



**RELACION ENTRE SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL
SUEÑO (S.A.H.O.S.) COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE
GLAUCOMA EN UN ESTUDIO DE COHORTE EN CARTAGENA**

CLAUDIA PATRICIA RINCON MOLINA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADO DE OFTALMOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

2019

**RELACION ENTRE SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL
SUEÑO (S.A.H.O.S.) COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE
GLAUCOMA EN UN ESTUDIO DE COHORTE EN CARTAGENA**

CLAUDIA PATRICIA RINCON MOLINA

Oftalmología

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
OFTALMOLOGO

TUTOR

DR OSCAR TEHERAN FORERO

Medico Oftalmólogo Con Alta Especialidad En Glaucoma

DR MARTIN TORRES ZAMBRANO

Neurólogo - Neurofisiólogo

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADO DE OFTALMOLOGIA

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

2019

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Junio de 2019

Doctor:

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

Universidad del Sinú EBZ

Seccional Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin someter a revisión y aprobación para la ejecución del proyecto de investigación titulado: “RELACION ENTRE SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (S.A.H.O.S.) COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLO DE GLAUCOMA”, a cargo de Claudia Patricia Rincón Molina, adscrita a la escuela de Medicina el área de postgrado de Oftalmología.

Atentamente,

CLAUDIA PATRICIA RINCON MOLINA
Médico Residente de Oftalmología
Universidad del Sinú seccional Cartagena

OSCAR TEHERAN FORERO
Medico Oftalmólogo con alta Especialidad en Glaucoma
Glaucomatólogo clínica Oftalmológica de Cartagena

DR MARTIN TORRES ZAMBRANO
Neurólogo - Neurofisiolog

1 TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3 JUSTIFICACION	4
4 OBJETIVOS.....	5
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	5
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
5 MARCO TEÓRICO.....	6
5.1 DEFINICIÓN GLAUCOMA	6
5.1.1 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO (GPAA).....	6
5.1.2 SOSPECHA DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO.....	8
5.1.3 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO CERRADO	8
5.1.4 GLAUCOMA DE TENSION NORMAL.....	8
5.1.5 GLAUCOMA SECUNDARIO DE ÁNGULO ABIERTO	9
5.1.6 DIAGNOSTICO.....	9
5.2 SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.....	12
5.2.1 FACTORES DE RIESGO.....	13
5.2.2 DIAGNOSTICO.....	14
5.2.2.2 <i>Polisomnografía</i>	14
5.2.3 MANIFESTACIONES OCULARES DEL SÍNDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.....	15
5.3 ESTADO DEL ARTE.....	15
5.4 HIPOTESIS.....	17
5.5 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS).....	17
6 METODOLOGÍA.....	18
6.1 TIPO DE DISEÑO.....	18
6.2 POBLACIÓN	18
6.2.1 Población Marco o referencia.....	18
6.2.2 Población de estudio	18
6.2.3 Población sujeta de estudio	18
6.2.4 Criterios de inclusión	19
6.2.5 Criterios de exclusión	19
6.3 MUESTRA Y MUESTREO	20

6.3.1	Cálculo de la muestra.....	20
6.4	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	20
6.5	TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	23
6.5.1	Fuentes.....	23
6.5.2	Fases	23
6.6	TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
7	RESULTADOS	25
8	DISCUSIÓN.....	28
9	CONCLUSIONES.....	33
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
11	TABLAS	39
12	ANEXOS.....	42
	Anexo A. índice de somnolencia de EPWORTH.....	42
	Anexo B. Sistema de clasificación de Spaeth	43
	Anexo C. Consentimiento informado	44

INTRODUCCION

Glaucoma es definido por la Sociedad Europea de Glaucoma como un grupo de neuropatías ópticas crónicas y progresivas que tienen en común cambios morfológicos característicos en la cabeza del nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas en ausencia de otra patología ocular o anomalía congénita. A estos cambios se asocian la muerte de células ganglionares de manera progresiva y pérdida del campo visual. ⁽¹⁾ Usualmente es asintomática hasta que la enfermedad se encuentra en estadios avanzados.

Los pacientes con glaucoma pueden perder aproximadamente el 40% de los axones de las células ganglionares antes de que un defecto visual sea medible. ⁽¹⁾

Entre los signos de glaucoma temprano usualmente se encuentran un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), seguidas de muescas en la cabeza del nervio óptico.

El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) según la Academia Americana de Medicina del Sueño es el más frecuente de los trastornos respiratorios que se producen durante el sueño. Conduce a muchas complicaciones sistémicas y oculares. Se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior secundarios a pérdida de la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior durante el sueño lo que resulta en hipoxemia nocturna ⁽³⁾. Esta fragmentación del sueño e hipoxemia llevan a un sueño de pobre calidad, somnolencia diurna excesiva, disfunción neurocognitiva, disminución de la productividad laboral y reducción de la calidad de vida. ⁽⁴⁾

El SAHOS incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y puede causar también hipertensión arterial, isquemia cerebral, falla cardíaca, fibrilación auricular e incremento de la resistencia a la insulina. Varios trastornos oculares se han informado que se asocian con SAHOS incluyendo: síndrome de parpado laxo, trastornos de la córnea, glaucoma, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, oclusión venosa retiniana entre otras.

En 1982, Walsh y Montplaisir reportaron por primera vez una asociación entre SAHOS y glaucoma en cinco pacientes en dos generaciones de una misma familia ⁽⁵⁾. Pero fue Mojon y colaboradores quienes en 1999 publicaron el primer artículo describiendo un incremento de la prevalencia de glaucoma en pacientes con SAHOS. ⁽⁶⁾ Existen en la actualidad estudios que aceptan esta condición como factor de riesgo para desarrollo de glaucoma sin embargo la evidencia en demostrar causalidad aun es limitada.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo,^(7,8,42) y se caracteriza por ser un grupo de trastornos oculares que implican daño progresivo del nervio óptico y pérdida del campo visual, con mayor morbilidad en mujeres y asiáticos⁽⁸⁾, en los Estados Unidos glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) representa casi dos tercios de todos los casos de glaucoma reportado, se estima que 2,25 millones de personas en los EE.UU. Mayores de 40 años tienen GPAA.⁽⁸⁾

10 millones de estadounidenses se estima que tienen presión intraocular (PIO) mayor de 21 mm/Hg u otros factores de riesgo para desarrollar la enfermedad: aproximadamente 10% se convertirán en GPAA en el transcurso de 10 años. Para el 2020 un estimado de 79,6 millones de personas podría ser afectado por la enfermedad, y el 74% de estos corresponderán a GPAA.⁽⁷⁾

En Latinoamérica existen tres evidencias epidemiológicas de gran valor al respecto de la prevalencia de glaucoma el proyecto VER, Quigley y coinvestigadores que reportan en 4774 mexicanos encontrándose una prevalencia de 1,97% de GPAA, incrementándose de 0,50% en los del rango de 41 a 49 años hasta 12,63% en mayores de 80 años; prevalencia de GAC fue de 0,10%.⁽⁷⁾ En el estudio LALES se demostró una prevalencia de GPAA en latinos de 4,74%. Por su parte, Sakata y colaboradores, demostraron que en población de Piraquara, Brasil, la prevalencia de todos los tipos de glaucoma fue de 3,4%⁽⁹⁾.

En Colombia Rueda y colaboradores en Bucaramanga, Colombia reportan una prevalencia de 3,9% en mayores de 40 años siendo característico la elevada frecuencia de glaucoma primario de ángulo abierto con presión normal en 60%⁽¹⁰⁾.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es un trastorno prevalente en la población general y está asociado a diferentes alteraciones biológicas, siendo uno de los factores de riesgo para glaucoma, causando daños irreversibles en el campo visual. Además, puede llegar a desencadenar importantes problemas cognitivos, metabólicos y cardiovasculares.^(12,67) Con una prevalencia a nivel mundial de 2-5% en población de edad media, de estos 9% en mujeres y 24% en hombres, los cuales aumentan con el incremento en el índice de masa corporal evidenciando un aumento constante a través del tiempo^(12,68) En Colombia la prevalencia de los trastornos del sueño fue del 27%, pero no se conoce la epidemiología de SAHOS en este país.^(13,69)

Una alta prevalencia de glaucoma fue encontrada en pacientes con SAHOS especialmente en casos severo. Según Shi Y y coinvestigadores en su metaanálisis realizado en China y publicado en 2015 mostro en pacientes con

SAHOS un aumento del riesgo de glaucoma de 65% asociado principalmente al GPAA.⁽⁵⁴⁾

Actualmente se desconocen datos epidemiológicos exactos de la frecuencia de glaucoma en pacientes con SAHOS, debido a que la mayoría de los estudios existentes hasta el momento tienen problemas metodológicos que limitan el poder de estos hallazgos.

Dada la alta prevalencia de SAHOS a nivel mundial y su aparente asociación con glaucoma, en este estudio pretendemos dar respuesta a el siguiente cuestionamiento; ¿Es el SAHOS un factor de riesgo importante para el desarrollo de glaucoma en la población de Cartagena de Indias, Colombia?

3 JUSTIFICACION

En la actualidad, a pesar de la evidencia reportada en la literatura mundial entre la correlación entre síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y glaucoma, aún en la población de América latina no existe estudios que demuestren la existencia de esta asociación.

En efecto, en Colombia la prevalencia y asociación de estas dos entidades clínicas no ha sido ampliamente estudiada. En la mayoría de los casos por la consulta tardía, el alto costo, el desinterés y desinformación por parte de los pacientes e incluso por parte de los especialistas del área de la salud. Lo que conduce al subdiagnóstico de glaucoma en pacientes con el SAHOS.

Para la realización de este estudio contamos con una base de datos de pacientes con diagnóstico de SAHOS de un centro de referencia de la ciudad y la región caribe además con el personal idóneo, un especialista en glaucoma y los equipos tecnológicos necesarios en la Clínica Oftalmológica de Cartagena para confirmar diagnóstico de glaucoma. Así como también pacientes sin diagnóstico de SAHOS ni glaucoma para hacer la respectiva comparación con los pacientes con diagnóstico de SAHOS. Permitiendo evaluar con una mejor precisión las características individuales de cada paciente en ambas cohortes de estudio para el desarrollo del glaucoma.

Este estudio tendrá un impacto científico, social y económico en la población regional, ya que permitirá establecer si el SAHOS es un factor de riesgo en el desarrollo de glaucoma en la población de Cartagena de Indias, Colombia. A través de los datos epidemiológicos obtenidos, se podrá establecer la prevalencia de glaucoma en dicha población a estudio. Identificada la población a riesgo, se logrará una intervención oportuna de seguimiento y diagnóstico temprano de dicha patología, generando un impacto y mejoría en la calidad de vida de los pacientes afectados. Así como la reducción de costos y gastos generados en el tratamiento y manejo del Glaucoma en estadios avanzados.

Con base a los hallazgos, se podrán establecer protocolos institucionales donde todo paciente a riesgo deba tener una valoración oportuna por Oftalmología.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la asociación entre SAHOS y el desarrollo de glaucoma en una población Colombiana –Cartagena de Indias.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características generales y antecedentes de las cohortes de estudio
- Identificar los hallazgos oculares clínicos y paraclínicos en los pacientes con y sin SAHOS
- Comparar las características de riesgo por severidad del SAHOS
- Comparar la frecuencia de SAHOS y otros factores relevantes según el desarrollo de sospecha y diagnóstico de glaucoma

5 MARCO TEÓRICO

5.1 DEFINICIÓN GLAUCOMA

El glaucoma representa un grupo de enfermedades definidas por una neuropatía óptica en la que existe aumento de la excavación y debilitamiento de tejido conectivo y neural del disco óptico con desarrollo de patrones distintivos de disfunción del campo visual y en la que la PIO suele ser un factor modificador clave ⁽¹⁴⁾, A nivel molecular se relaciona con la presencia de la molécula de adhesión leucocitaria endotelial (ELAM-1) que indica una respuesta al estrés en las células de la malla trabecular de los ojos glaucomatosos ⁽¹⁵⁾.

A finales del siglo pasado, más de 60 millones de personas fueron afectadas por glaucoma en todo el mundo y cerca de 10 % quedaron como ciegas bilaterales ⁽¹⁶⁾ en pleno siglo XXI se ha estimado que alrededor de 180 millones de individuos padecen graves limitaciones visuales en el planeta, 90 % de ellos pertenecientes a sociedades en vías de desarrollo ⁽¹⁷⁾. El glaucoma afecta hasta el 2% de las personas mayores de 40 años y hasta el 10% de las personas de 80 años; un 50% de esta población puede no estar diagnosticada, en poblaciones africanas y europeas. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es la forma más frecuente ⁽¹⁵⁾.

5.1.1 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO (GPAA)

GPAA ocurre cuando hay una neuropatía óptica glaucomatosa con o sin PIO elevada, es el más común de todos los glaucomas, las encuestas poblacionales han demostrado que hasta un 61% de los pacientes con GPAA tienen un solo screening de PIO <21mmhg. Para clasificarlo como idiopático, no debe haber anomalía estructural del ángulo iridocorneal demostrado por gonoscopia. ^(18,19,20) Si el ángulo formado por el iris, el cuerpo ciliar y la córnea es mayor de 20° es considerado abierto.

Los signos incluyen relación copa/disco amplia con adelgazamiento del anillo neuroretiniano, en particular en los polos inferiores y superiores del disco. Puede haber pérdida difusa o focal de la capa de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y hemorragias del disco óptico. El glaucoma es generalmente bilateral pero la asimetría de los hallazgos del disco es un hallazgo común de progresión. Generalmente no hay síntomas hasta etapas muy avanzadas de la enfermedad, el daño en el campo visual sigue al daño anatómico de la CFNR. ⁽²¹⁾

Como factores de riesgo para desarrollo de la enfermedad tenemos: La presión Intraocular (PIO), basados en estudios epidemiológicos ha revelado un promedio de 15,5 mmhg con una desviación estándar de 2,6 mmhg esto lleva a la definición de "normal" como 2 desviaciones estándar de promedio de PIO. Es decir, aproximadamente 10-21 mmhg. Se sabe que la PIO en la población general no está representado por una distribución gaussiana pero esta sesgada hacia presiones más altas. Por eso PIOs de 22mmhg no representan por lo tanto necesariamente una anomalía desde el punto de vista estadístico. Varios estudios han indicado que hasta el 30%-50% de los individuos con neuropatía óptica glaucomatosa y/o pérdida del campo visual tienen PIOs iniciales debajo de 22mmhg. También hay que tener en cuenta que el espesor corneal afecta la medición de la PIO, corneas más gruesas resisten la indentación con resultante mediciones altas falsas. Lo contrario ocurre con corneas de espesores más delgados <545⁽²²⁾.

Otro factor de riesgo para el desarrollo de GPAA es la edad avanzada, La Encuesta Baltimore encontró que la prevalencia de glaucoma aumenta dramáticamente con la edad, sobre todo entre las personas negras, superando el 11% en las personas de 80 años o mayores. El estudio de tratamiento de la hipertensión ocular (OHTS) encontró un aumento del riesgo de progresión a GPAA con la edad (por década). La raza es otro factor de riesgo importante para el GPAA. La prevalencia de GPAA es de 3 a 4 veces mayor en personas de raza negra y blancos hispanos que en las personas blancas no hispanas. La ceguera por glaucoma es al menos 4 veces más común en los negros que en blancos. En OHTS, pacientes negros eran 59% más propensos que los blancos a desarrollar glaucoma. Una historia familiar positiva es también un factor de riesgo para el GPAA. La Encuesta de Baltimore encontró que el riesgo relativo de GPAA se incrementó en aproximadamente 3,7 veces para los individuos que tienen un hermano con GPAA. ⁽²³⁾ Otros desordenes asociados según el estudio de Rotterdam miopía alta > -4D fue asociada con un aumento de riesgo de 2,31 veces de desarrollar glaucoma. Extensa evidencia muestra que presiones de perfusión ocular (PPO) bajas <30mmhg es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de glaucoma independiente de PIO, aumenta riesgo 6 veces de desarrollar GPAA. ⁽¹⁹⁾

Estas presiones de perfusión ocular baja se explican por la alteración y disminución de la irrigación del nervio óptico. PPO < 50 mmHg mayor prevalencia de GPAA. Early Manifest Glaucoma Treatment Study: P sistólica < 125 mmHg → mayor riesgo

Respecto a la presión de perfusión ocular esta se obtiene mediante el cálculo de la diferencia entre PA (sístole o diástole) y la PIO.

- PPO: $2/3$ (PAM (P diastólica + $1/3$ diferencia entre P diastólica y P sistólica.) - PIO) ^(13,29)

5.1.2 SOSPECHA DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

Un individuo sospechoso de GPAA según AAO Glaucoma panel en el 2010 y la European Glaucoma Society (EGS) en el 2003 es aquel con un disco óptico sospechoso sin evidencia de daño en el campo visual, más al menos un factor de riesgo o una PIO ($>21\text{mmhg}$ y $< 30\text{mmhg}$ sin tratamiento) persistentemente elevada sin evidencia de daño funcional o estructural también definida como hipertensión ocular. ⁽¹⁹⁾

5.1.3 GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO CERRADO

El glaucoma primario de ángulo cerrado puede ser agudo o crónico se habla de cierre angular agudo cuando súbitamente la raíz del iris obstruye el flujo de salida de humor acuoso a través del ángulo iridocorneal. Como factores de riesgo para glaucoma primario de ángulo cerrado esta raza: el GPAC se presenta en el 0,1%-0,6% en blancos mayores de 40 años, 01%-0,2% en negros, 2,1 -5.0% en esquimales, 0,4-1,4% en asiáticos. Estas diferencias pueden ser explicadas por la diferencia en parámetros biométricos (profundidad, cámara anterior estrecha $<2,5\text{mm}$, cristalino grueso, aumento de la curvatura anterior del cristalino, longitud axial corta) de las diferentes poblaciones. En cuanto al género es 3 a 4 veces más común en mujeres que en hombres, puede ser explicado por qué las mujeres tienen segmentos anteriores y longitudes axiales más cortas que los hombres. La incidencia de GPAC incrementa en familiares de primer grado hasta 6 veces. ⁽²⁴⁾

5.1.4 GLAUCOMA DE TENSION NORMAL

El glaucoma de tensión normal es un diagnóstico de exclusión y se refiere una neuropatía óptica glaucomatosa con un ángulo abierto por gonioscopia y PIO normal. Gran controversia rodea la patogénesis de GPN, estos pacientes tienen alta prevalencia de enfermedad vascular y migraña. Generalmente se ve en personas mayores de 55 años, es más frecuente en mujeres que en hombre. Tienen una prevalencia relativamente alta en la población japonesa comparada con otros grupos étnicos.

Para hablar de un GPN se debe conocer cuál es el perfil de la PIO del paciente en cuestión. Bien mediante la realización de una curva circadiana de PIO o mediante la toma de la PIO en diferentes momentos del día durante diferentes días.⁽²⁵⁾

En un estudio publicado por Lester y col en el año 2012, que compararon los patrones de los defectos campimétricos entre pacientes con GTN y GPAA, no encontraron diferencias significativas en las regiones paracentrales del CV. Sin embargo, los escalones nasales superiores e inferiores, así como los escotomas superiores, fueron más profundos en los pacientes con GPAA en comparación con los de GPN. Las hemorragias del disco son más comunes entre pacientes con GTN comparados con GPAA.⁽²⁶⁾

5.1.5 GLAUCOMA SECUNDARIO DE ÁNGULO ABIERTO

El glaucoma secundario se define como una neuropatía óptica en la cual las fluctuaciones de la PIO se explican a través de mecanismos distintos de la disfunción primaria de la malla trabecular. Se clasifican en glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma secundario de ángulo cerrado y glaucoma secundario congénito. El síndrome de pseudoexfoliación, que es el más común de los glaucomas secundarios, su prevalencia está estrechamente relacionado con la edad, alcanzando un máximo en la séptima a novena década de vida.⁽²⁷⁾ El síndrome de dispersión pigmentaria es otra causa de glaucoma secundario de ángulo abierto, corresponde a 1-2,5% de los casos de glaucoma, más frecuente en jóvenes, blancos, mayor relación con miopía y La mayoría de los casos son esporádicos.⁽²⁸⁾ Otros materiales particulares como células sanguíneas glóbulos rojos o blancos, células fantasmas, macrófagos y células tumorales pueden ser responsables ocluir la malla trabecular. La exposición prolongada a los corticoides tópicos sistémicos también es una causa bien conocida de glaucoma secundario de ángulo abierto.⁽²⁴⁾

5.1.6 DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico es vital realizar una historia clínica completa investigando factores de riesgo antes mencionados, una exploración oftalmológica completa con evaluación del segmento anterior para detectar signos de patologías oculares subyacentes, hacer énfasis en toma de PIO, gonioscopia y evaluación del aspecto del nervio óptico. Así como también es necesaria la realización de exámenes estructurales y funcionales.⁽¹⁴⁾

5.1.6.1 TONOMETRIA

Tonómetro de aplanación de Goldmann (TAG) es el Gold standard para toma de PIO. Los errores con TAG pueden ser debidos a una técnica incorrecta y a la variabilidad del ojo y orbita. Ejemplo: un collar, corbatas justas, maniobras de Valsalva, aplastamiento del parpado. Existen tonómetros alternativos como tonometría de Contorno Dinámico (TCD o Pascal) que tiene como ventaja que reporta menos influencia de espesor corneal que el TAG. Además, mide la amplitud de pulso ocular (APO). Tonometría de No Contacto (TNC) que usa un rápido pulso de aire para aplanar la córnea, la ventaja es que no necesita anestesia tópica y no hace contacto directo con el ojo. Pero no remplaza el tonómetro de Goldmann. Analizador de Respuesta Ocular que utiliza tecnología de sopro de aire para obtener 2 medidas de aplanación, el promedio de estas dos es el valor de la PIO. Esta diferencia es llamada histéresis Corneal (HC). Tonómetro de Rebote (Icare) dispositivo portátil útil en niños. Tono-Pen este realiza 4 tomas para dar un promedio junto con el error estándar. Útil en enfermedades y superficie corneales irregulares.

5.1.6.2 GONIOSCOPIA

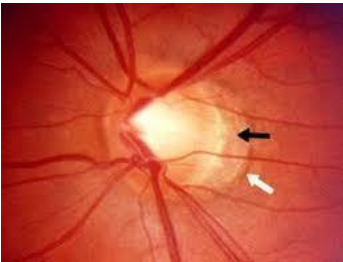
Se basa en el reconocimiento de puntos de referencia e incluye la evaluación ⁽²⁹⁾ del Nivel de inserción del iris (ambos el verdadero y el aparente), forma del iris periférico, amplitud del ángulo (Anexo figura 1), grado de pigmento del trabéculo, areas de aposición iridotrabecular o sinequias.

5.1.6.3 EVALUACION DE DISCO OPTICO Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

El promedio de diámetro de disco verticalmente es de 1,5mm. Pero este varía en las distintas poblaciones. En general diámetros verticales < 1,6 mm se denomina como pequeño, 1,6-2,8mm área de disco medio o normal, y áreas >2,8 mm



grande. En cuanto a la relación copa disco no debe ser considerada como primordial en la evaluación del anillo debido a que esta variara dependiendo del tamaño del disco óptico, lo que si se debe tener en cuenta es la asimetría entre los dos ojos, relación copa/disco vertical de menos de 0,2 está presente en el 96% de los sujetos normales. Diferencias mayores sugieren daño glaucomatoso.



Hemorragias del Disco Óptico tienen una prevalencia de $\leq 0,2\%$ en la población normal, estudios han demostrado que estas están asociadas a progresión de la enfermedad. El adelgazamiento del anillo neuroretinal cambia la posición de los vasos en el disco óptico con deflexión de los mismo, vasos circunlineales o vasos en

bayoneta, útiles para evaluar progresión.

Es importante evaluar la atrofia peripapilar: zonas alfa y beta, la zona beta es un marcador de la pérdida del anillo neuroretinal en el disco óptico. Debe ser considerado como una pista y no como un signo definitivo de glaucoma. ⁽²⁹⁾.

5.1.6.4 MEDICION CUANTITATIVA DE LA CABEZA EL NERVIO ÓPTICO Y DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS

- Tomografía con Laser de Barrido Confocal (HRT): crea imágenes tridimensionales de la cabeza del nervio óptico, además calcula datos como área de la excavación, volumen de la excavación y del anillo, grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares, este cuenta con programa para evaluar la probabilidad estadística de glaucoma de las imágenes e identificar áreas de posible progresión en el tiempo. ⁽¹⁴⁾
- Tomografía de Coherencia Óptica: utiliza la interferometría y la luz de baja coherencia que es una luz cercana a la infrarroja (840nm) para obtener un corte de alta resolución e imágenes en sección transversal de la CFNR, con relación al espesor de capas de fibras nerviosas, varía de acuerdo con el

tipo de etnia de la población, el promedio es de 107,9+/-10µm. En afroamericanos 107µm, y caucásicos 102 µm. Tiene resolución aproximada de 10µm. Los parámetros medidos son: cabeza del nervio óptico, capa de fibras nerviosas

y complejo de células ganglionares, se utiliza en detección temprana, diagnóstico y seguimiento. Otro de los hallazgos a determinar es la presencia de macrodiscos, cuyos resultados variaran de acuerdo con el equipo y software utilizado, en el caso de este estudio, fue con RTVue (Optovue) con parámetros de normalidad entre 1.8 y 2.2 micras, y mayores de 2.8 micras categorizados en macrodiscos.⁽¹⁴⁾

5.1.6.5 PERIMETRIA

El examen de campos visuales es importante para el diagnóstico de glaucoma y más importante para seguimiento y manejo de este. La Perimetría automática estándar (SAP) es el Gold estándar para diagnóstico y seguimiento. Para considerar que un SAP está alterado se recomienda la realización de 3 campos visuales por año en dos años.⁽³⁰⁾

5.2 SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) es un trastorno frecuente, crónico, de evolución progresiva y subdiagnosticado⁽³¹⁾. Es causada por la obstrucción repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, lo que resulta en hipopnea (disminución de flujo de aire durante el sueño), o apnea (ausencia de flujo de aire durante el sueño). Entre los síntomas nocturnos se encuentra asociado a ronquidos, asfixia, movimientos anormales, nicturia en adultos y enuresis en niños, insomnio, reflujo gastroesofágico, polidipsia durante la noche, diaforesis nocturna, congestión nasal, salivación excesiva, pesadillas, y entre los síntomas diurnos suelen presentarse somnolencia excesiva, sueño poco reparador, cansancio o fatiga crónica, cefalea matutina, irritabilidad, apatía, depresión, falta de concentración, deterioro de la memoria, cefaleas matutinas, disminución de la libido e impotencia, sequedad faríngea y bucal matutina^(1, 2).

Los trastornos del sueño por diversas causas presentan una alta prevalencia en la población general (35-40%)⁽³⁾. Afecta del 2% al 4% en mujeres y a los hombres entre el 4% al 6% de la población adulta de edad media⁽³²⁾. Prevalencia en niños es de 1 a 3%⁽³¹⁾.

La asociación americana de Apnea obstructiva del sueño considera que alrededor de 12 millones de pacientes padecen la enfermedad y que en 10 millones no se ha diagnosticado de manera segura. La prevalencia de SAHOS aumenta con algunos factores entre los que destacan la edad, particularmente en >60 años, así mismo como la obesidad ⁽³³⁾, género masculino y la posmenopausia ⁽³²⁾. Así mismo existen otros factores más asociados en relación con la comorbilidad como por ejemplo la HTA, arritmias cardíacas como bradicardia, fibrilación auricular, y asistolia; accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva ^(32, 34).

5.2.1 FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo implicados son la obesidad, el sexo masculino y el incremento de la edad, así como la menopausia. ⁽³⁵⁾

FACTORES DE RIESGO DE SAHOS Y COMORBILIDAD ASOCIADA
Pacientes con alto riesgo de SAHOS
Genética: antecedentes familiares de SAHOS
Edad: mayor de 30-40 años
Sexo masculino y menopausia en la mujer
Obesidad centrípeta con IMC >35kg/m ²
Factores que estrechen la vía aérea superior <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Malformación congénita • Obstrucción nasal (rinitis alérgica, pólipo) • Hipertrofia amigdalina • Macroglosia
Comorbilidad <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión arterial • Insuficiencia cardíaca congestiva • Diabetes mellitus tipo 2 • Arritmias cardíacas • Accidente cerebrovascular • Hipertensión pulmonar • Disfunción tiroidea • Insuficiencia renal avanzada • Asma bronquial

5.2.2 DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico es vital realizar una historia clínica completa investigando factores de riesgo antes mencionados, y junto al examen físico, constituyen la piedra angular de la evaluación inicial para cualquier paciente en quien se sospeche.

5.2.2.1 Cuestionarios

La mayoría de los cuestionarios disponibles para el diagnóstico de SAHOS, tienen una buena sensibilidad ⁽³⁶⁾.

El Índice de somnolencia de Epworth corresponde a una autoevaluación que permite objetivar el grado de somnolencia durante actividades diurnas el paciente. Este cuestionario se realizó en todos los pacientes de la cohorte no expuesta. Estadificación de la escala: 0 = nunca se ha dormido, 1 = escasa posibilidad de dormirse, 2 = moderada posibilidad de dormirse y 3 = elevada posibilidad de dormirse.

Y de acuerdo con el puntaje se clasifica en: Normal 1–9, Hipersomnolencia leve 10–14, Moderada 15 – 19, Severa 20 – 24 puntos.

Para concluir el diagnóstico de SAHOS se basa en la presencia o ausencia de síntomas como la frecuencia de apneas e hipopneas y esfuerzo respiratorios durante el sueño. El diagnóstico se confirma con la existencia de alguna de dos condiciones:

** ≥ 15 apneas, hipopneas, o esfuerzo respiratorio por hora en el sueño (IAH ≥ 15 eventos por hora) en un paciente asintomático.

** ≥ 5 apneas obstructivas, hipopneas obstructivas, o esfuerzo respiratorio por hora en el sueño (IAH ≥ 5 eventos por hora) en un paciente con síntomas o signos de trastornos del sueño. ^(37,38,72)

5.2.2.2 Polisomnografía

Prueba Gold estándar para el diagnóstico de SAHOS. Permite la confirmación diagnóstica y determinación de la severidad de esta afección. Incluye registro de EEC, EOG, EMG mentón, EKG, frecuencia cardíaca, flujo aéreo, esfuerzo respiratorio y saturación de O₂, con al menos siete canales de sueño que registran los estados de vigilia y sueño, sus diferentes etapas y las proporciones de cada una de ellas. Los microdespertares y movimientos de extremidades (piernas). Los canales o variables respiratorias registran el flujo de aire nasal y bucal, el esfuerzo

inspiratorio, la saturación de O₂ arterial, los ronquidos, además el pulso y la posición corporal. Esto permite detectar y cuantificar los eventos respiratorios principales, apneas e hipopneas.⁽³²⁾

La suma de apneas, e hipopneas dividido por el número de horas de sueño da el Índice de Apnea- Hipopnea/hora de sueño (IAH). La sola existencia de un IAH anormal no es sinónimo de SAHOS, sino que debe coexistir con síntomas y la gravedad clínica del SAHOS debe considerar varios aspectos, además del IAH⁽³²⁾. La Academia Americana De Medicina Del Sueño (AASM) establece para el diagnóstico y valoración de la gravedad del SAHOS: SAHOS leve de 5 a 14 eventos/hora, Moderado de 15 a 29 eventos/hora, Severo >30 eventos/hora.⁽³⁹⁾

5.2.3 MANIFESTACIONES OCULARES DEL SÍNDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.

Varios desordenes han sido reportados incluyendo síndrome del parpado flácido (SPF) que se caracteriza por flacidez en los párpados superiores que ocurre espontáneamente o con mínima tracción, se asocia a conjuntivitis papilar crónica en el parpado superior; desordenes corneales, glaucoma, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), papiledema, coriorretinopatía serosa central (CSC) y oclusión de vena de la retina (OVR).⁽³⁹⁾

5.3 ESTADO DEL ARTE

Estudios publicados hasta el momento indican la posible asociación entre SAHOS y GPAA. Sin embargo, la asociación con GTN, es controversial. Hay reportes contradictorios de esta relación. Algunos estudios no mostraron asociación, mientras otros indican presencia de glaucoma 4 veces más alta que el esperado para la población general^(41,44).

La patogénesis de esta complicación es de origen multifactorial. Dos mecanismos han sido descritos: factores mecánicos y vasculares. Los factores vasculares son principalmente resultado de la hipoxia prolongada, que incluye daño directo del nervio óptico, estrés oxidativo e inflamación, incremento de la resistencia vascular, disfunción autonómica y disminución de la presión de perfusión cerebral. Colapsos prolongados de la vía aérea y los despertares llevan a un incremento en el tono simpático, causando activación del sistema renina-angiotensina. Todos estos factores y la hipoxia llevan a un aumento de la presión arterial y de la resistencia vascular periférica causando daños al endotelio vascular. Sumado al efecto de los periodos de despertares y la reperfusión llevan a inflamación y estrés oxidativo que incrementan los niveles de radicales libres de oxígeno y marcadores

inflamatorios. Entre los factores mecánicos se incluyen la posición supina y la obesidad relacionadas con el aumento de la PIO, además el aumento de la presión intracraneal en la noche que es transmitida al trabéculo y a la lámina cribosa también contribuyen al daño.^(39,40,42,45) Diversos estudios han demostrado que pacientes quienes tienen glaucoma presentan un SAHOS severo, revelando una fuerte correlación entre IAH y la PIO.

La asociación entre síndrome de apnea obstructiva del sueño y glaucoma fue descrita en 1982 cuando *Walsh y Montplaisir* muestran el primer reporte de dos generaciones de una familia cuyos miembros tenían SAHOS y glaucoma; en quienes la severidad del glaucoma se correlaciono con la severidad del SAHOS.⁽⁵⁾ Varios reportes de casos y series de casos han descrito la variabilidad en la asociación de SAHOS con glaucoma. La mayoría de los reportes demuestran una asociación.

En 1999 *Mojon y col* encontraron una prevalencia de glaucoma de 7,2% en pacientes quienes fueron diagnosticados con SAHOS.⁽⁶⁾

En el 2000, *Mojon y col* diagnosticaron SAHOS en el 20% de los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto utilizando oximetría de pulso nocturna. Concluyendo que la apnea del sueño se asoció con glaucoma. En el 2002 estos mismo realizaron polisomnografía a pacientes con glaucoma de tensión normal y encontraron que en pacientes mayores de 45 años más del 50% tenían síndrome de apnea del sueño.⁽⁴¹⁾

En el 2002, *Onen y col* realizaron un cuestionario que indagaba la presencia de trastornos del sueño en 212 pacientes con glaucoma y 218 controles normales. Con una tasa de 14,5% de trastornos del sueño en pacientes con glaucoma, teniendo una alta probabilidad de SAHOS, frente a 7,8% de los controles.⁽⁴²⁾

En el 2003 *Geyer y col* evaluaron 228 de los 390 pacientes recientemente diagnosticados con SAHOS y encontraron que el 2% (5/228) tenían glaucoma, el mismo porcentaje que uno esperaría en la población general.⁽⁴³⁾

En el 2007, *Sergi y col* examinaron 51 pacientes con SAHOS y lo comparo con 40 controles, encontrando un diagnostico positivo de GTN en el 5,9% de los pacientes con SAHOS y en ninguno de los controles. La gravedad del SAHOS se relacionó con los valores de presión intraocular, el campo visual, la relación copa/disco y la media de espesor de la CFNR. Concluyendo que el SAHOS puede ser un importante factor de riesgo para GTN.⁽⁴⁴⁾

En 2008, *Bendel y col* informaron una serie de casos de 100 pacientes con SAHOS recién diagnosticados y encontraron glaucoma en el 27%. En este estudio se encontró en el 9% cambios en el nervio óptico y campo visual normal. 14% tenían nervio óptico y campo visual alterado. Y 4% tenían un diagnóstico previo de glaucoma.⁽⁴⁵⁾

En el 2006, Sebastián y col encontraron que pacientes con sospecha de glaucoma y cambios en el campo visual fueron diagnosticados con SAHOS severa y tenían mejoría continua en el campo visual 2 años después del inicio de CPAP. ⁽⁴⁶⁾

5.4 HIPOTESIS

El diagnóstico de glaucoma se encuentra con frecuencia en pacientes con SAHOS.

El glaucoma en pacientes con SAHOS se asocia con presiones intraoculares bajas.

5.5 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)

La presente investigación cumplió con las normas y lineamientos establecidos en la resolución N° 008430 de 1993 de la legislación colombiana, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud que se realiza en seres humanos, ya sea para el conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos, o en la búsqueda de la causalidad de una enfermedad.

En esta se cumplieron con los lineamientos para pertenecer al grupo denominado Investigación con riesgo mínimo, ya que sigue los requisitos consignados en el artículo 11 de la resolución antes mencionada, como lo son, la obtención de información de los pacientes a través de procedimientos comunes como los exámenes físicos y psicológicos de diagnóstico en los que no se manipulara la conducta de los individuos involucrados, ni la realización de ningún tipo de procedimiento invasivo. Se aseguraron igualmente para su realización, los principios de justicia, no maleficencia, beneficencia y autonomía de los participantes en la investigación.

Durante el proceso, la investigación se desarrolló conforme a todos los criterios exigidos por la reglamentación ética y de ley como son la seguridad de los participantes, la realización por parte de un profesional en salud con conocimientos en el área, que, a su vez, estuvo bajo la responsabilidad de una entidad de salud supervisada por los entes de control y finalmente la confidencialidad de toda la información suministrada por cada participante.

Se realizó a todos los pacientes cuando ingresaban al estudio la solicitud de aprobación para su participación por medio de un Consentimiento Informado de forma escrita, explicándole previamente el objetivo y las características de la investigación, su justificación, la metodología y los riesgos inherentes a esta.

Dicho Consentimiento Informado contó con todas las exigencias consignadas en el Artículo 15 de la Resolución N° 008430 DE 1993 sobre investigación en salud.

La presente investigación contó con la aprobación para su realización por parte del Comité de Bioética de la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm –seccional Cartagena.

6 METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE DISEÑO

Estudio observacional analítico de cohorte prospectivo.

6.2 POBLACIÓN

6.2.1 Población Marco o referencia

Todo paciente con diagnóstico de SAHOS

6.2.2 Población de estudio

Los pacientes con diagnóstico de SAHOS diagnosticados por polisomnografía (IAH > 5 eventos/hora) del centro de neurofisiología Dr. Martin Torres Zambrano.

Pacientes de una población aleatoria de la ciudad de Cartagena sin diagnósticos de SAHOS ni glaucoma. A quienes se les realizo Historia clínica completa y se les pidió diligenciar El Índice de somnolencia de Epworth.

6.2.3 Población sujeta de estudio

Debido al diseño del estudio, se plantean 2 poblaciones sujeto de estudio.

COHORTE EXPUESTA: Pacientes con diagnóstico de SAHOS sin glaucoma del centro de neurofisiología Dr. Martin Torres Zambrano que asistieron a la tercera

valoración oftalmológica. Que presentaron test de polisomnografía positiva y ausencia de diagnóstico de glaucoma al iniciar el estudio.

COHORTE NO EXPUESTA: Pacientes sin diagnóstico de SAHOS ni glaucoma. Se excluyó el diagnóstico de SAHOS previa realización de una encuesta para evaluar la posibilidad de SAHOS.

Los criterios de selección para ambas cohortes se describen a continuación

6.2.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnósticos de SAHOS con polisomnografía (IAH > 5 eventos/hora) que aceptaran y asistieran a la tercera valoración por oftalmología.
- Pacientes sin diagnósticos de SAHOS ni glaucoma que cumplieran seguimiento oftalmológico.
- Edad mayor de 18 Años
- Pacientes con otras comorbilidades diferentes a SAHOS y Glaucoma, tales como: HTA, diabetes, asma, entre otras. Los cuales no estuvieran sujetos a las medidas de exclusión de este estudio.

6.2.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de trauma ocular.
- Embarazadas
- Quienes se rehusaron a realizarse exámenes complementarios.
- Paciente con otro tipo de patología oftalmológica diferente a glaucoma como: Retinopatía diabética, desprendimiento de retina, miopía degenerativa, enfermedades autoinmunes asociadas, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado o con ángulo susceptible de cierre, glaucomas secundarios: Glaucoma pigmentario, glaucoma exfoliativo, glaucoma neovascular, glaucoma por uveítis, glaucoma facomorfico, glaucoma facolitico, glaucoma secundario a traumas, glaucoma por corticoides, glaucoma por aumento de la presión venosa episcleral.

- Pacientes carentes de interés o se rehusaran en asistir a la tercera valoración oftalmológica por diferentes razones personales.
- Además, en el grupo de cohorte no expuesta: hipertensión ocular o previo diagnóstico de sospecha de glaucoma antes del inicio del estudio

6.3 MUESTRA Y MUESTREO

6.3.1 Cálculo de la muestra

No se realizó cálculo de la muestra, dado que los datos fueron tomados de la base de datos de pacientes atendidos en el centro de neurofisiología Dr. Martin Torres Zambrano, con polisomnografía IAH >5 eventos/hora.

En el grupo de cohorte no expuesto tampoco se realizó cálculo de la muestra ya que fueron escogidos aleatoriamente y pasados por el filtro de exclusión.

6.4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica
Sexo	Roles socialmente construidos, comportamientos, actividades y atributos apropiados para hombres y mujeres	Cualitativa nominal categórica	Hombre, Mujer
Índice de Apnea/Hipoapnea	Suma de apneas e hipoapneas por hora de sueño	Cuantitativa continua	Depende el puntaje.
Color de Piel	Conjunto de personas que tienen en común rasgos.	Cualitativa nominal categóricas	Blancos Negros Trigueños
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un	Cuantitativa continua	Bajo Peso Normopeso

Variable	Definición	Tipo	Categorías
	individuo.		Sobrepeso Obesidad
Comorbilidades	Patologías que refería el paciente presentar antes de la valoración	Cualitativa nominal categórica	HTA Obesidad DM Asma Cardiovasculares Del SNC Hipotiroidismo Tumor de hipófisis Otro Ninguna
Antecedentes personales	Si al interrogatorio afirmaban o negaban antecedentes específicos.	Cualitativa nominal categórica	Tabaquismo Trauma ocular Cirugía ocular
Antecedentes familiares glaucoma	Si al interrogatorio comentaban si algún familiar de 1er grado de consanguinidad presentaba glaucoma	Cualitativa nominal categórica	Si No
Severidad SAHOS	Numero de episodios por hora de apeas	Cualitativa Ordinal	Leve Moderado Severo
Escala de somnolencia de Epworth	Es un cuestionario que intenta determinar o medir la somnolencia diurna. De ayuda en el diagnóstico de trastornos del sueño	Cualitativa Ordinal	Leve Moderada Normal
Uso de CPAP	Si al interrogatorio afirmaban o negaban ser usuarios actuales de CPAP.	Cualitativa nominal categórica	Si No

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Presión Intraocular	Presión que ejercen los líquidos intraoculares contra la pared del ojo	Cuantitativa Continua	No aplica
Presión de Perfusión ocular	Es la diferencia entre PA (sístole o diástole) y la PIO. PPO: 2/3 (PAM (P diastólica y P sistólica) - PIO)	Cuantitativa Continua	No aplica
Agudeza visual	Capacidad visual medida con escala LogMar	Cuantitativa Continua	No aplica
Longitud Axial	Distancia anteroposterior del ojo medida con biometro	Cuantitativa Continua	No aplica
Cámara Anterior	Distancia de la córnea hasta la capsula anterior del cristalino	Cuantitativa Continua	No aplica
Paquimetría	Espesor central de la cornea	Cuantitativa Continua	No aplica
Campo Visual MD	Desviación media del campo visual Octopus	Cuantitativa Continua	No aplica
Campo Visual LV	Perdida de la varianza en el campo visual octopus	Cuantitativa Continua	No aplica
Excavación del Nervio Óptico	Adelgazamiento del nervio óptico en su diámetro vertical	Cualitativa ordinal	≤ 4 0.5 – 0.7 >0.7 ≥0.8
Alteración ISNT	Presencia o no de alteración en la regla ISNT.	Cualitativa nominal categórica	Si No
Cambios OCT CFNR	Disminución de la capa de fibras nerviosas en la tomografía de nervio óptico. RTVUE promedio 107.9 +/- 10 micras	Cualitativa nominal categórica	Si No No realizado

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Macrodisco OCT	Tamaño del disco óptico en el OCT	Cualitativa nominal categórica	Si No
Diagnóstico de glaucoma	Presencia de cambios en nervio óptico, campo visual y OCT de nervio óptico se definió como GPAA. Cambios solo en el nervio óptico sospecha de glaucoma y ausencia de cambios se definió sin glaucoma.	Cualitativa nominal categórica	GPAA Sospecha de Glaucoma Sin Glaucoma

6.5 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6.5.1 Fuentes

Datos fueron tomados de la valoración clínica de los pacientes.

6.5.2 Fases

En el grupo de cohorte expuesta se tomó una base de datos de pacientes con polisomnografía alterada IAH >5 eventos/hora; que asistieron a la primera valoración oftalmológica en la Clínica Oftalmológica de Cartagena, posteriormente se llama telefónicamente a esta población para realización de una segunda y tercera valoración con un intervalo de 1 año entre cada valoración clínica. La evaluación oftalmológica fue realizada por un único glaucomatólogo que incluía: biomicroscopia, gonioscopia, toma de PIO en dos ocasiones, campo visual y tomografía de coherencia óptica (OCT) a los pacientes con sospecha de glaucoma.

Los equipos utilizados fueron:

- Una video-polisomnografía utilizando el sistema de registro internacional 10/20 con equipo marca Cadwell modelo Easy II de 32 canales.
- El campo visual se realizó en el equipo OCTOPUS 900 Haag-Streit
- Biometría se realizó con Lenstar Ls 900 de Haag-Streit
- OCT de nervio óptico se realizó con El OCT RTVue de Optovue

6.6 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características individuales de los pacientes de cada una de las cohortes y de las variables en general se utilizaron medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) en variables cuantitativas, previa comprobación de la normalidad en su distribución con una prueba de Kolmogorov Smirnov; en caso de no comprobarse tal supuesto, se describieron mediante mediana y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas fueron medidas y analizadas mediante proporciones. Para la comparación entre ambos grupos en variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 o test exacto de Fisher según fuera necesario, mientras que en las cuantitativas se usó el T student o Wilcoxon según la normalidad de las variables. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. La estimación de asociación se realizó mediante el Cálculo de RR crudos y ajustados por Regresión de Poisson, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

7 RESULTADOS

De la consulta especializada de neurología se identificaron 250 pacientes con polisomnografía positiva, de éstos, 100 asistieron a la valoración en la Clínica Oftalmológica de Cartagena (COC). Entre estos pacientes 47 fueron excluidos por no asistir al segundo control por oftalmología, 30 por no asistir al tercer control y 1 más por complicación ocular. En total la cohorte expuesta conto con 22 pacientes con SAHOS.

En cuanto a la cohorte no expuesta conto en su fase inicial con 53 pacientes sin SAHOS, fueron excluidos 22 por no asistir al seguimiento oftalmológico y 1 más por criterio de exclusión. En total la cohorte no expuesta conto con 30 pacientes.

Las características demográficas de estos pacientes son resumidas en la Tabla 1. La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de SAHOS fue 54 años (47-59). Catorce (63,6%) pacientes fueron mujeres. Según el índice de masa corporal (IMC) se identificaron 7 (31,8%) pacientes con sobrepeso (IMC 25- 29.9) y 12 (54,5%) pacientes con obesidad (IMC \geq 30).

En contra parte, la edad promedio de la cohorte no expuesta fue de 41 años (30-51). Veintiún (70%) pacientes fueron mujeres. Según el IMC se identificaron 17 (56,6%) pacientes con sobrepeso y 3 (10%) pacientes con obesidad.

La principal comorbilidad observada fue la obesidad con 54.5% en la cohorte expuesta comparado con 10% en la cohorte no expuesta, $p= 0.0096$.

En cuanto al color de piel, 18 (81,8%) de los pacientes con SAHOS tenían piel trigueña versus 5 (16,6%) de la cohorte no expuesta, $p < 0,0001$.

Los pacientes con diagnóstico de SAHOS fueron agrupados de acuerdo con el Índice de Apnea- Hipopnea/hora de sueño (IAH). De acuerdo con el puntaje IAH, 7 (31,8%), 6(27,2%) y 9 (40,9%) pacientes presentan apnea obstructiva del sueño leve, moderada y severa respectivamente. Los 3 grupos no difieren significativamente en la edad de diagnóstico, sexo y prevalencia de comorbilidades, tales como diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo.

No obstante, dichas comorbilidades fueron más frecuentes en la cohorte expuesta versus cohorte no expuesta como se describe en la Tabla 1.

El antecedente familiar de glaucoma se observó en 7 (31,8%) pacientes con SAHOS y 5 (16,6%) pacientes sin SAHOS.

Nosotros también indagamos si el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño con CPAP podría disminuir la progresión de glaucoma. De los 22 pacientes con diagnóstico de SAHOS 6 (27,2%) recibieron tratamiento con CPAP. De estos 3 pacientes con diagnóstico de SAHOS severo, 2 con SAHOS moderado y 1 con SAHOS leve según IAH. Cabe resaltar que 4 pacientes en total categorizados con SAHOS moderados (2) y SAHOS severo (2), fueron diagnosticados al finalizar el estudio con sospecha de glaucoma. Se evidencio alteración de la presión de perfusión ocular en los pacientes mencionados previamente.

Con respecto a los hallazgos oculares clínicos y paraclínicos estratificados por las cohortes de estudio, resumidas en la Tabla 2. Se encontró que los pacientes con SAHOS en su valoración final tuvieron una media de PIO de 13 mmHg en ambos ojos. Mientras que en la cohorte no expuesta la media fue de 12 y 13 mmHg Ojo derecho e izquierdo respectivamente. Este comportamiento fue similar en la valoración previa.

Al evaluar la presión de perfusión ocular (PPO) en ambos ojos se encontró en el grupo de la cohorte con SAHOS, 12 (54,5%) pacientes con PPO normal. Mientras que en la cohorte no expuesta 18 (60%) presentaron PPO normal.

Con respecto a la excavación del nervio óptico en ambos ojos se encontró que en el grupo con SAHOS existe una mayor excavación de esta, entre 0.5 – 0.7mm en más del 22,7% de los pacientes comparado con el 3,4% encontrado en la cohorte no expuesta.

La presencia de signos patognomónicos de glaucoma en ambos grupos se encontró en 4,55% y 19% en los ojos derecho e izquierdo respectivamente de los pacientes con SAHOS. Mientras que en la cohorte sin SAHOS fue de 3,33% para ambos ojos. Dentro de estas lesiones patognomónicas se incluyeron hemorragia peripapilar, disco inclinado, Notch o muesca y vaso en bayoneta.

El cumplimiento de la regla ISNT en ambos ojos no mostró diferencias significativas entre las cohortes en estudio.

La gonioscopia revelo un ángulo abierto grado III y pigmentación normal de la malla trabecular en 81,8% y 77,2% en los ojos derecho e izquierdo con SAHOS, con respecto a la frecuencia observada en la cohorte no expuesta fue de 33,3% en ambos ojos con una $p < 0.005$.

Se encontró que el grosor corneal central estimado por paquimetría entre 540 y 555 micras en 31,8% en el grupo con SAHOS mientras que en la cohorte no

expuesta fue del 23.3%, $p=0,9742$. Las corneas delgadas menores de 540 micras y más gruesas mayores de 555 micras no mostraron diferencias significativas entre los grupos evaluados.

En cuanto a los defectos en el campo visual (MD y LV) no se evidenció resultados estadísticamente significativos entre las cohortes de estudio. Hallazgos sugestivos de progresión y/o deterioro del campo visual no fueron identificados.

El promedio de CFNR en el OCT de nervio óptico, se realizó en 6 pacientes de la cohorte expuesta con diagnóstico de sospecha de glaucoma, siendo normal en todos ellos. El paciente identificado con OCT alterado en el año previo fue excluido del análisis de datos final por no asistir a la última valoración oftalmológica programada.

En cuanto al hallazgo de macrodisco categorizados por tamaños mayores de 2.8 micras con respecto al OCT, se encontró en 3 (13.6%) de los pacientes con SAHOS, mientras que en la cohorte no expuesta no se observó ningún hallazgo.

Finalmente, el diagnóstico de sospecha de glaucoma se observó en 6 (27,2%) de los pacientes con SAHOS y 4 (13,3%) de la cohorte no expuesta, $p= 0,367$. En el total de los pacientes de la cohorte expuesta al finalizar el estudio ninguno desarrolló glaucoma.

Al realizar el análisis de asociación cruda de SAHOS y otros factores de riesgo relevantes para sospecha de glaucoma, no se evidenció una asociación estadísticamente significativa. En cuanto al análisis de asociación ajustada evidenciamos que tanto el SAHOS, como la edad, el sexo y el grosor corneal no están asociadas al desenlace de glaucoma. Dicha asociación ajustada se hace evidente con la presión de perfusión ocular con riesgo relativo ajustado de 7.84% (IC 95: 1,17– 52,70). Tabla 3.

Finalmente dado el resultado anterior, procedimos a comparar las características relevantes y la severidad del SAHOS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 4.

8 DISCUSIÓN

En este estudio, nosotros investigamos la relación entre SAHOS y glaucoma en una población representativa de la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia. Teniendo en cuenta diferentes variables demográficas como edad, sexo, color de piel, índice de masa corporal, uso de CPAP y presencia o no de comorbilidades. Indagamos la relación entre severidad del SAHOS y el desarrollo de la patología ocular en mención.

La relación entre glaucoma y SAHOS fue reportada por primera vez en 1999 por *Mojón y Col* ⁽⁶⁾, el cual revelo una alta prevalencia de glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de tensión normal en pacientes con apnea obstructiva del sueño con respecto a la población general. Posterior a dicho descubrimiento, muchos estudios han ido demostrando una asociación entre glaucoma y SAHOS. No obstante, no contamos con estudios locales que soporten o controviertan dicha asociación.

Un metaanálisis por *Shi y col* ⁽⁵⁴⁾. Analizo 6 estudios de casos y controles y 9 estudios de cohortes, evidenciando una prevalencia significativamente alta de glaucoma en pacientes con SAHOS con respecto al grupo control (OR=1.96) y en los estudios de cohortes (OR=1.41).

En un estudio de cohortes realizado por *Ching- Chun Lin y col* en Taiwan ⁽⁵⁵⁾, evaluaron la prevalencia y riesgo de glaucoma de ángulo abierto entre personas con SAHOS durante 5 años de seguimiento después del diagnóstico de Apnea Obstructiva del Sueño. Este estudio incluyo 1012 pacientes con SAHOS y aleatoriamente selecciono 6072 sujetos como grupo de comparación. Se estimo una tasa de incidencia de glaucoma de 11,26 en personas con SAHOS versus 6,76 para sujetos sanos. Después de realizar un análisis de asociación ajustada revelo que el riesgo relativo para desarrollar glaucoma de ángulo abierto en un periodo de 5 años en sujetos con SAHOS fue de 1.67 (95% IC, 1.30 – 2.17; P < 0,001) con respecto a los sujetos sanos. Dicho modelo de estudio se asemeja al propuesto por nosotros, encontrando similitudes entre la población a estudio. La edad media fue de 56 años en el total de la población estudiada. Hallazgo similar en nuestro estudio cuya media fue de 54 años para el grupo con SAHOS y 41 años para la cohorte no expuesta. También se evidencio que comorbilidades tales como diabetes, obesidad e hipertensión arterial fueron más prevalentes en el grupo con diagnóstico de SAHOS. Hallazgos iguales evidenciados en el estudio realizado.

No obstante, variaciones metodológicas (ej. Zona geográfica de la población a estudio, número de participantes, intervalos de tiempo de seguimiento) o limitaciones (ej. factores de confusión, restricciones culturales) hace difícil la comparación de variables específicas entre los diferentes estudios. Lo que podría

justificar que el desenlace, desarrollo de glaucoma no se evidenciara en nuestro estudio.

Tanto la teoría mecánica como la teoría vascular han sido propuestas como determinantes en la asociación entre SAHOS y glaucoma. ^(39,40,42,45) La teoría mecánica sugiere que el incremento de la presión intraocular y el estiramiento de la lámina cribosa es la razón del desarrollo de glaucoma. La obstrucción intermitente de la vía aérea superior causada por la apnea podría desencadenar hipoxia con una disminución de la presión arterial del oxígeno e hipercapnia. Esta insuficiencia vascular episódica puede comprometer la perfusión del nervio óptico y la oxigenación, causando neuropatía del nervio óptico.

La elevación de la presión intraocular puede generarse por la sobreproducción de humor acuoso o daño en el flujo de este.

La Teoría Vascular postula que episodios repetitivos y prolongados de hipoxia causan daño directo al nervio óptico. La asociación entre SAHOS y glaucoma de ángulo abierto puede ser explicada por 3 mecanismos: Daño en el flujo sanguíneo a la cabeza del nervio óptico secundario a episodios repetitivos de apnea, alteración vascular en el nervio óptico secundario a arteriosclerosis y variaciones en la presión sanguínea arterial o no balance entre óxido nítrico (vasodilatador) y endotelina (vasoconstrictor).

Varios estudios como el Baltimore Eye Study, Egna-Neumarkt Study, Rotterdam Eye Study y BESS, informaron un mayor riesgo de GPAA en pacientes con presión de perfusión ocular (PPO) disminuida. ⁽⁶⁵⁾

En nuestro estudio logramos evidenciar al realizar el análisis de asociación ajustada de SAHOS y otros factores de riesgo relevantes para sospecha de glaucoma, que el riesgo relativo para desarrollar glaucoma en sujetos con presión de perfusión alterada es de 7,84% (IC 95: 1,17– 52,70). Lo que quiere decir, que en el riesgo relativo crudo de la presión de perfusión ocular había un sesgo de confusión que estaba subestimando la asociación real. Estos hallazgos soportan la teoría vascular como causal directo de desarrollo de glaucoma por cualquiera de los tres mecanismos expuestos anteriormente.

Además, logramos evidenciar la relación directa entre incremento del índice de masa corporal y la alteración de la presión de perfusión ocular tanto en la cohorte expuesta como en la cohorte no expuesta. Esto nos lleva a inferir, que aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad tienen mayor probabilidad de desarrollar glaucoma.

Estudios previos ya han establecido el vínculo entre Apnea del Sueño y el incremento de índice de masa corporal. A partir de esta asociación podemos postular, que aquellos pacientes con diagnóstico de SAHOS con sobrepeso u

obesidad son más propensos a ser diagnosticados como sospechosos de glaucoma o presentar glaucoma.

No obstante, existen factores de riesgos que pueden potencializar esta asociación, en nuestros estudios evidenciamos la hipertensión arterial como comorbilidad más prevalente tanto en la cohorte expuesta como en la no expuesta. Planteamos la hipótesis con base a nuestros hallazgos que, aquellos sujetos con impresión diagnóstica de sospecha de glaucoma y presión de perfusión ocular normal presentan como antecedente en común hipertensión arterial.

La explicación por la cual no se identificaron pacientes con diagnóstico de glaucoma en nuestro estudio fue nuestro relativamente pequeño número de casos de SAHOS. Estudios de cohortes referenciados a lo largo de este estudio cuentan con un amplio número de pacientes en la cohorte expuesta.

Un estudio de cohorte más reciente realizado por *Yuan-Yao Fan y col* en Taiwan ⁽⁷²⁾. Investiga la relación entre la severidad de la Apnea Obstructiva del Sueño y la progresión de los cambios estructurales y funcionales en los pacientes con glaucoma. Seguimiento realizado por 8 años (2009-2017), este estudio incluyó 32 pacientes, demostrando un alto porcentaje de progresión en el espesor de capas de fibras nerviosas y compromiso en campos visuales en pacientes con diagnóstico de SAHOS severo. En contraparte esta asociación no fue posible de establecer en nuestro estudio, debido a que el único paciente con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto y quien mostraba compromiso en el OCT del nervio óptico (disminución de CFNR a nivel nasotemporal) fue excluido del estudio final por no cumplir el protocolo de seguimiento establecido.

También investigaron si el tratamiento del SAHOS puede aminorar la progresión del glaucoma. De 27 pacientes con SAHOS, 7 pacientes recibieron tratamiento con CPAP y 2 pacientes manejo quirúrgico. Progresión del espesor de capas de fibras nerviosas medidas por OCT fue detectada en 66.7% de los pacientes con tratamiento, comparado con 44,4% de los pacientes sin tratamiento; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo ($p= 0.420$). De forma similar, no fue estadísticamente significativo el deterioro progresivo del campo visual (MD y LV) entre pacientes con apnea sin tratamiento y con tratamiento.

De manera análoga nosotros también investigamos si el tratamiento del SAHOS con el uso de CPAP podría retrasar el diagnóstico de glaucoma. De una cohorte de 22 paciente con diagnóstico de SAHOS, seis (27,2%) pacientes se identificaron como usuarios de CPAP. No obstante, 4 de estos pacientes (18,18%) al finalizar el estudio fueron diagnosticados como sospechosos de glaucoma. En cuanto a los defectos en el campo visual (MD y LV) y el promedio de CFNR en el OCT de nervio óptico no evidenciaron deterioro o progresión. Hallazgos consistentes con el estudio Yuan- Yao y colaboradores.

Rueda y col ⁽¹⁰⁾, evaluó los Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma, un estudio descriptivo transversal realizado en mayores de 40 años para la detección de glaucoma en Bucaramanga, Colombia. Encontrando que la prevalencia de glaucoma fue de 3,9%, siendo el glaucoma primario con presión normal el tipo de glaucoma más frecuente (60%) y el grupo con la mediana de paquimetría significativamente más baja (534.5).

En nuestro estudio se apreció que el grosor corneal central estimado por paquimetría en los pacientes sospechosos de glaucoma fue inferior a 540 micras en 2 (33,3%) sujetos y superior a 555 micras en 1 (16,6%) sujeto de la cohorte expuesta. En cuanto a la cohorte no expuesta solo 1 (25%) sujeto su paquimetría fue inferior a 540 micras y 1 (25%) su paquimetría fue superior a 555 micras. Lo cual no fue significativamente estadístico al comparar los grupos. Sin embargo, se puede inferir que posiblemente valores de paquimetría reducidos en estos pacientes con diagnóstico de sospecha de glaucoma la PIO pudo ser infraestimada por las corneas delgadas. Apoyando, la asociación de SAHOS con un posible desarrollo de glaucoma de tensión normal.

El estudio de cohortes prospectivo reportado por *Aptel F y col* en Francia ⁽⁵⁶⁾, en un total de 9580 pacientes con edades mayores de 50 años. Se identificaron 6754 pacientes con SAHOS y 330 pacientes con glaucoma. Estimando la prevalencia de glaucoma de 3.55% en pacientes con SAHOS y 3,14% en pacientes sin SAHOS. Lo que evidencio que el diagnostico de SAHOS no tuvo una influencia significativa en el riesgo de glaucoma (OR, 1,13; 95% IC, 0.87 -1.47).

Si extrapolamos estos hallazgos a los encontrados por nosotros en nuestro estudio, encontramos similitud en el desenlace. Estos resultados sugieren que cuando se tienen en cuenta los factores de confusión, los pacientes con SAHOS no tienen mayores probabilidades de glaucoma en comparación con los que no tienen SAHOS. Factores tales como edad, sexo, antecedentes familiares y comorbilidades, influyen directamente en la potencialización o infraestimación del desarrollo del glaucoma.

Según lo reportado hace 2 años en Cartagena, Colombia, por Iglesias y col, se evidenció una prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto de 8% en pacientes con SAHOS, siendo superior a lo descrito en el Reino Unido por *Kadyan et al* o los realizados en Israel e Italia por *Geyer y Sergi et al* ⁽⁴³⁾, quienes encontraron una prevalencia de Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y Glaucoma de tensión normal (GTN) entre un 2% a un 5,9%. Pero mucho menor que lo mostrado en Florida, Estados Unidos, por *Bendel et al* ⁽⁴⁵⁾ o el trabajo de *Hashim* ⁽⁵⁰⁾ en Qatar, Asia que obtuvieron una prevalencia de glaucoma entre un 20,5% a un 27%.

Además, hace 1 año en Cartagena, Colombia. Lezama y colaboradores partiendo de una cohorte expuesta de 53 sujetos con diagnóstico de SAHOS y 53 sujetos sin

SAHOS. Identifico 15 (28,3%) pacientes con impresión diagnóstica de sospecha de glaucoma y 1 (1,9%) paciente con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto en la cohorte expuesta versus 4 (7,6%) sujetos con impresión diagnóstica de sospecha de glaucoma en la cohorte no expuesta. Durante esta fase del estudio al realizar, el análisis de asociación cruda y ajustada de SAHOS y otros factores relevantes para sospecha de glaucoma, se encontró asociación causal para la presencia de SAHOS con un riesgo relativo ajustado de 6.36% (IC 95: 1,66 – 24,45). En contraparte esta asociación causal no fue posible de establecerse en la fase final del estudio posiblemente explicado por la disminución significativa de la población en cada una de las cohortes, atribuido al no cumplimiento del protocolo de seguimiento por parte de los pacientes vinculados al estudio.

A pesar de esto, la reducción en la población a estudio, a su vez permitió depurar la asociación de las variables independientes relacionadas con el posible desarrollo de sospecha de glaucoma, siendo evidente al realizar el riesgo relativo ajustado la relación de la presión de perfusión ocular alterada como un factor desencadenante de glaucoma, lo que permitió realizar las hipótesis planteadas previamente a lo largo de esta discusión.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Una de las mayores limitaciones es el tamaño pequeño de la muestra. A pesar de que el estudio fue realizado en un centro de referencia oftalmológico local y la base de datos inicial incluía 250 pacientes con diagnóstico de SAHOS identificados en la consulta especializada de neurología, solo unos pocos pacientes cumplieron con el seguimiento estipulado. Lo que desencadenó que no se pudieran optimizar el análisis de los datos obtenidos. Será interesante plantear un estudio con una muestra más grande de pacientes, teniendo como punto de partida sujetos ya diagnosticados con SAHOS y glaucoma, evaluando la relación entre la severidad de la apnea obstructiva del sueño y la progresión de cambios estructurales y funcionales en pacientes con glaucoma. Dicho diseño del estudio permitiría abolir las pérdidas en el seguimiento, ya que los pacientes se encuentran familiarizados con su patología ocular y conocen la importancia de cumplir los controles de seguimiento para instaurar un manejo oportuno.

Dentro de las fortalezas de este estudio es ser la primera aproximación de un estudio de cohortes realizado en pacientes con SAHOS para buscar la asociación como factor de riesgo para el diagnóstico de glaucoma en Colombia.

9 CONCLUSIONES

Nuestro estudio no evidencio asociación entre SAHOS y glaucoma en la población Colombiana- Cartagena de Indias.

Se demostró que existe un mayor riesgo de desarrollo de glaucoma preperimétrico en pacientes con presión de perfusión ocular (PPO) disminuida. Este hallazgo soporta la teoría vascular como causal directo de desarrollo de glaucoma.

Nosotros esperamos mediante este estudio que los médicos alerten a los pacientes con SAHOS sobre la posible asociación entre la apnea del sueño y glaucoma, Fomentando la construcción de guías de manejo para estos pacientes.

Los resultados de este estudio sugieren ampliar el tiempo de seguimiento en la población con diagnóstico de SAHOS, para establecer la fortaleza de la asociación entre SAHOS y glaucoma.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR (1989) Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eye with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 107:453–464.
2. White DP. Sleep-related breathing disorder. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 797-804.
3. Wenner JB, Cheema R, Ayas NT. Clinical manifestations and consequences of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 76-83.
4. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
5. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnea: a new syndrome? *Thorax*. 1982; 37:845–849.
6. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106:1009–1012
7. Quigley H, Broman A: Number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020, *Br J Ophthalmol* 90:262, 2006.
8. Eye Diseases Prevalence Research Group: Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the US, *Arch Ophthalmol* 122:532, 2004.
9. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian Population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4974-4979.
10. Rueda JC, Lesmes DP, Parra JC, Urrea R, Rey JJ, et al. Valores de paquimetría en personas sanas y con glaucoma en una población colombiana. *Rev MedUNAB* 2007; 10: 81-85.
11. Stradling JR, Davies RJ (2004) Sleep 1: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 59:73–78
12. Xinhua Wu, Huanbo Liu, Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome increases glaucoma risk: evidence from a meta-analysis, *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):297-303.
13. American academy of ophthalmology the eye MD association. Section 10. Glaucoma 2014-2015.
14. Jack J Kanski, B. B. (2012). *Oftalmología clínica*. El sevier.
15. Ferrer Guerra MT, Díaz Águila Y, Fernández Argones L, Piloto Díaz I, Domínguez Randulfe M, Obret Mendive I. Microscopia confocal de barrido láser y su relación con la morfología de la bula de filtración. *Rev Cubana Oftalmol*. 2012 [citado 12 Ago 2012];25 (Sup1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421762012000300003&lng=es&nrm=iso.

16. Eguía Martínez F, Ríos Torres M, Capote Cabrera A. Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p.315-9.
17. Greenfield DS. Glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure. *J Glaucoma* 2000; 9:190–4.
18. Alwads WLM. Gonioscopy.org. A Video Atlas. Available at: <http://www.gonioscopy.org/>. Accessed December 16, 2008.
19. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmol* 1994; 101:1851–5.
20. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1090–5.
21. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al.; for the Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1641–8.
22. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(2) :205- 209.
23. Varma R, Ying-Lai .vi, Francis BA, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8): 1439- 1448.
24. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009.
25. Crichton A, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M. Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1989 Sep; 96(9): 1312-4.
26. Lester M, De Feo F, Douglas GR. Visual field loss morphology in high- and normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2012; 2012: 327-326.
27. Bonomi L, Ivarchini G, Marraffa M, et al. Epidemiology of angle-closure glaucoma: prevalence, clinical types, and association with peripheral anterior chamber depth in the Egna-Neumarket Glaucoma Study. *Ophthalmology*. 2000.
28. Backer-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas, MosbyElsevier, 8th edition 2009.
29. Terminology and guidelines for glaucoma, European Glaucoma Society, 4th Edition, 2014. www.eugs.org.
30. Herrera J, Garcia C, et al. Asociación Colombiana de Otorrinolaringología Cirugía de cabeza y cuello, Maxilofascial y Estética facial. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. 2009. Recuperado de: http://www.acorl.org.co/betaDocs/arc/apnea_obstructiva_del_sueno_pag_11-20.pdf.
31. Olivi H. Apnea obstructiva del sueño: Cuadro clínico y estudio diagnóstico. *Rev. Med. Clínica las Condes*. 2013; 24(3) 359-373. Epub 2013/04/01.

32. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2014;161(3):210-20. Epub 2014/08/05.
33. Kline L, Collop N. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Up to date. 2015. Epub 2015/03/02.
34. McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(4):269-76. Epub 2007/07/14.
35. Leger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Current medical research and opinion*. 2008;24(1):307-17. Epub 2007/12/12.
36. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2010;57(5):423-38. Epub 2010/02/10.
37. Castillo J, Araya F, et al. Aplicacion de un cuestionario de sueño y la escala de somnolencia de Epworth en un centro de salud familiar. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46 (3): 182-191. Epub 2008/10/20
38. Carrillo J, Arredondo F, et al. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la población adulta. *Neumol Cir Torax*. 2010. 2:103-115. Epub 2010/10/20.
39. Arda H, Gülmez D, Mirza E and Karakucuk S. Ocular Manifestations of Obstructive Sleep Apnea. Review. *Austin J Sleep Disord - Volume 2 Issue 2 - 2015*
40. Enríquez J, Torres J y Badal J. Manifestaciones oculares del síndrome de apnea del sueño. Revisión. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(15):594–598
41. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, et al. (2002) Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 216: 180–184.
42. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, et al. High prevalence of sleep disordered breathing in patient with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78:638–641.
43. Geyer O, Nahum C, Segev E, et al. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136:1093–1096.
44. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* 2007;16(1): 42–46.
45. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with OSA,- a cross sectional case series. *Eye (Lond)* 2008; 22(9): 1105–1191.
46. Sebastian RT, Johns S, Gibson RA. Treating obstructive sleep apnoea syndrome: does it improve visual field changes? *Eye*. 2006; 20:116–118.
47. Kadyan A, Asghar J, Dowson L, et al. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye*. 2010; 24:843–850.

48. Cotter SA, Varma R, Ying-Lai M, Azen SP, Klein R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Causes of low vision and blindness in adult Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2006; 113: 1574-1582.
49. Fonseca N, Pernas A, Garcia F, Sanchez L, Aragonés B, Pachymetry and intraocular pressure in healthy, suspected and sick patients with chronic simple glaucoma. [http://bvscuba.sld.cu/volumen 14](http://bvscuba.sld.cu/volumen14).
50. SP Hashim, FA Al Mansouri, M Farouk, AA Al Hashemi and R Singh Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: ocular morbidity and outcomes in a 3 year follow-up study.
51. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:918–924.
52. Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Revista de la Facultad de Medicina.* 2017;65(1Sup):17-20.
53. Huon LK, Liu SY, Camacho M, Guilleminault C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016 May 26 Published online 2016 May 26. doi: 10.1007/s11325-016-1358-4
54. Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K (2015). Association between Glaucoma and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Systematic Review. *PLoS ONE* 10(2): e0115625. doi: 10.1371/journal.pone.0115625
55. Ching-Chun Lin, et al. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology* 120.8 (2013): 1559-1564.
56. Aptel, Florent, et al. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep medicine* 15.5 (2014): 576-581.
57. Lin PW, Friedman M, Lin HC, et al. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma* 2011; 20:553–8.
58. Moghimi, Sasan, et al. "Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome." *Sleep medicine* 14.1 (2013): 53-57.
59. Mentek, Marielle, et al. "Diseases of the retina and the optic nerve associated with obstructive sleep apnea." *Sleep medicine reviews* (2017).
60. Huseyinoglu N, Ekinci M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY, Sanivar HS. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath Schlaf Atm* 2014; 18:95–102. doi:10.1007/s11325-013-0854-z.
61. Lin P-W, Friedman M, Lin H-C, Chang H-W, Pulver TM, Chin C-H. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol* 2011; 249:585–93. doi:10.1007/s00417-010-1544-1.

62. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:1202–8. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.028.
63. Gross, N. J., et al. "Glaukomprävalenz bei obstruktiver Schlafapnoe." *Der Ophthalmologe* 112.7 (2015): 580-584.
64. Faridi, Omar, et al. "Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome." *Clinical & experimental ophthalmology* 40.4 (2012): 408-419.
65. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen RA, Nemesure B. BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85–93.33.
66. Nakagami T, Yamazaki Y, Hayamizu F. Prognostic factors for progression of visual field damage in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50: 38–43
67. Chaitanya, Aditya, et al. "Glaucoma and its association with obstructive sleep apnea: A narrative review." *Oman journal of ophthalmology* 9.3 (2016): 125.
68. Benjafeld, A., et al. "Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Estimation Using Currently Available Data." B67. Risk and prevalence of sleep disordered breathing. American Thoracic Society, 2018. A3962-A3962.
69. Escobar-Córdoba F, Liendo C. Editorial: Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Rev Fac Med.* 2012;60(1):1-3.
70. Quigley, Harry A., and Aimee T. Broman. "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020." *British journal of ophthalmology* 90.3 (2006): 262-267.
71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545
72. Fan YY. Correlation between structural progression in glaucoma and obstructive sleep apnea. *Eye (London, England)*. 2019

11 TABLAS

Tabla 1. Características generales de las cohortes de estudio

	Con SAHOS n=22	Sanos n=30	Valor p
Edad (Media) (RIC)	54 (47-59)	38 (30-51)	0,0039
20 – 29	1 (4,5)	7 (23,3)	0,1419
30 – 39	3 (13,6)	8 (26,6)	0,4289
40 – 49	3 (13,6)	5 (16,6)	0,9260
50 – 59	10 (45,4)	7 (23,3)	0,1677
60 – 69	2 (9,0)	1(3,33)	0,7869
70 – 79	3 (13,6)	2 (6,6)	0,7108
Sexo			
F	14 (63,6)	21(70)	0,8518
M	8 (36,3)	9 (30)	
Color de piel			
Blanca	1 (4,5)	22 (73,3)	<0,0001
Trigueño	18 (81,8)	5 (16,67)	<0,0001
Negra	13(13,6)	3(10)	0,9698
Comorbilidades			
Hipertensión	13(59)	8 (26,6)	0,0387
Diabetes Mellitus	3(13,6)	1 (3,33)	0,3941
Obesidad	10(45,4)	3 (10)	0,0096
Otra	7(31,8)	8 (26,6)	0,9210
Tabaquismo	4(18,1)	3(10)	0,6637
Antecedente Familiar de Glaucoma	7(31,8)	5(16,6)	0,3407
Uso de CPAP	6(27,2)	0	0,0094
IMC			
Bajo peso	1(4,55)	0	0,8647
Normopeso	2(9,09)	10 (33,3)	0,0866
Sobrepeso	7(31,8)	17(56,6)	0,1360
Obesidad	12 (54,5)	3 (10)	0,0015
Índice Apnea			
Severidad Sahos			
Leve	7 (31,8)	--	
Moderado	6(27,2)	--	
Severo	9 (40,9)	--	
Somnolencia por Epworth			
Leve	---	8 (26,6)	
Moderado	---	3 (10)	
Normal	---	19 (63,3)	

Tabla 2. Hallazgos oculares clínicos y paraclínicos por grupos de estudio

	Con SAHOS n=22	Sanos n=30	Valor p
PIO 1 año			
OD	14± 2,2568	12± 2,2499	0,07385
OI	13± 2,1320	12±2,1227	0,14723
PIO 2 año			
OD	13±1,7777	12±1,6121	0,04741
OI	13±1,9919	13±1,9919	0,49118
Presión de Perfusión Ocular Normal			
OD	12 (54,5)	17 (56,6)	0,8950
OI	12 (54,5%)	18 (60)	
Excavación del Nervio óptico OD 1 año			
<0,5	18 (81,8)	29(96,6)	0,1903
0,5 – 0,7	4(18,1)	1 (3,4)	
Excavación del Nervio óptico OI 1 año			
<0,5	17 (77,3)	29 (96,6)	0,0871
0,5 – 0,7	5(22,7)	1(3,4)	
Excavación del Nervio óptico OD 2 año			
<0,5	17 (77,3)	29 (96,6)	0,0871
0,5 – 0,7	5 (22,7)	1(3,4)	
Excavación del Nervio óptico OI 2 año			
<0,5	16 (72,7)	29(96,6)	0,0375
0,5 – 0,7	6 (27,3)	1 (3,4)	
Paquimetría			
<540	10 (45,4)	16 (53,3)	0,8517
>555	5(22,7)	7 (23,3)	0,9742
540 – 555	7 (31,8)	7 (23,3)	0,9742
Cumple regla ISNT 1 año			
OD	20 (90,1)	28(93,3)	0,9229
OI	20(90,9)	29 (97)	0,7374
Cumple regla ISNT 2 año			
OD	20 (90,1)	26 (93,3)	0,9229
OI	19 (86,3)	27 (90)	0,9787
Gonioscopia OD			
Ángulo G III	18(81,8)	10 (33,3)	0,0015
Ángulo G IV	4(18,1)	20 (66,6)	
Gonioscopia OI			
Ángulo G III	17(77,2)	10 (33,3)	0,0044
Ángulo G IV	5(22,7)	20(66,6)	
Sospecha de Glaucoma	6(27,2)	4 (13,3)	0,3674
Diagnóstico de Glaucoma	0 (0,0)	0 (0,0)	

Tabla 3. Asociación cruda y ajustada de SAHOS y otros factores relevantes para sospecha de glaucoma

Sospecha de glaucoma	RR Crudo	IC 95%	RR Ajustado	IC 95%
SAHOS	2,04	0,65 – 6,39	0,79	0,16 – 3,82
Sexo M	1,37	0,44 – 4,23	2,70	0,51 – 14,23
Edad > 50 años	1,62	0,52 – 5,08	2,80	0,64 – 12,26
Presión de perfusión ocular alterada	3,18	0,92 – 10,95	7,84	1,17 – 52,70
Cornea gruesa	0,83	0,20 – 3,41	0,34	0,05 – 2,14
Cornea delgada	0,43	0,12 – 1,48	0,21	0,04 – 1,19

Tabla 4. Comparación de características relevantes y severidad del SAHOS

	Leve N=7	Moderado N=6	Severo N=9	Valor p*	Valor p†	Valor p‡
Sexo M	2 (28,6)	1 (16,7)	5 (55,6)	0,8788	0,5673	0,3328
Edad	54 (49 - 59)	55 (45 - 58)	54 (47 - 64)	0,8858	0,8320	0,7679
Presión de Perfusión Ocular alterada	2 (28,6)	4 (66,7)	4 (44,4)	0,4147	0,8988	0,7991
Cornea gruesa	1 (14,3)	3(50)	1 (11,1)	0,4310	0,5687	0,2832
Cornea delgada	5 (71,4)	2(33,3)	3 (33,3)	0,4147	0,3134	0,5761

* Valor de p comparando Leve Vs Moderado; † Valor de p comparando Leve Vs Severo; ‡ Valor de p comparando Moderado Vs Severo

12 ANEXOS

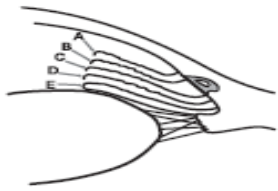
ANEXO A. ÍNDICE DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

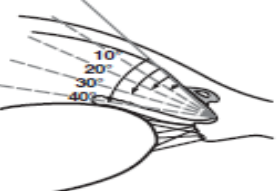
<u>Situación</u>	<u>Puntuación</u>
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En coche, como copiloto de un viaje de una hora	
• Tumbado a media tarde	
• Sentado y charlando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

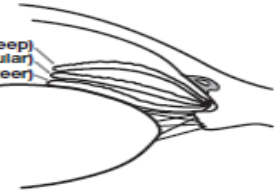
GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

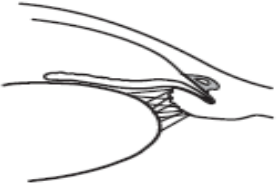
ANEXO B. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE SPAETH

Document the insertion level of the iris root before and during compression dynamic gonioscopy

1		<p>Insertion of iris root</p> <p>A Anterior to Schwalbe's line B Behind Schwalbe's line C On the Scleral Spur D Behind the Scleral Spur E On the Ciliary Band</p>

2		<p>Angular width of angle recess</p> <p>Slit 10° } narrow 20° } 30° } wide 40° }</p>

3		<p>Configuration of the peripheral iris</p> <p>s Steep, anteriorly convex r Regular q Queer, anteriorly concave</p>

4		<p>Plateau Configuration</p>

© European Glaucoma Society

ANEXO C. CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO INVESTIGACIÓN CARACTERIZACION DEL GLAUCOMA EN PACIENTES CON SINDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN CARTAGENA

Yo, Claudia Patricia Rincón Molina, identificada con cedula de ciudadanía número 1032384666 de Bogotá, estudiante de la especialización del área de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Del Sinú Seccional Cartagena, estoy llevando a cabo un estudio sobre la enfermedad conocida como Apnea Obstructiva del Sueño, la cual consiste en una interrupción en el paso del aire entre las vías respiratorias y el medio ambiente durante el periodo de sueño de una persona y la asociación con glaucoma una enfermedad del ojo que le roba la visión de manera gradual. Por lo general no presenta síntomas y puede resultar en la pérdida de la visión de manera súbita.

La importancia de dicha investigación radica en que se ha encontrado que la enfermedad Apnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) se ha relacionado con la presencia de glaucoma y como es una enfermedad asintomática hasta que desarrolla perdida permanente e irreversible de la visión queremos demostrar esta relación para realizar un tamizaje a todos los pacientes con SAHOS y evitar estas consecuencias nefastas.

El presente estudio se realiza en todos los pacientes adultos que tienen diagnostico confirmado de síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño con polisomnografía positiva que asistieron al Centro de neurofisiología Dr. Martin Torres Zambrano en Cartagena y que cumplieron el seguimiento oftalmológico. Así como también a pacientes sanos sin diagnóstico de SAHOS. Su colaboración es voluntaria y no le generara ningún costo. De igual manera podrá retirarse de la investigación en el momento que usted lo desee. A cada participante se le harán una serie de preguntas como sus datos sociodemográficos (edad, estado civil, ocupación, etc.), se le indagará sobre los síntomas que presentan, sus antecedentes de enfermedades, se les realizar examen oftalmológico completo que incluya agudeza visual, toma de presión intraocular, biomicroscopia, gonioscopia, evaluación de nervio óptico, realización de un campo visual y biometría. En caso de ser necesario por sospecha alta de glaucoma se realizará además una tomografía de nervio óptico. No se realizará ningún procedimiento invasivo, ni se aplicará ningún tipo de sustancia o agente externo.

La información suministrada es confidencial. Los datos recolectados serán analizados con fines científicos pero su nombre nunca será divulgado.

Con su participación se podrá hacer una investigación sobre la relación que existe entre el SAHOS como factor de riesgo para desarrollo de glaucoma, con lo que se podrán tomar acciones hacia el futuro para disminuir su impacto en nuestra ciudad.

Cualquier inconveniente o evento adverso secundario a la investigación será asumido por el área de salud de la Facultad de Medicina de la Universidad del Sinú Seccional Cartagena.

Aceptación: si tiene alguna duda con respecto a la investigación o a este formato puede formular las preguntas pertinentes durante cualquier momento de la investigación, dirigiéndose a las oficinas de la Universidad de Sinú, Seccional Cartagena. Su firma o su huella abajo, indica que usted entendió su papel dentro de la investigación y decidió participar libremente en el estudio.

Nombre: _____ Cedula: _____

Lugar y fecha (día/mes/año): _____

Firma: _____