diagnostica a la paciente de glaucoma primario de ángulo abierto en ambos ojos.

Durante los 4 años de seguimiento en consulta de la paciente se repite la realización de la campimetría, obteniéndose el conjunto de

campimetrías que se muestra en la figura 1 y el análisis de progresión del ojo derecho y ojo izquierdo (figs. 2 y 3, respectivamente).

En el análisis de regresión del ojo derecho encontramos una tendencia a la progresión en cuanto a la pérdida de varianza que no llega a ser estadísticamente significativa ( $p 0,06$ ).

En el ojo izquierdo hay una tendencia al empeoramiento tanto del defecto medio como de la pérdida de varianza pero, de nuevo, no de manera estadísticamente significativa ( $p 0,83$  y  $p 0,48$ , respectivamente). Nótese que los valores de las campimetrías realizadas en mayo de 2015 y mayo de 2017 (señalados en la figura 3 con flecha roja) parecen estar fuera de rango, a pesar de que estas dos exploraciones funcionales están correctamente realizadas. Por ello decidimos llevar a cabo un análisis estadístico para determinar si estas dos exploraciones son valores atípicos (2).

Para determinar si un dato es un valor atípico, lo primero que debemos hallar es la dis-

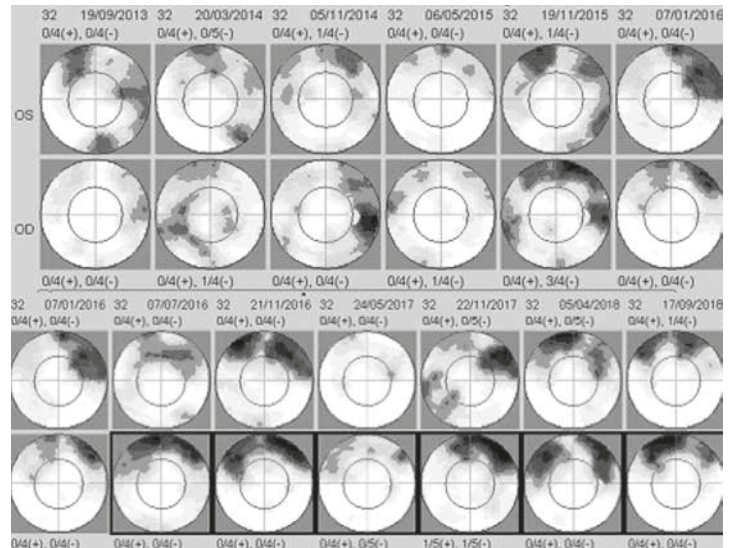


Fig. 1: Serie de campimetrías.

tancia intercuartil (DI) o rango intercuartílico. La distancia intercuartil nos indica el rango donde se encuentra aproximadamente el 50%

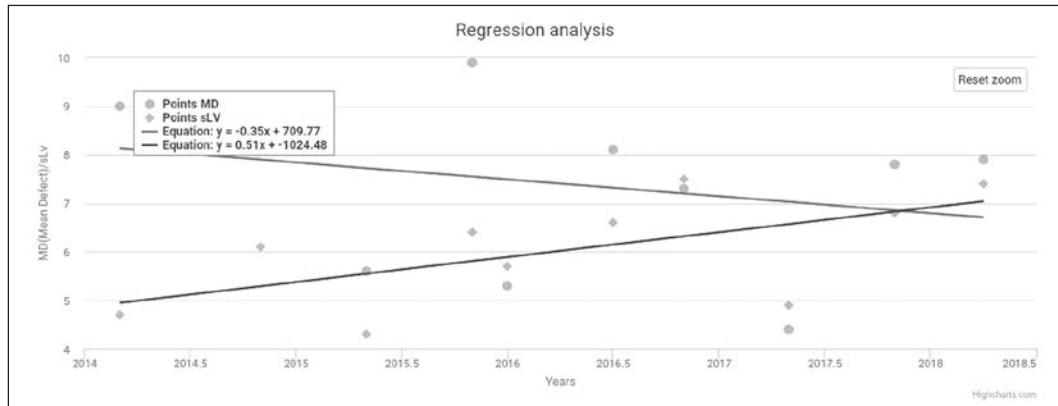


Fig. 2: Análisis de progresión de ojo derecho.

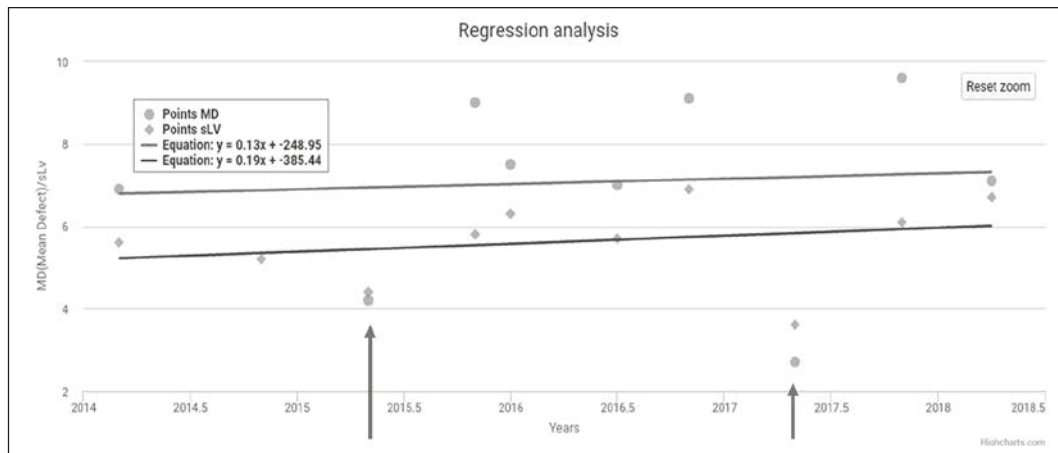


Fig. 3: Análisis de progresión de ojo izquierdo.

central de las observaciones. Se calcula mediante la siguiente fórmula:  $DI = CS - CI$ , siendo CS el cuartil superior o tercer cuartil y CI el cuartil inferior o primer cuartil.

Acto seguido calculamos las cotas que nos permitirán determinar si un dato es considerado valor atípico: cota inferior =  $CI - 1,5 \times DI$  y cota superior =  $CS + 1,5 \times DI$ . Cualquier dato con un valor inferior a la cota inferior o con un valor superior a la cota superior, se define como valor atípico. Es decir, cualquier valor que no pertenezca al rango delimitado por la cota inferior y superior se considera un valor atípico.

Aplicando estas fórmulas a los datos de nuestras perimetrías, obtenemos los siguientes criterios definitorios de valores atípicos. En el ojo derecho, serán valores atípicos todo valor de MD que no pertenezca al intervalo (2,35 dB-12,15 dB) y de sLV que no pertenezca al intervalo (2,62 dB-9,22 dB). En el ojo izquierdo, serán valores atípicos todo valor de MD que no pertenezca al intervalo (4,37 dB-11,17 dB) y de sLV que no pertenezca al intervalo (3,87 dB-7,67 dB).

De esta manera demostramos que eran valores atípicos tanto el MD en la campimetría del ojo izquierdo de mayo de 2015 (MD de 4,2 dB) como el MD y la sLV de la campimetría del ojo izquierdo de mayo de 2017 (MD de 2,7 dB y sLV de 3,6 dB).

Una vez determinados los valores atípicos, tomamos la decisión de repetir el análisis de dos formas diferentes. En primer lugar, ponderamos estos valores y repetimos nuestro análisis estadístico, sin obtener resultados estadísticamente significativos (para el MD obtuvimos  $p 0,64$  y para la sLV  $p 0,40$ ).

La ponderación de los valores se lleva a cabo sustituyendo los valores atípicos por el valor de la cota más cercana. En el caso el defecto medio en la campimetría del ojo izquierdo de mayo de 2015, lo sustituimos por la cota inferior, es decir 4,37.

Del mismo modo en el caso del defecto medio y la pérdida de varianza de la campimetría del ojo izquierdo de mayo de 2017, las sustituimos por 4,37 y 3,87, respectivamente.

En segundo lugar, decidimos excluir las dos campimetrías con valores atípicos y repetir nuestro análisis. En este caso obtuvimos que la pérdida de varianza en el ojo izquierdo presentaba progresión de manera estadísticamente significativa (para el MD obtuvimos  $p 0,37$  y para la sLV,  $p 0,04$ ).

Paralelamente a la perimetría analizamos la evolución de la paciente bajo el punto de vista morfológico mediante la realización de OCT seriadas (Spectralis SD OCT, Heidelberg Eye Explorer, Heidelberg Engineering). En ellas encontramos una disminución estadísticamente significativa del *minimum rim width* y del grosor global de la capa de fibras nerviosas en ambos ojos (con una  $p < 0,01$  en todos los casos).

Una vez demostrada la progresión tanto funcional en ojo izquierdo como morfológica en ambos, se propone intervenir a la paciente mediante la realización de una trabeculectomía con implante Ex-PRESS (Optonol LTD, Kansas City, MO) con matriz de colágeno Ologen® y 5 Fluorouracilo (25 mg/ml) en ojo derecho y ojo izquierdo en Julio y Octubre de 2018, respectivamente. En los controles posteriores la paciente presenta buen control de sus cifras de presión intraocular.

## DISCUSIÓN

Presentamos este caso clínico que afecta a una mujer joven con diagnóstico de GPAA donde la presencia de fluctuación campimétrica dificulta la detección de progresión de la enfermedad. Planteamos un abordaje estadístico para delimitar qué pruebas campimétricas están fuera de rango, considerándolas como fluctuación y repetimos el análisis de progresión de dos formas distintas: ponderándolos (asignándole el valor de la cota inferior) o eliminándolos del estudio. Con esta aproximación estadística hemos podido demostrar la existencia de progresión significativa en el ojo izquierdo, que junto con la progresión significativa de la capa de fibras nerviosas, nos ha ayudado a tomar una decisión terapéutica.

La detección de progresión en el campo visual es de vital importancia de cara al manejo de pacientes con glaucoma (3). En el ensayo «Early Manifest Glaucoma Trial» (EMGT), por ejemplo, la inmensa mayoría de pacientes que progresaron presentaron cambios sólo reconocibles en la perimetría antes que en la OCT del disco óptico (4). A pesar de la importancia clínica de la detección precoz de progresión perimétrica, a día de hoy no existe un gold standard que la defina. Además hay una importante diversidad en cuanto a los

métodos que los especialistas emplean para su determinación, que van desde una evaluación subjetiva de las perimetrías hasta algoritmos estadísticos de análisis de tendencias o de eventos.

En las campimetrías de individuos sanos existe variabilidad a corto (intratest) y largo (intertest) plazo en cuanto a la sensibilidad. En el paciente con glaucoma esta variabilidad fisiológica está aumentada y puede enmascarar pequeños cambios en la sensibilidad, haciendo imposible la identificación de una progresión sutil a no ser que se realicen numerosas perimetrías. Por ello resulta una tarea compleja distinguir entre progresión de la enfermedad y fluctuación puntual (5). De aquí la necesidad de emplear métodos estadísticos para filtrar y ponderar los resultados de la campimetría.

Existen varias teorías que intentan explicar la variabilidad en la sensibilidad de cada localización de las perimetrías. Se sabe que a mayor luminosidad de un estímulo, mayor probabilidad hay de su percepción. Las interferencias con esta percepción del estímulo visual son variables y se relacionan con las funciones cognitivas, criterios de decisión, estrategias de umbral y con modulaciones de la sensibilidad ocular y neural. Concretamente se postula que en el glaucoma el daño de las células ganglionares de la retina altera su función produciendo patrones atípicos de descarga (6). **Por ello se recomienda a pacientes con glaucoma hacer el seguimiento con pruebas perimétricas y morfológicas en conjunto.**

Como conclusión, recomendamos que el seguimiento de los pacientes con glaucoma se realice con ambos tipos de pruebas: morfológicas y funcionales. Y por último, es importante tener en cuenta que las fluctuaciones campimétricas pueden influir en los análisis de regresión lineal y falsear sus resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Alemán VT, González Hernández M, Perera-Sanz D, Armas-Domínguez K. Evaluation of Visual Field Progression in Glaucoma: Quasar Regression Program and Event Analysis. *Current Eye Research*, 19, 1-8.
2. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Faulin J. Bioestadística Amigable. In: Martínez-González MA, editor. 3rd ed. Madrid, GEA Consultoría Editorial, s. l.; 2014, p. 56.
3. Tanna AP, Budenz DL, Bandi J, et al. Glaucoma Progression Analysis software compared with expert consensus opinion in the detection of visual field progression in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119: 468-473.
4. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2144-2153.
5. De Moraes CG, Liebman JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2017; 56: 107-147.
6. Spry PG, Johnson CA, Chauhan BC. Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47: 158-173.

