



Caracterización de la prevalencia, alteraciones estructurales y funcionales del glaucoma primario de ángulo abierto en paciente con apnea obstructiva del sueño en población colombiana en el Hospital Militar Central desde 2013 hasta 2018

Investigadores:

MD María Alejandra Cerquera Jaramillo - Residente Tercer Año Oftalmología - Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central (Trabajo de grado)

MD Jeanneth Eloyne Toquica Osorio - Oftalmóloga especialista en Glaucoma – Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central

MD Sara Edith Moreno Mazo – MD, Oftalmóloga especialista en Glaucoma – Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central

Servicio de Oftalmología  
Hospital Militar Central  
Código 2018 – 036  
Octubre/2020

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	3
IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	10
a. General .....	10
b. Específicos.....	10
c. Hipótesis.....	10
METODOLOGÍA.....	11
a. Tipo y diseño general del estudio .....	11
b. Lugar.....	11
c. Población .....	11
d. Variables y Mediciones.....	11
e. Muestra.....	14
a. Selección de la muestra.....	14
b. Calculo del tamaño de la muestra .....	14
c. Criterios de selección de inclusión y exclusión .....	14
d. Mediciones e instrumentos utilizados.....	14
e. Plan de recolección de datos.....	15
PLAN DE ANÁLISIS.....	18
a. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables	
b. Programas a utilizar para análisis de datos.	
c. Control de sesgos	
ASPECTOS ÉTICOS .....	18
RESULTADOS .....	19
DISCUSIÓN .....	23
CONCLUSIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26

## RESUMEN

### Introducción:

El glaucoma es una enfermedad progresiva y silenciosa, considerada como la segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial. La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad predisponente a desarrollar glaucoma, incrementando la prevalencia en esta población, a causa de factores vasculares, activación del sistema simpático y cambios en la presión intraocular.

En los estudios epidemiológicos los resultados de la relación entre apnea obstructiva del sueño con glaucoma son diversos, aun si bien no han encontrado una significación estadística de la apnea obstructiva del sueño como factor de riesgo, otras la describen como factor predisponente derivado de los mecanismos fisiopatológicos.

El objetivo del presente estudio es caracterizar la prevalencia, alteraciones funcionales y estructurales del glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con apnea obstructiva del sueño en población colombiana.

### Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de tipo corte transversal realizado en el Hospital Militar Central y Oftalmocenter. Se evaluaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico por polisomnografía de AOS, mediante el cual se tomó el índice de apnea/hipoapnea (IAH) para categorizar la severidad del AOS, así mismo se incluyeron datos sociodemográficos diligenciados por el paciente, o tomados de la historia clínica.

Para determinar la frecuencia de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), al paciente se le realizó una primera evaluación oftalmológica que incluía la realización: agudeza visual, valoración del segmento anterior mediante biomicroscopía, presión intraocular (PIO) por tonometría de aplanamiento, gonioscopía indirecta y valoración del fondo de ojo con lente de 90D.

A los pacientes con signos de sospecha de glaucoma se les solicitaron paraclínicos de campo visual y tomografía de coherencia óptica (OCT) de nervio óptico para caracterizar los cambios funcionales y estructurales del nervio óptico.

Se recolectaron y agruparon los datos para su análisis, aplicando SHAPIRO WILK para identificar si los datos de las muestras seguían una distribución normal, LEVENE para precisar si las variables continuas presentaban la misma varianza y ANOVA para comparar los promedios de las variables continuas. Luego se determinó las prevalencias con sus respectivos intervalos de confianza y se identificó las frecuencias de las alteraciones funcionales y estructurales, con su respectiva descripción de los hallazgos.

## Resultados

Se estudiaron 150 pacientes con diagnóstico de AOS, para un total 300 ojos examinados, de los cuales 64 fueron mujeres (42,7%) y 84 hombres (57,3%), con un rango de edad de 40 – 91 años con media 66.8 ( $\pm$  12.1). Respecto a los antecedentes, 2 pacientes (1,3%) tenían antecedente familiar de glaucoma, 97 pacientes (64,7%) hipertensión arterial y 31 pacientes (20,7%) diabetes mellitus. El índice AIH de severidad del AOS se categorizó como leve en 93 pacientes (62%), moderado en 26 pacientes (17,3%) y severo en 31 pacientes (20,7%). La prevalencia de GPAA en el grupo examinado fue de 1,3% (52 ojos) (IC:0,69-1,3%), mientras que para sospecha de glaucoma fue de 0,95% (38 ojos) (IC:8,9-16,4%). En cuanto a los hallazgos al examen oftalmológico, la agudeza visual estuvo en el rango de 20/20 a 20/60 en el 94,6% de los casos, principalmente en el grupo de severidad leve. Solo un paciente se presentó un paciente ceguera legal dando una prevalencia de 0,03% (IC: 0,00-0,14). La PIO media obtenida fue de 13 ( $\pm$  2,6), similar en los tres grupos de AOS. Respecto de las alteraciones clínicas evidentes en la valoración del nervio óptico, no se observaron alteraciones en 74,6% de casos, mientras que en el grupo que mostró alteraciones de nervio óptico, el hallazgo más frecuente fue adelgazamiento focal o difuso del reborde neural (16,6%) en el grupo de severidad leve, seguido por la asimetría del disco mayor a 0,2 mm (8,6%) en el grupo de severidad severa. En la campimetría visual computarizada, 54,4% (49 ojos) no evidenciaron alteraciones en el campo visual. El 41% restante presentaron defectos focales tipo arqueado, escalón nasal y paracentrales, principalmente en el grupo de severidad leve. En cuanto a los resultados del OCT del nervio óptico, los valores de promedio de capas nerviosas (77 ojos 77,7%), el complejo celular ganglionar (58 ojos 64,5%) y análisis del disco óptico (60 ojos 66,6%) fueron en mayor proporción normales, sin embargo, en los pacientes con resultados anormales fueron incrementando la severidad del daño estructural del nervio detectados por OCT al pasar de AOS leve y moderado a severo.

## Discusión

La prevalencia de GPAA en pacientes con AOS es controvertida. En el presente estudio se identificó que la prevalencia de GPAA en pacientes con AOS fue de 1,3% (IC:0,69-1,3%) y de sospecha de glaucoma de 0,95% (IC:8,9-16,4%). Estos valores de prevalencia difieren de estudios como el de Bagabas et al (1) que encontraron un 16% de prevalencia en la población estudiada, y es mucho menor que la de estudios como el de Friedlander et al (2) y Wozniac et al (3) que duplican y hasta triplican estas tasas.

En estudios como el de Carnero (4) se ha estudiado la posibilidad de la relación entre índice de severidad de AOS con glaucoma, por lo que uno de los factores propuestos, es que los pacientes con AOS manejan PIO en los límites superiores, lo que generaría desarrollo de glaucoma. No obstante, en nuestro estudio, la PIO se presentó dentro de los parámetros normales (rango de 9 a 20 mmHG), sin evidencia de correlación de estos valores con la severidad de la AOS.

En cuanto a los hallazgos clínicos del nervio óptico, la excavación presentó un rango desde 0,1 a 0,9, evidenciando mayor tamaño en los pacientes con glaucoma, sin relacionarse con la severidad del

AOS. Los cambios sospechosos del nervio óptico demostraron que la AOS puede influir en la anatomía del nervio óptico, favoreciendo al desarrollo de una neuropatía óptica y en cierto modo, a la aparición de GPAA. Aunque en la mayoría de pacientes no se encontró alteraciones, si hubo evidencia de una mayor proporción de estos cambios en el grupo de severidad severa. Se pudo identificar que la alteración en el aspecto del nervio óptico, como adelgazamiento focal o difuso del reborde neural, se presentó en el grupo de severidad leve, como un posible indicador de daño temprano y focal del nervio óptico. Así mismo esto, la asimetría  $> 0,2$  mm, se identificó en los pacientes categorizados con AOS severo, indicando un daño mayor a nivel óptico, ocasionado por un adelgazamiento difuso de anillo neuroretiniano, de lo cual podría inferir que la severidad del AOS está relacionada con la progresión a nivel del daño del nervio óptico. Esto se correlaciona con el estudio realizado por Tsang et al, el cual demostró en población oriental en un estudio de casos y controles, la incidencia de 4 veces mayor de cambios sospechosos en el nervio óptico en pacientes con severidad moderada o severa de AOS (5).

Respecto a los cambios funcionales en el campo visual, autores como Tsang et al encontraron anomalías en la DM (desviación media) y PSD (desviación estándar del patrón) (5) correlacionadas con la el índice de severidad del AOS (6), por lo que se creería en una relación directa entre estas patologías. En contraposición a lo anterior, en nuestro estudio se identificó que la mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones funcionales, lo cual es similar a lo reportado por Swaminatha et al, (7) y por Salzgeber et al (8) que demostraron que no existía relación entre la severidad del AOS y la pérdida del campo visual.

Por otro lado, aunque los valores de los parámetros estructurales en el OCT del nervio óptico (promedio de capas de fibras nerviosas, complejo celular ganglionar y análisis del disco óptico) mostraron que la mayoría de los pacientes se encontraban en rangos de normalidad, los pacientes con resultados anormales fueron incrementando la severidad del daño estructural del nervio detectados por OCT al pasar de AOS leve y moderado a severo. Esto, es apoyado por múltiples metanálisis que demostraron asociación de la severidad moderada y severa de AOS con adelgazamiento significativo del grosor de capas nerviosas principalmente en los cuadrantes superiores, inferiores y nasales (9-13).

## Conclusiones

En el presente estudio encontramos una prevalencia de GPAA en pacientes con AOS de 1.3% y de sospecha de glaucoma de 0.95%. El estudio demostró relación entre los cambios estructurales del nervio óptico y la severidad de la AOS, sugiriendo que el AOS puede influir en la anatomía del nervio óptico favoreciendo al desarrollo de una neuropatía óptica y en cierto modo a la aparición de GPAA. Adicionalmente, se observó que las alteraciones funcionales en el campo visual que se identifican normalmente en etapas intermedias o avanzadas del GPAA, se presentaron comúnmente en estadios de severidad leve de AOS, por lo tanto, se podría inferir que estadios leves del AOS pueden estar relacionados con mayores compromisos del campo visual. Asociado, las alteraciones estructurales anormales en la OCT fueron incrementando al pasar de AOS leve y moderado a severo, infiriendo una posible asociación para el desarrollo de GPAA en paciente con AOS.

## IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El glaucoma representa un grupo de enfermedades caracterizado por neuropatía óptica progresiva, debido al remodelamiento de los elementos del tejido conectivo de la cabeza nervio óptico, con la consiguiente pérdida del tejido neural, que genera patrones distintivos en el campo visual (14). Se considera como la segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial en mayores de 40 años, con una prevalencia estimada 1.86-7% en raza hispánica, asiática, nativos americanos, y 5.6% en afroamericanos (14,15). Se calcula para el 2020 más de 80 millones de personas afectadas, de los cuales 11,2 millones presentaran ceguera bilateral, con una incidencia anual de 2.4 millones de casos (16). Lastimosamente es una patología altamente progresiva y silenciosa, en donde las manifestaciones visuales se manifiestan en etapas avanzadas de la enfermedad. Adicionalmente, se considera que alrededor del 50% de personas en países occidentales no están diagnosticadas (16).

El glaucoma se clasifica de forma general según su etiología, entre primarios y secundarios, basados en la alteración que condiciona una inadecuada dinámica del humor acuoso, ya sea por una afectación no identificable en las estructuras de drenaje del humor acuoso implicadas en la vía convencional (malla trabecular) o secundarias por desórdenes oculares o sistémicos (15). La segunda clasificación se basa en la valoración gonoscópica que evidencia si presenta ángulos abiertos o cerrados según la configuración del iris, y otros que no entran en estas clasificaciones como los congénitos (15).

Se postula que entre los factores de riesgo para desarrollar glaucoma figuran la edad con un aumento del 4-6% por año de edad (17). La raza con una prevalencia mayor en afro-americanos y afro-caribeños que en caucásicos y en latinos una prevalencia mayor en caucásicos pero menor que en los afro-americanos (17). La historia familiar aumenta de 4 a 9.2 veces el desarrollo de glaucoma si presenta un familiar de primer grado afectado (17). El aumento de la presión intraocular (PIO) como único factor modificable, aumenta el riesgo de 11-12% en caucásicos, 10% en afro-americanos y 18% en latinos por cada mmHG que aumente la PIO (17). Entre otros factores de riesgo se encuentran la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades vasculares isquémicas, arterioesclerosis, y la apnea obstructiva del sueño (AOS) (15,17).

Entre las pruebas diagnósticas para detectar el glaucoma en un examen oftalmológico, se encuentra una adecuada anamnesis para identificar factores de riesgo, tonometría de aplanamiento tipo Goldman, especificando la hora tomada y el estado de la superficie corneal para su medición, biomicroscopía para caracterizar el segmento anterior, gonioscopia para evaluación de la configuración del ángulo y profundidad de la cámara anterior, y valorar el disco óptico mediante la lámpara de hendidura y un lente indirecto. En cuanto a exámenes diagnósticos se realiza paquimetría para identificar el grosor corneal, campo visual computarizado para detección de defectos visuales funcionales, fotografías del polo posterior y OCT (tomografía de coherencia óptica) para la valoración de características estructurales del nervio óptico como: grosor de la capa de fibras nerviosas, complejo celular ganglionar, alteraciones en relación copa- disco, adelgazamientos del anillo neural, entre otros (16).

Dentro de las estructuras más importantes a evaluar clínicamente en el examen oftalmológico, se encuentra el anillo neuroretiniano, en cuanto a tamaño, forma e inclinación. Se determina el tamaño de la papila y la relación disco/excavación. En pacientes con glaucoma se caracteriza por un aumento del disco/excavación, adelgazamiento progresivo del anillo neuroretiniano, que puede ser difusa o localizada y principalmente en los polos superior e inferior. Así mismo, se puede observar cambios en la posición de los vasos del nervio óptico causando flexión o deformación en “bayoneta” y hemorragias peripapilares indicativos de progresión de la enfermedad. También se contempla atrofia peripapilar que se clasifica en tipo alfa como zona de hiper o hipo pigmentación irregular en la parte más periférica de la zona de atrofia peripapilar (se encuentra en la mayoría de los ojos) dado por irregularidades en el epitelio pigmentario o atrofia beta localizada entre el anillo papilar y la zona alfa como una zona que permite ver la esclera y vasos coroideos dado por una pérdida completa epitelio pigmentario y de los fotorreceptores (presente 40% paciente con glaucoma). Adicionalmente es significativo determinar la regla ISNT, que recuerda la amplitud del anillo neuroretiniano en orden decreciente inferior-superior, más ancho en el polo inferior, luego en el superior, seguido de la región nasal y finalmente de la región temporal. (17)

Un paciente sospechoso de glaucoma es aquel individuo con factores de riesgo o datos sugerentes de la enfermedad, pero sin ninguna alteración concluyente en estudios estructurales o campimétricos. Debe tener alguna de estas situaciones:

- PIO normal con ángulos abiertos por gonioscopia y con uno o más de los cambios estructurales mencionados anteriormente o PIO mayor o igual a 22 mmHG con ángulos abiertos a la gonioscopia, disco óptico de características normales y campo visual computarizado dentro de límites normales.
- Campos visuales con alguna de las características descritas en presencia de disco óptico con características normales,
- Excavaciones mayores de 0.6
- Asimetría de discos mayor de 0.2 mm

Para el diagnóstico GPAA se considera que el paciente debe reunir una o más de las siguientes condiciones:

- Uno o más hallazgos estructurales entre los siguientes:
  - Evidencia de adelgazamiento focal o difuso del reborde neural o muescas del reborde del disco óptico, especialmente en el polo superior o inferior.
  - Hemorragias de disco, capa de fibras nerviosas peripapilares o lámina cribosa
  - Anormalidades difusas o localizadas de la capa de fibras nerviosas peripapilares, especialmente en el polo superior e inferior
  - Anillo neural del disco óptico asimétrico en ambos ojos por pérdida del tejido neural mayor a 0.2 mm



- Entre los hallazgos funcionales: defectos campimétricos característicos de glaucoma con DM mayor o igual a - 6db, 3 o más puntos adyacentes con depresión de más de 5 db o dos puntos con depresión de más de 10 db como:
  - Lesión en capa de fibras nerviosas (escalón nasal, defecto arqueado)
  - Depresión paracentral en clúster.
  - Pérdida del campo visual que cruza la línea media horizontal en un hemisocampo que excede la pérdida en el hemisocampo opuesto
  - Disminución generalizada de la sensibilidad
  - Desviación patrón estándar (DSM) significativamente elevada por encima del 5%
  - Prueba de hemisocampo para glaucoma (PHG): fuera de límites normales
  - Ángulos abiertos a la gonioscopia (Shaffer > de 3)

Como causa de GPAA en los pacientes apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha identificado un aumento de la prevalencia de glaucoma del 27% (18), la cual varía en los diferentes estudios epidemiológicos. Se entiende la AOS como un desorden caracterizado por obstrucción parcial o completa repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, causando desaturaciones de oxígeno y convirtiéndose en factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, neurológicas y endocrinas (19). Tiene una prevalencia del 20% en hombres y 10% en mujeres. Los principales síntomas son el ronquido, sueño durante el día, dificultad para concentrarse, cansancio al despertar y cefalea matutina. Los factores de riesgo incluyen obesidad, sexo masculino, anomalías de las vías respiratorias superiores, consumo de alcohol, ronquidos, sedantes y aumento del tamaño del cuello (20).

En cuanto a la fisiopatología, la obstrucción de la vía aérea superior favorece la hipoxia, hipercapnia, aumento de la resistencia vascular y activación simpática (19, 21, 22). La relación glaucoma y AOS, se cree que puede ser explicada por el aumento de la PIO en las noches, debido a la posición en decúbito supino (18, 23), el incremento de la presión venosa episcleral en pacientes obesos (18), y los periodos de hipoxia seguido de estrés oxidativo que generan inflamación y aumento de la presión intracraneana, que disminuiría la presión de perfusión cerebral con posterior alteración del suplemento vascular al nervio óptico y daño de las células neuronales que lo componen (19). La activación del sistema simpático es importante ya que durante los episodios de apnea permite la activación del sistema renina-angiotensina, llevando a un incremento de la presión arterial sostenida durante el sueño (20). Existe otra teoría vascular explicada por una desregulación de la vascularización del nervio óptico secundaria a las hipoxias repetitivas, asociado a un desequilibrio entre estímulos vasculares vasodilatadores como el óxido nítrico y vasoconstrictores como endotelina 1, que genera variaciones en la presión de perfusión ocular y por lo tanto susceptibilidad a isquemia en la cabeza del nervio óptico (24). Adicionalmente episodios de apnea (cierre total de la vía aérea superior) e hipoapnea (cierre parcial de la vía aérea superior) contribuyen al desarrollo de complicaciones con arterioesclerosis, disfunción endotelial, remodelación vascular e hipertensión (9).

El diagnóstico de AOS se caracteriza por cinco apneas o hipoapneas por hora durante la polisomnografía (registro simultáneo del sueño, el flujo de aire, el esfuerzo respiratorio y la saturación de oxihemoglobina), lo cual también nos permite clasificar la severidad en leve, moderada o severa



dependiendo del índice de Apnea-Hipoapnea (IAH) (suma de eventos de apnea e hipoapnea dividido por el tiempo total de horas dormidas). Se considera leve con un índice 6-15, moderado 16-30 y severo > 30. (25). Se ha identificado que la AOS no solo se ha relacionado con el GPAA sino con otras patologías como el síndrome del parpado flácido, ptosis, blefaritis, conjuntivitis papilar, queratitis punteada corneal, úlceras corneales, queratocono, papiledema, oclusiones vasculares retinianas, retinopatía serosa central y neuropatías ópticas (neuropatía óptica isquémica anterior) (25)

En pacientes con AOS se ha observado en los diferentes estudios, que los exámenes como OCT (utiliza luz infrarroja para producir imágenes transversales de alta resolución de la retina), exhiben disminución de la capa de fibras nerviosas en todos los cuadrantes principalmente en el cuadrante inferior, concordante con la disminución difusa de axones en el anillo neuroretiniano (26-27). En el glaucoma estos hallazgos son característicos, aunque en esta patología el compromiso es progresivo y se evidencia especialmente en los cuadrantes superiores e inferiores en etapas tempranas. Se ha establecido que existe asociación entre la severidad de la AOS y los cambios en el OCT, observando mayor compromiso en los casos clasificados como moderados y severos. Se debe tener en cuenta que los cambios en el OCT pueden presentarse antes de detectar alteraciones en el campo visual. (27)

Se ha demostrado en el tratamiento de AOS con CPAP (continuous positive airway pressure therapy) fluctuaciones en la PIO, generando un aumento de la PIO con el inicio de esta terapia y regresión cuando la ventilación se suspende. (25) Otros estudios han identificado restauración del ciclo circadiano con el inicio del CPAP (24), disminución de la PIO y reducción de la incidencia de nuevos casos de glaucoma en pacientes con apnea obstructiva del sueño. (28)

Dado a la complejidad de la relación entre estas entidades y la controversia existente entre su asociación (21,22), es de gran importancia poder categorizar la frecuencia de casos en nuestra población dado que los latinos presentan un aumento en la prevalencia de glaucoma, y al identificar el factor de riesgo como AOS (17), se podría generar un protocolo que pueda remitir oportunamente a estos pacientes a la consulta oftalmológica, para evitar las secuelas visuales. Adicionalmente, al categorizar los daños estructurales en campos visuales y tomografías de coherencia óptica del nervio óptico, se identificará oportunamente los pacientes que requieran tratamiento médico y así prevenir el daño del nervio óptico y evitar la ceguera. (29)

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

### Pregunta principal:

¿Cuál es la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto y de sospecha de glaucoma en pacientes con apnea obstructiva del sueño en población colombiana en el Hospital Militar Central entre el año 2013 al 2018?

### Preguntas Secundarias:

- ¿Qué alteraciones estructurales pueden observarse en la OCT del nervio óptico en pacientes con apnea obstructiva del sueño?
- ¿Qué alteraciones funcionales pueden observarse en los campos visuales de pacientes con apnea obstructiva del sueño?
- ¿Cuál es la prevalencia de ceguera legal en los pacientes con apnea obstructiva del sueño diagnosticados con glaucoma primario de ángulo abierto?

## OBJETIVOS E HIPOTESIS

### a. General:

- Determinar la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto y de sospecha de glaucoma en pacientes con apnea obstructiva del sueño.

### b. Específicos:

- Describir las alteraciones estructurales observadas en la Tomografía de coherencia óptica de nervio óptico en pacientes con apnea obstructiva del sueño.
- Especificar las alteraciones funcionales detectadas en el campo visual en pacientes con apnea obstructiva del sueño.
- Identificar la prevalencia de ceguera legal en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y apnea obstructiva del sueño.

### c. Hipótesis

- La apnea obstructiva del sueño se relaciona con el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto.

## METODOLOGÍA

### a. Tipo y diseño de estudio

- Estudio Observacional analítico de corte transversal

### b. Lugar

- Hospital Militar Central de Bogotá
- Instituto de Mácula y Retina Oftalmocenter

### c. Población

- Pacientes mayores de 18 años obtenidos de la base de datos del Hospital Militar Central según utilizando CIE-10 de “Apnea del sueño” para obtener el diagnóstico por polisomnografía atendidos entre enero de 2013 y diciembre de 2018.

### d. Variables y Mediciones

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Operatividad	Tipo de variable
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de una persona	Edad en años cumplidos al momento del registro	Edad en años	Continua
<b>Sexo</b>	Aspectos atribuidos a hombre y mujer desde el punto de vista social determinado biológicamente	Hombre / Mujer	1, Femenino 2, Masculino	Nominal dicotómica
<b>Diabetes Mellitus</b>	Enfermedad sistémica crónica consistente en aumento de la glucosa en sangre	Tener diagnosticada esta enfermedad	Si: 1 No: 2	Nominal dicotómica
<b>Hipertensión Arterial (HTA)</b>	Enfermedad sistémica crónica que consiste en la elevación de la presión arterial	Tener diagnosticada esta enfermedad	Si: 1 No: 2	Nominal dicotómica

<b>Antecedente familiar de glaucoma</b>	Familiares en primer grado de consanguinidad con diagnóstico de glaucoma o sospecha de glaucoma	Tener un familiar con diagnóstico establecido de sospecha de glaucoma o glaucoma	Si: 1 No: 2	Nominal dicotómica.
<b>Agudeza visual</b>	Capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos espaciales con unas condiciones de iluminación adecuada.	Medida de visión por escala de Snellen	Desde 20/20 hasta NPL	Continua
<b>Raza</b>	Cada uno de los grupos étnicos predominantes en Colombia	Hispano Afrocolombiano Indígena	1: Hispano 2: Afrocolombiano 3: Indígena	Cualitativa
<b>Presión intraocular</b>	Presión que ejercen los líquidos oculares contra la pared del ojo, la cual es necesaria para que este órgano se mantenga distendido.	Presión medida en términos de mm Hg por tonometría de Goldman	Desde 0 hasta 70mmHg.	Continua
<b>Excavación Nervio óptico</b>	Evaluación del daño estructural del nervio óptico	Relación copa disco vertical.	Desde 0,1 a 1	Continua
<b>Cambios sospechosos en el nervio óptico</b>	Por medio del examen del polo posterior se evalúa campos y posibles complicaciones presentes en macula y principales vasos.	No arroja propiamente resultados diagnósticos, genera hallazgos en el nervio óptico compatibles con neuropatía óptica glaucomatosa diferentes a la relación copa disco.	1. Evidencia de adelgazamiento focal o difuso del reborde neural 2. Hemorragias del disco 3. Defectos en la CFNR. 4. Asimetrías del disco mayor a 0,2 mm 5. No Alteraciones	Nominal politómica.

<b>Campo visual</b>	Examen que muestra un mapa invertido y al revés de la sensibilidad en puntos retinianos, siendo una representación 2D de un concepto 3D	Campimetría estática automatizada Humphrey. Estrategia 24-2	<ol style="list-style-type: none"> <li>Defecto arqueado superior.</li> <li>Defecto arqueado inferior.</li> <li>Disminución generalizada de la sensibilidad.</li> <li>Escalón nasal</li> <li>Defectos focales.</li> <li>Defecto paracentral.</li> <li>Normal</li> </ol>	Nominal politómica.
<b>DM</b>	Desviación media: Es la elevación o depresión del campo total del paciente comparado con un campo de referencia normal.	Se consideran valores normales de DM, los que se encuentran en +/-2 dB.	<ol style="list-style-type: none"> <li>DM &lt; 6.00 dB</li> <li>DM 6.00 – 12.00 dB</li> <li>DM &gt; 12.00 – 20.00 dB</li> </ol>	Nominal politómica.
<b>Clasificación Severidad apnea</b>	Índice a apnea/hipoapnea	Leve 6-15 Moderado 16-30 Severo >30	<ol style="list-style-type: none"> <li>Leve</li> <li>Moderado</li> <li>Severo</li> </ol>	Nominal politómica
<b>Promedio de capa de fibras nerviosas</b>	Se tomará una tomografía de coherencia óptica que mide el promedio de capa de fibras nerviosas global	<ol style="list-style-type: none"> <li>Normal &gt; 80 micras</li> <li>Sospechoso 70-79 micras</li> <li>Anormal &lt; 70 micras</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Normal (verde)</li> <li>Sospechoso (amarillo)</li> <li>Anormal (rojo)</li> </ol>	Nominal politómica.
<b>Complejo celular ganglionar</b>	Se tomará una tomografía de coherencia óptica que mide el complejo celular ganglionar en segmento superior e inferior	Complejo celular ganglionar en micras de espesor	<ol style="list-style-type: none"> <li>Normal (verde)</li> <li>Sospechoso (amarillo)</li> <li>Anormal (rojo)</li> </ol>	Nominal politómica
<b>Análisis del Disco óptico</b>	Se tomará una tomografía de coherencia óptica que realiza un análisis del disco óptico	Valoración cualitativa horaria de las zonas del disco	<ol style="list-style-type: none"> <li>Normal (verde)</li> <li>Sospechoso (amarillo)</li> <li>Anormal (rojo)</li> </ol>	Nominal politómica

## e. Muestra

- **Selección de la muestra:** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño por polisomnografía para determinar la severidad de la apnea obstructiva del sueño con el índice de Apnea-Hipoapnea (suma de eventos de apnea e hipoapnea dividido por el tiempo total de horas dormidas) de la base de datos del Hospital Militar Central en Bogotá atendidos entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Se obtendrán las historias clínicas de estos pacientes y se seleccionara la totalidad de historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, cuenten con registros clínicos completos.
- **Calculo del tamaño de la muestra:** Muestreo por conveniencia.
- **Criterios de Selección**
  - **Criterios de inclusión**
    - ❖ Pacientes mayores >18 años CIE10 “Apnea obstructiva del Sueño”
    - ❖ Pacientes que presenten polisomnografía para determinar la severidad
  - **Criterios de Exclusión**
    - ❖ Trastornos psiquiátricos o neurológicos neuropatía óptica, neuropatía óptica isquémica anterior, trastornos del disco óptico.
    - ❖ Tabaquismo intenso (20 cigarrillos al día), abuso de alcohol o sustancias.
    - ❖ Cualquier afección que afecte al campo visual, como lesiones intracraneanas u oculares, enfermedad retinal coexistente Secuelas de trauma y/o inflamación ocular.
    - ❖ Alteraciones anatómicas oculares congénitas, cirugía intraocular a excepción de cirugía de catarata no complicada, antecedentes de crisis hipertensiva, historia de uso prolongado de esteroides, uveítis, asma bronquial, enfermedades pulmonares intersticiales, enfermedad cardíaca, cirrosis e insuficiencia renal crónica.
    - ❖ Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o sospecha de cierre angular por gonioscopia.
  - **Mediciones e Instrumentos Utilizados**
    - **Primera Jornada:** Se contactó telefónicamente a los pacientes y se les explico el propósito del estudio, se les invito a participar de la evaluación oftalmológica, y se les hizo firmar el consentimiento informado según resolución 8430 de 1993. Las jornadas para la evaluación oftalmológica se llevaron a cabo en el Hospital Militar Central en el servicio de oftalmología, con cita asignada telefónicamente la cual se confirmó 24



horas antes, por parte de un colaborador del proyecto de investigación. Durante la evaluación oftalmológica se midió los siguientes parámetros clínicos:

- ❖ Historia clínica para identificar variables sociodemográficas y antecedentes.
  - ❖ Agudeza Visual medida por cartilla Snellen.
  - ❖ Segmento anterior por lámpara de hendidura.
  - ❖ Presión intraocular medida por tonometría de aplanamiento (Goldman).
  - ❖ Gonioscopia indirecta con lente Posner.
  - ❖ Fondo de ojo evaluado con lente de 90D.
- **Segunda Jornada:** Posteriormente a la evaluación oftalmológica, se tomaron los pacientes sospechosos de glaucoma de ángulo abierto, y se invitaron a asistir al Instituto de Mácula y Retina Oftalmocenter, donde se realizaron campo visual y OCT del nervio óptico para la observación de defectos funcionales y estructurales, respectivamente. Estos estudios consisten en exámenes no invasivos, donde se le pide al paciente que se ubique en un dispositivo similar a la lámpara de hendidura, explicándoles que deben mirar un punto fijo en el campímetro mientras se emiten múltiples estímulos luminosos o mirar un punto fijo del tomógrafo que emite una onda de luz para registrar la imagen axial de la capa de fibras nerviosas. El reporte se obtendrá inmediato, con un sistema numérico y de semaforización comparándolos con los de la base normativa del equipo. Dado que los pacientes deben desplazarse hasta Oftalmocenter Bogotá, se les ofrecerá subsidio de transporte para los trayectos. Posteriormente los exámenes serán interpretados por las doctoras especialistas en glaucoma participantes en el estudio.

#### ▪ Plan de recolección de Datos

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de apnea del sueño de la base de datos del Hospital Militar Central atendidos entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Se revisaron las bases de datos seleccionando que en cada historia clínica se contara con:

- **Datos generales:** Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad), enfermedades generales (diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc.), antecedentes familiares de glaucoma, antecedentes de cefaleas, tratamientos sistémicos previos o actuales (corticoides, etc.).
- **Antecedentes:** Cirugías previas, traumatismos, uveítis, tratamientos médicos oftalmológicos que hubieran llevado o llevaran en ese momento.

Posteriormente son evaluados por dos Oftalmólogos especialistas en glaucoma para determinar y registrar:

- **Exploración oftalmológica básica:** Agudeza visual (mejor agudeza visual corregida) por cartilla de Snellen; biomicroscopía anterior mediante lámpara de hendidura; gonioscopia con lente de Posner; tonometría de aplanación de Goldman; oftalmoscopia de segmento posterior en lámpara de hendidura con lente de +90 D (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU)

**Tercer paso:** Se realizan a los pacientes diagnosticados con sospecha de glaucoma o glaucoma en el examen oftalmológico:

- Perimetría automatizada convencional: Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Carl Zeiss-Meditec, Dublin, EEUU). Programa SITA Standard 24-2.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) spectral domain con el equipo Cirrus OCT.

**Cuarto paso:** Se diseñó una base de datos a partir de una tabla de Excel para agrupar cada una de las variables y se distribuyó en los siguientes grupos:

- Primer grupo: Datos demográficos.
- Segundo grupo: Resultados de la exploración oftalmológica.
- Tercer grupo: Resultados de la perimetría automatizada convencional.
- Cuarto grupo: Resultados de la exploración de la OCT del nervio óptico.

GRUPO 1: Datos Demográficos: Se recogieron apellidos, nombre, sexo, ojo derecho u ojo izquierdo y número de historia clínica.

GRUPO 2: Historia clínica y exploración oftalmológica: Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica y exploración oftalmológica:

- Enfermedades sistémicas: Hipertensión arterial, diabetes mellitus
- Antecedentes familiares de glaucoma.
- Agudeza visual.
- PIO basal.
- Gonioscopia.
- Cambios sospechosos del nervio óptico
- Relación copa /disco

GRUPO 3: Resultados de la perimetría automatizada convencional: Se incluyeron los siguientes datos a partir de la perimetría con estímulo blanco sobre fondo blanco.

- Valor de la DM.
- Una vez recolectados los pacientes de glaucoma, estos serán clasificados de acuerdo a la escala de Hodapp- Parrish- Anderson (39) modificado así:
  - Glaucoma leve: DM < 6.00 dB
  - Glaucoma moderado: DM 6.00 – 12.00 dB

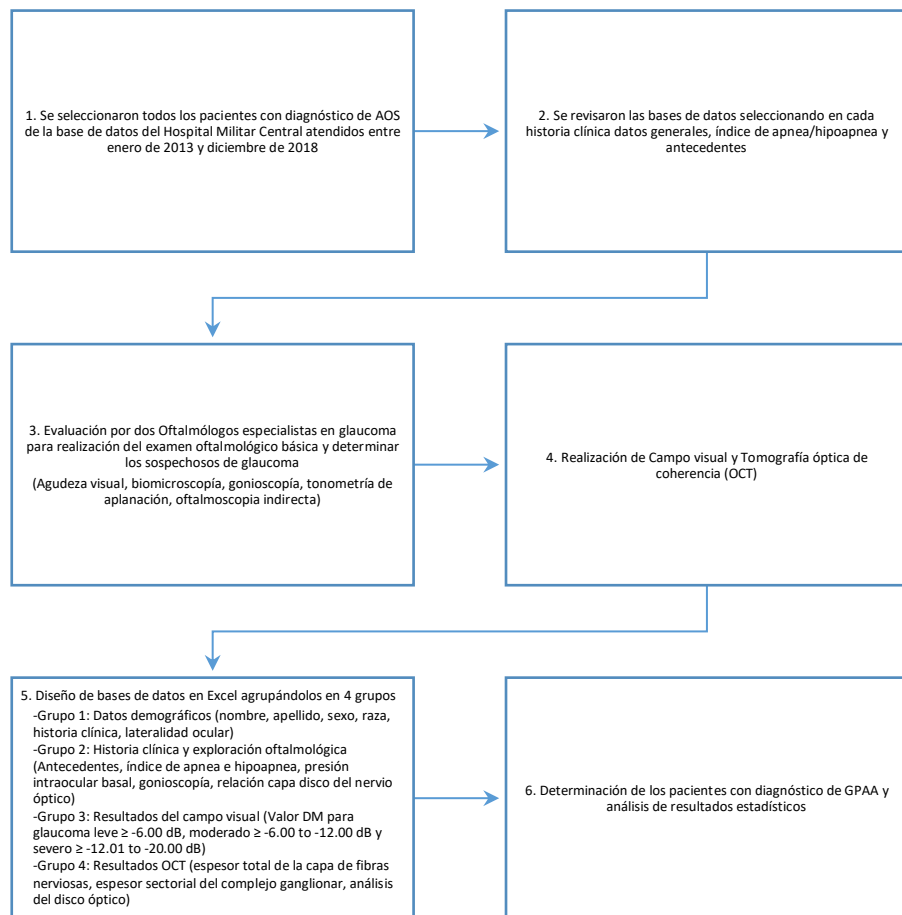
- Glaucoma severo DM > 12.00 – 20.00 dB

GRUPO 4: Se recolectaron los parámetros de la OCT del nervio óptico:

- El promedio de la capa de fibras nerviosas.
- El complejo celular ganglionar.
- Análisis del nervio óptico.

Se agruparon si eran normales (verdes), sospechosos (amarillo) o anormal (rojo).

Posteriormente se asignará a los pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, aquellos que presenten dos alteraciones entre los cambios sospechosos del nervio óptico a la oftalmoscopia, alteraciones funcionales en el campo visual o alteraciones estructurales en el OCT. Finalmente, se determinará la prevalencia de ceguera legal según la definición de la Asociación Mundial de la Salud como la agudeza visual menor a 20/200 en el mejor ojo y con la mejor corrección.



## PLAN DE ANÁLISIS

Posterior a la recolección de los datos se revisará la información registrada para evitar posibles inconsistencias o duplicados, se verificará que los datos registrados correspondan con el tipo de variable, su unidad correspondiente, la definición conceptual, el indicador propio y la codificación en caso de aplicarse.

- Inicialmente se realizará un análisis exploratorio con el fin de identificar valores outlayer e inconsistencias de los datos.
- Se aplicó la prueba de SHAPIRO WILK para determinar si los datos de las muestras seguían una distribución normal, LEVENE para identificar si las variables continuas presentaban la misma varianza, ANOVA para comparar los promedios de las variables continuas.
- Se estableció la prevalencia con sus respectivos intervalos de confianza de pacientes sospechosos de glaucoma, de glaucoma de ángulo abierto y de ceguera legal en pacientes con apnea obstructiva del sueño utilizando el programa estadístico STATA 6.
- Se determinó las frecuencias de las alteraciones funcionales y estructurales en la OCT y campo visual.
- Se describió los hallazgos en la OCT y campos visuales.
- Se utilizó el software estadístico SPSS 23.

### Control de sesgos:

**Sesgo de selección:** Se recolectaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de AOS que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión en el lapso de tiempo propuesto

**Sesgo de medición:** El personal encargado de realizar la evaluación de las historias clínicas y exámenes diagnósticos está entrenado y es idóneo para realizar la evaluación, además los equipos de diagnóstico con los que se realizaron los análisis paraclínicos cuentan con la calibración y las actualizaciones tecnológicas correspondientes.

**Sesgo de confusión:** Están controlados con los criterios de inclusión y exclusión ya descritos. Además de criterios de diagnóstico claros.

### ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont, Pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la Ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

Fue presentado al comité de Investigación del Hospital Militar Central para su concepto De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el presente estudio se ajusta a la definición de investigación de riesgo mínimo que expone en su artículo 11 literal b: “son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios entre los que están pesar al sujeto, extracción de sangre por punción venosa”

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se pretende medir, se considera que el estudio requiere consentimiento informado, por El paciente, tal como lo contempla el artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 150 pacientes para obtener la muestra de 300 ojos, de los cuales todos tenían diagnóstico de AOS diagnosticada mediante polisomnografía. De la polisomnografía se extrajo el índice AIH para categorizar la severidad del AOS obteniendo leve 93 pacientes (62%), moderado 26 pacientes (17.3%) y severo 31 pacientes (20.7%). A la totalidad de los pacientes se le realizó el examen oftalmológico identificando 45 pacientes (90 ojos) como sospechosos de glaucoma, a los cuales se les realizó campo visual y OCT de nervio óptico, obteniendo 52 ojos con diagnóstico de GPAA y por lo tanto 38 ojos sospechosos de glaucoma, demostrando una prevalencia de GPAA de 1.3% (IC:0.99-1.7) y de sospecha de glaucoma del 0.95% (IC 0.69-1.3) en los pacientes con AOS.

Los datos demográficos demostraron entre los 150 pacientes un total de 64 mujeres (42,7%) y 84 hombres (57.3%), entre las edades de 40 – 91 años con edad media 66.8 (± 12.1). Referente con la raza la totalidad de los pacientes eran hispanos (150 pacientes). Respecto a los antecedentes clínicos de los pacientes, solo 2 pacientes (1.3%) tenían antecedente familiar de glaucoma y 148 pacientes (98.6%) no lo presentaban. Además 97 pacientes (64.7%) tenían hipertensión arterial y 31 pacientes (20.7%) diabetes mellitus. Tabla 1

VARIABLES DEMOGRÁFICAS		n (%)
SEXO	1. Femenino	64 (42.7)
	2. Masculino	86 (57.3)
RAZA	1. Hispano	150 (100)
	2. Afrocolombiano	0
	3. Indígena	0
ANTECEDENTE FAMILIAR	1. Si	2 (1.3)
	2. No	148 (98.6)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1. Si	97 (64.7)
	2. No	53 (35.3)
DIABETES MELLITUS	1. Si	31 (20.7)
	2. No	119 (79.3)

**TABLA 1.** Tabla de variables de demográficas cualitativas. Realizado por los autores

En la tabla 2 y 3, se observa los resultados de las variables cuantitativas con la severidad del AOS. Referente a la PIO se presentó en la población general una media de 13 ( $\pm 2.6$ ), en comparación con el AOS una media de 13.3 ( $\pm 0.2$ ) en el grupo de severidad leve, una media de 13.3 ( $\pm 0.3$ ) en el grupo de severidad moderada y una media de 12.5 ( $\pm 0.3$ ) en el grupo de severidad severa. En cuanto la excavación del nervio óptico en la población general se presentó una media 0.4 ( $\pm 0.2$ ), con evidencia en los tres grupos de severidad de AOS de una media 0.4 ( $\pm 0.0$ ).

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD (AÑOS)	66.8	12.1
PRESIÓN INTRAOCULAR (mmHg)	13	2.6
EXCAVACIÓN NERVIÓ ÓPTICO (mm)	0.4	0.2

**TABLA 2.** Variables Cuantitativas. Realizado por Autores

CLASIFICACIÓN APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO				
		PRESIÓN INTRAOCULAR (mmHg)	EXCAVACIÓN NERVIÓ ÓPTICO	Total n
LEVE	Media	13.3	0.4	186
	Desviación estándar	0.2	0,0	
MODERADO	Media	13.3	0.4	52
	Desviación estándar	0.3	0,0	
SEVERO	Media	12.5	0.4	62
	Desviación estándar	0.3	0,0	

**TABLA 3.** Variables cuantitativas en los pacientes con AOS. Realizado por Autores

La tabla 4, identifica la relación de la severidad del AOS con las variables clínicas cualitativas estudiadas para el diagnóstico del GPAA. Las agudezas visuales más prevalentes fueron entre 20/20 a 20/60 en 284 ojos (94.6%). La mayor proporción de pacientes con buenas agudezas visuales se encontraron en el grupo de severidad leve (20/20 28.5%, 20/25 23.7%, 20/30 19.4%, 20/40 15.1%), seguido de las más bajas agudezas visuales en el grupo de severidad modera (20/50 11.5%, 20/150 1.9%, CD a 1mt 1.9%) y el grupo de severidad severa (20/60 4.8%, 20/70 3.2%, 20/80 4.8%). Solo se identificó un paciente con agudeza visual de 20/200 en ambos ojos correspondiente con ceguera legal dando una prevalencia de 0.03% (IC 0.00-0.14).



VARIABLE	CLASIFICACIÓN AOS			Total (n=300)	
	LEVE (n=186)	MODERADO (n=52)	SEVERO (n=62)	n (%)	
AGUDEZA VISUAL	20/20	53 (28.5%)	14 (26.9%)	13 (21.0%)	80 (26.6)
	20/25	44 (23.7%)	11 (21.1%)	6 (9.7%)	61 (20.3)
	20/30	36 (19.4%)	10 (19.2%)	22 (35.5%)	68 (22.6)
	20/40	28 (15.1%)	7 (13.5%)	9 (14.7%)	44 (14.6)
	20/50	15 (8.1%)	6 (11.5%)	3 (4.8%)	24 (8)
	20/60	2 (1.1%)	2 (3.8%)	3 (4.8%)	7 (2.3)
	20/70	3 (1.6%)	0	2 (3.2%)	5 (1.6)
	20/80	1 (0.5%)	0	3 (4.8%)	4 (1.3)
	20/100	2 (1.1%)	0	0	2 (0.6)
	20/150	0	1 (1.9%)	1 (1.6%)	2 (0.6)
	20/200	2 (1.1%)	0	0	2 (0.6)
	CD a 1 mt	0	1 (1.9%)	0	1 (0.3)
CAMBIOS SOSPECHOSOS EN EL NERVIO ÓPTICO	1. Evidencia de adelgazamiento focal o difuso del reborde neural	40 (21.5%)	8 (15.4%)	2 (3.2%)	50 (16.6)
	2. Hemorragias del disco	0	0	0	0
	3. Defectos en la CFNR.	0	0	0	0
	4. Asimetrías del disco mayor a 0,2	12 (8.2%)	4 (7.7%)	10 (16.1%)	26 (8.6)
	No Alteraciones	134 (72.0%)	40 (76.9%)	50 (80.6%)	224 (74.6)

**TABLA 4.** Agudeza visual y Cambios sospechosos en el nervio óptico en pacientes con AOS. (AOS: Apnea obstructiva del sueño) Realizado por Autores

Con respecto a los resultados en los cambios del nervio óptico con oftalmoscopia indirecta de 90D la mayoría de pacientes no mostró alteraciones (224 ojos -74.6%) en el grupo de severidad severa de AOS (80.6%) y con porcentajes similares en los grupos de severidad moderada (76.9%) y leve (72.0%). La siguiente alteración en frecuencia observada fue adelgazamiento focal o difuso del reborde neural (50 ojos – 16.6%) más prevalente en el grupo de severidad leve de AOS (21.5%) con diferencia del 6.1% con el grupo de severidad moderada (15.4%) y con diferencia del 18.3% del grupo de severidad severa (3.2%). Finalmente, la asimetría del disco mayor 0.2 mm se presentó en 26 ojos (8.6%) principalmente en los grupos de severidad severa (16.1%), seguido del grupo de severidad leve de AOS (8.2%) y luego del grupo de severidad moderada (7.7%). Tabla 4

Haciendo referencia a los hallazgos en el campo visual (tabla 5) que se les realizaron a los 90 ojos con sospecha de glaucoma, este examen fue normal en 59 ojos (54.4%) del grupo de severidad leve (55.2%), seguido del grupo de severidad moderada (56.3%) y severidad severa (50.0%) sin diferencias significativas entre los grupos. El segundo lugar en frecuencia lo ocupa el defecto arqueado superior en 13 ojos (14.4%) más comúnmente en el grupo de severidad leve (12.1%), seguido de los defectos focales en 12 ojos (13.3%), principalmente en el grupo de severidad leve (13.8%), con igual proporción en el grupo de severidad leve y moderada (12.5%). Finalmente se presentó el defecto de escalón nasal 11 ojos (12.2%), más frecuentemente en el grupo de severidad moderada (18.8%) seguido del grupo de severidad leve (13.8%) y severidad severa (6.3%). En menos proporción se evidenció defecto paracentral en 3 ojos (3.3%) solo en el grupo de severidad leve (5.2%) y el defecto arqueado inferior 2 ojos (2,2) en los grupos de severidad moderada (6.3%) y leve (1.7%).

En cuanto a los datos de desviación media (DM) del campo visual se presentó mayor cantidad de pacientes con DM <-6dB en 75 ojos (83.3%) en el grupo de severidad moderada (93.8%), seguido del grupo de severidad leve (84.5%) y luego del grupo de severidad severa (68.8.0%). Posteriormente fue más frecuente el rango de DM -6 a -12dB con 12 ojos (13.3%), en el grupo de severidad severa (18.8%), seguido del grupo de severidad leve (12.1%) y luego del grupo de severidad moderada (6.3%). Finalmente se presentó menor cantidad de ojos en el grupo DM >-12dB con 4 ojos (4.4%), en mayor proporción en el grupo de severidad severa (12.5%) y grupo de severidad leve (3.4%).

VARIABLE		CLASIFICACIÓN AOS			Total (n=90) n (%)
		LEVE (n=58)	MODERADO (n=16)	SEVERO (n=16)	
CAMPO VISUAL	1. Defecto arqueado superior.	7 (12,1%)	1 (6,3%)	5 (3,1%)	13 (14,4)
	2. Defecto arqueado inferior.	1 (1,7%)	1 (6,3%)	0	2 (2,2)
	3. Disminución generalizada de la sensibilidad.	0	0	0	0
	4. Escalón nasal	7 (12,1%)	3 (18,8%)	1 (6,3%)	11 (12,2)
	5. Defectos focales.	8 (13,8%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	12 (13,3)
	6. Defecto paracentral.	3 (5,2%)	0	0	3 (3,3)
	7. Normal	32 (55,2%)	9 (56,3%)	8 (50,0%)	49 (54,4)
DESVIACIÓN MEDIA	1. DM <-6 dB	49 (84,5%)	15 (93,8%)	11 (68,8%)	75 (83,3)
	2. DM -6 a -12 dB	7 (12,1%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)	11 (12,2)
	3. DM >-12 dB	2 (3,4%)	0	2 (12,5%)	4 (4,4)

**TABLA 5.** Hallazgos funcionales en el campo visual en los pacientes con AOS. (AOS: Apnea obstructiva del sueño) Realizado por Autores

En cuanto a los resultados del OCT del nervio óptico (tabla 6), el promedio de capas de fibras nerviosas fue normal en el 74% de los pacientes del grupo leve, 93,8% del grupo moderado y 17.1% del severo; el complejo celular ganglionar fue normal en el 60%, 68% y 75% para estos mismos grupos y el análisis del disco óptico 62% de grupo leve y 75% para los moderado y severo. Resultados anormales en el promedio de capas de fibras nerviosas se obtuvieron en 5.2%, 6.3% y 18.8% para los grupos leve, moderado y severo respectivamente, para el complejo celular ganglionar se obtuvieron resultados anormales en 20.7%, 6.3% y 25% para estos mismos grupos y en el análisis del disco óptico esto mismo se observó en el 5.2% para los grupos leve y 12.5% para el grupo de severidad severa.

VARIABLE		CLASIFICACIÓN AOS			Total (n=90) n (%)
		LEVE (n=58)	MODERADO (n=16)	SEVERO (n=16)	
PROMEDIO DE CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS	1. Normal > 80 micras	43 (74,1%)	15 (93,8%)	12 (17,1%)	70 (77,7)
	2. Sospechoso 70-79 micras	12 (20,7%)	0	1 (6,3%)	13 (14,4)
	3. Anormal < 70 micras	3 (5,2%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)	7 (7,7)
COMPLEJO CELULAR GANGLIONAR	1. Normal (verde)	35 (60,3%)	11 (68,8%)	12 (75,0%)	58 (64,4)
	2. Sospechoso (amarillo)	11 (19,0%)	4 (25,0%)	0	15 (16,6)
	3. Anormal (rojo)	12 (20,7%)	1 (6,3%)	4 (25,0%)	17 (18,9)
ANÁLISIS DEL DISCO ÓPTICO	1. Normal (verde)	36 (62,1%)	12 (75,0%)	12 (75,0%)	60 (66,6)
	2. Sospechoso (amarillo)	19 (32,8%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	25 (27,8)
	3. Anormal (rojo)	3 (5,2%)	0	2 (12,5%)	5 (5,5)

**TABLA 6.** Hallazgos estructurales en la OCT en pacientes con AOS. (AOS: Apnea obstructiva del sueño) Realizado por Autores

Referente a los diagnóstico de GPAA y sospecha de glaucoma con la severidad del AOS (tabla 7), se evidencio en el grupo de severidad leve, mayor proporción de diagnóstico de GPAA (60.3%), seguido del grupo de severidad moderada (56.3%) y luego del grupo de severidad severa (50.0%). Finalmente, aunque los pacientes con diagnóstico de sospecha de glaucoma se presentaron más comúnmente en el grupo de severidad severo (50.0%), seguido del grupo de severidad moderado (43.8%) y del grupo de severidad leve (39.7%).

VARIABLE		CLASIFICACIÓN AOS			Total (n=90)
		LEVE (n=58)	MODERADO (n=16)	SEVERO (n=16)	n (%)
DIAGNÓSTICO GPAA	1. SI	35 (60.3%)	9 (56.3%)	8 (50.0%)	52 (57.8)
	2. NO	23 (39.7%)	7 (43.8%)	8 (50.0%)	38 (42.2)
DIAGNÓSTICO SOSPECHA DE GLAUCOMA	1. SI	23 (39.7%)	7 (43.8%)	8 (50.0%)	38 (42.2)
	2. NO	35 (60.3%)	9 (56.3%)	8 (50.0%)	52 (57.8)

**TABLA 7.** Diagnostico de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) y Sospecha de glaucoma en pacientes con AOS. (AOS: Apnea obstructiva del sueño) Realizado por Autores

## DISCUSIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) se ha considerado como un posible factor de riesgo para el desarrollo de múltiples patologías oculares principalmente el glaucoma. Según la fisiopatología del AOS en relación con el glaucoma se ha postulado una teoría vascular generada por el aumento de la resistencia vascular secundaria a la hipoxia, lo cual ocasionaría desregulación de la vascularización de la cabeza nervio óptico (19,24). También una teoría mecánica por el aumento de la PIO por la posición de decúbito súbito y por aumento de la presión venosa episcleral por la obesidad (18,23). Según estas teorías se generarían cambios funcionales y estructurales en el nervio óptico y por lo tanto el desarrollo de la neuropatía óptica por glaucoma.

En el presente estudio mediante examen oftalmológico, estudios funcionales como el campo visual y estudios estructurales como OCT de nervio óptico se identificó que la prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con AOS fue 1.3% (IC:0.99-1.7) y de sospecha de glaucoma del 0.95% (IC 0.69-1.3). Estos valores de prevalencia difieren de estudios como el de Bagabas et al, (1) que encontraron un 16% de prevalencia en la población estudiada, y de estudios como el de Friedlander et al (2) y Wozniac et al, (3) que duplican y hasta triplican estas tasas. Sin embargo, estas desigualdades podrían corresponder a las diferencias en la muestra. En diferentes metanálisis se ha identificado la asociación entre AOS y glaucoma (19,30), uno de ellos revelo la significativa relación entre la prevalencia de glaucoma y AOS en estudios de casos y controles (OR=1.96) y otros en estudios transversales (OR=1.41) descrito por Shi et al (31).

Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de GPAA como la edad, la raza, el antecedente familiar, enfermedades cardiovasculares HTA, diabetes, entre otras (17), en nuestro estudio todos los pacientes fueron hispanos por lo que no hay influencia de este factor y solo 2 pacientes tenían antecedente familiar (de ellos solo uno se diagnosticó con glaucoma). De factores como la HTA y diabetes mellitus, los del grupo de HTA estuvieron más presentes en los diagnosticados de glaucoma.

Los resultados obtenidos referentes al examen oftalmológico en pacientes AOS demostraron la mayor cantidad de pacientes con agudezas visuales entre 20/20-20/60, con mayor proporción de agudeza visual de 20/20 y 20/30, lo cual indicaría conservación del estado visual en estos pacientes y por lo tanto no compromiso significativo de las vías visuales.

Se reconoce a la PIO como el único factor de riesgo modificable, por lo que la identificación oportuna de fluctuaciones o límites superiores brindaría un rápido tratamiento para evitar la progresión del glaucoma. En diferentes estudios se ha identificado la relación AOS con valores de PIO, encontrando resultados opuestos como correlación positiva por la posición supina, descritos por Moghimi et al (32) y Sergi et al (6) y Yee et al, (23). A diferencia de estudios descritos por Nowak et al (33) y, Shalaby et al (34), que encontraron correlación negativa.

En estudios como el de Carnero et al, (4) se ha estudiado la posibilidad de la relación entre índice de severidad de AOS con glaucoma, por lo que uno de los factores propuestos es que los pacientes con AOS manejen PIO en los límites superiores lo que generaría desarrollo de glaucoma. A diferencia de lo mencionado, en nuestro estudio la PIO se presentó dentro de los parámetros normales (rango de 9 a 20 mmHG), sin evidencia de correlación de estos valores con la severidad de la AOS.

En cuanto a los hallazgos clínicos del nervio óptico, se presentó mayor tamaño de la excavación en los pacientes con glaucoma sin relacionarse con la severidad del AOS. En los cambios sospechosos del nervio óptico se encontró relación con la severidad de AOS, demostrando como el AOS puede influir en la anatomía del nervio óptico favoreciendo al desarrollo de una neuropatía óptica y en cierto modo a la aparición de GPAA. Aunque en la mayoría de pacientes no se encontró alteraciones, si hubo evidencia de una mayor proporción de estos cambios en el grupo de severidad severa. Se pudo identificar que la alteración como el adelgazamiento focal o difuso del reborde neural se presentó en el grupo de severidad leve como un posible indicador de daño temprano y focal del nervio óptico. Adicionalmente, la asimetría  $> 0,2$  mm se identificó en los pacientes con severidad severa de AOS, indicando un daño mayor a nivel óptico, ocasionado por un adelgazamiento difuso de anillo neuroretiniano, de lo cual podría inferir que la severidad del AOS está relacionada con la progresión a nivel del daño del nervio óptico. Esto se correlaciona con el estudio de casos y controles realizado por Tsang et al, el cual demostró en población oriental, la incidencia de 4 veces mayor de cambios sospechosos en el nervio óptico en pacientes con severidad moderada o severa de AOS (5). Otro estudio, realizado por Uslu et al, indico que existe aumento de la excavación del nervio óptico en pacientes con AOS lo cual podría tomarse como indicador de daño neural en el diagnóstico temprano de AOS (35). En contraposición con los resultados anteriores, Lin et al, demostró que los parámetros

del nervio óptico no se diferenciaban entre los grupos de severidad del AOS (36), y tampoco se diferencia de la población general descrito por Salzgeber et al (8).

Respecto a los cambios funcionales en el campo visual, autores como Tsang et al, encontraron anomalías en el DM y PSD (5) correlacionadas con la el índice de severidad del AOS (6), por lo que se creería la relación directa entre estas patologías. En contraposición a lo anterior, en nuestro estudio se identificó que la mayoría de los pacientes no presentaban alteraciones funcionales, lo cual es similar a lo encontrado por Swaminatha et al, (7) y por Salzgeber et al (8) que demostraron que no existía relación entre la severidad del AOS y la pérdida del campo visual.

De igual forma, nuestro estudio identificó que el defecto arqueado superior, defectos focales y defectos paracentrales se presentaron más frecuentemente en el grupo de severidad leve para AOS y el defecto de escalón nasal y defecto arqueado inferior en el grupo de severidad severa de AOS. De acuerdo a los parámetros numéricos del campo visual la mayor proporción de pacientes presentaban una disminución de la desviación media clasificada como leve según la Escala de Hodapp - Parrish y esto predominó en el grupo de severidad moderada de AOS y disminución moderada a severo, en el grupo de severidad severa de AOS, indicándonos que entre mayor severidad de AOS, se presenta mayor compromiso en el campo visual, como una posible asociación entre estas patologías.

Se ha descrito que las primeras manifestaciones en el campo visual en pacientes con GPAA son la depresión generalizada, aumento de la mancha ciega (no específico de glaucoma) que puede obtener un aspecto arqueado llamándose escotoma de Seidel y el escalón nasal (37). Posteriormente pueden observarse defectos paracentrales que pueden unirse con la mancha ciega, escalones temporales en unión con otros defectos glaucomatosos, defectos arqueados superiores o inferiores que pueden iniciar en la mancha ciega y finalizan en el rafe nasal horizontal. Finalmente, la progresión del daño puede llevar a una constricción periférica del campo visual dejando islas de visión central o temporal en las etapas más tardías (37). Comparándolos con los resultados de nuestro estudio se observó que las alteraciones funcionales descritas anteriormente se identifican comúnmente en etapas intermedias o avanzadas del GPAA, lo cual se presentó más en estadios de severidad leve de AOS, por lo tanto, se podría inferir que estadios leves del AOS pueden estar relacionados con mayores compromisos del campo visual.

Por otro lado, aunque los valores de los parámetros estructurales en el OCT del nervio óptico (promedio de capas de fibras nerviosas, complejo celular ganglionar y análisis del disco óptico) mostraron que la mayoría de los pacientes se encontraban en rangos de normalidad, los pacientes con resultados anormales fueron incrementando la severidad del daño estructural del nervio detectados por OCT al pasar de AOS leve y moderado a severo. Esto, es apoyado por múltiples metanálisis que demostraron asociación de la severidad moderada y severa de AOS con adelgazamiento significativo del grosor de capas nerviosas principalmente en los cuadrantes superiores, inferiores y nasales (9-13). Adicionalmente, Fan et al, exhibieron una mayor progresión de cambios estructurales referente al grosor de capas nerviosas en pacientes con AOS leve en comparación con los controles, obteniendo un 8.448 riesgo de progresión estructural en pacientes con



AOS severo (38). Esto difiere de los estudios de Nowak et al, Salzgeber et al y Kara et al que no encontraron alteración del grosor de la capa de fibras nerviosas en pacientes con AOS (33, 8,39). Asociado Abdullayev et al, describieron no encontrar alteración del grosor de la capa de fibras nerviosas en pacientes con AOS correlacionando con la severidad, pero si disminución del complejo celular ganglionar en pacientes con severidad leve comparado con los controles (40). A diferencia, Uslu et al, no encontraron alteración en el complejo ganglionar, pero si disminución del grosor peripapilar de la capa de fibras nerviosas (35).

En la población general en el GPAA se ha observado cambios estructurales como primera manifestación de glaucoma antes de presentar compromiso del campo visual (37). Las alteraciones estructurales corresponden a la disminución del complejo celular ganglionar en las etapas iniciales con posterior disminución del promedio de la capa de fibras nerviosas. Adicionalmente alteraciones en el análisis del disco óptico dado por la evidencia del aumento o asimetría de la excavación y por el adelgazamiento del anillo neuroretiniano (37). Comparando estas características en la población general de GPAA con los resultados de nuestro estudio podemos deducir que en la mayoría de los pacientes con AOS que diagnosticamos con glaucoma presentaron como primera alteración o como compromiso más severo la alteración en el complejo celular ganglionar seguido de alteración del promedio de capas de fibras nerviosas o del análisis del disco óptico. Algunos de los pacientes presentaron estas alteraciones antes de tener compromiso en el campo visual, por lo que se puede inferir que el desarrollo del glaucoma se manifestaría de igual manera en los pacientes con AOS como en la población general con glaucoma.

Los pacientes con AOS que se diagnosticaron con GPAA, fueron más frecuentes en el grupo de severidad leve del AOS mientras que los diagnosticados con sospecha de glaucoma se presentaron más en el grupo de severidad severa.

Las principales limitaciones del estudio se basaron en que no se comparó la población con controles, asociado solo se realizó un examen a cada paciente por lo que no se pudo determinar en el tiempo si las alteraciones persistían o si había progresión del glaucoma. Finalmente, por el tamaño de muestra no se pudo determinar si el AOS se correlacionaba con el desarrollo de GPAA.

## CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos una prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con apnea obstructiva del sueño del 1.3% (IC:0.99-1.7) y de sospecha de glaucoma del 0.95% (IC 0.69-1.3). El estudio demostró relación entre los cambios estructurales del nervio óptico y la severidad de la apnea obstructiva del sueño encontrando las alteraciones de adelgazamiento focal o difuso del reborde neural y la asimetría  $>0,2$  mm del disco óptico, en el grupo de severidad leve y severa, respectivamente. Esto sugiriendo que la apnea obstructiva del sueño puede influir en la anatomía del nervio óptico, favoreciendo al desarrollo de una neuropatía óptica y en cierto modo a la aparición de glaucoma primario de ángulo abierto. Se determinó la presencia de buenas agudezas visuales en pacientes con severidad leve de la apnea obstructiva del sueño. Se observó que las



alteraciones funcionales en el campo visual que se identifican normalmente en etapas intermedias o avanzadas del GPAA, se presentaron comúnmente en estadios de severidad leve de AOS, por lo tanto, se podría inferir que estadios leves del AOS pueden estar relacionados con mayores compromisos del campo visual. Asociado, las alteraciones estructurales anormales en la OCT fueron incrementando al pasar de AOS leve y moderado a severo, infiriendo una posible asociación para el desarrollo de GPAA en paciente con AOS. Se recomienda la realización de futuros estudios clínicos para identificar la necesidad de realizar estudios y seguimientos a los pacientes con apnea obstructiva del sueño para descartar glaucoma como una de sus múltiples manifestaciones sistémicas. Esto permitiría la detección temprana del glaucoma y por lo tanto su intervención oportuna para prevenir la ceguera en nuestra población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagabas, N, Ghazali, W, Mukhtar, M, AlQassas, I, Merdad, R, Maniyar, A, Almarzouki, N, Afreen, H, Badeed, O, Wali, S. Prevalence of Glaucoma in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Epidemiology and Global Health*. Vol 9 (3). Sept. 2019. Pp198-203
2. Friedlander, A, Graves, L, Chang, T, Kawakami, K, Lee, U, Grabich, S, Fang, Z, Zeidler, M, Giaconi, J. Prevalence of primary open-angle glaucoma among patients with obstructive sleep apnea. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Elseiver. 2018
3. Wozniak, D, Bourne, R, Peretz, G, Kean, J, Willshire, C, Harun, S, Villar, S, Chiu, Y, Smith, I. Obstructive Sleep Apnea in Patients with primary open-angle glaucoma: No Role for a Screening Program. *Journal Glaucoma*. Vol 28 (8). 2019
4. Carnero E, Bragard J, Urrestarazu E, Rivas E, Polo V, Larrosa JM, et al. (2020) Continuous intraocular pressure monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome using a contact lens sensor. *PLoS ONE* 15(3): e0229856
5. Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye*. 2006; 20:38–42.
6. 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: 42–46.
7. Swaminatha, S, Bhakta, A, Shi, Wei, Feuer, W, Abreu, A, Chediak, A, Greenfield, D. Is Obstructive Sleep Apnea Associated with Progressive Glaucomatous Optic Neuropathy? *J Glaucoma* 2018; 27:1-6.
8. Salzgeber, R, Iliev, M, Mathis, J. Do Optic Nerve Head and visual Field parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome differ from those in control individuals? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2014; 231: 340–343
9. Zhao, X, Yang, C, Zhang, J, Zheng, Hui, Liu, P, Li, Q. Obstructive Sleep Apnea and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: A Meta-analysis. *J Glaucoma* 2016; 25:e414-e418.
10. Yu JG, Mei ZM, Ye T, et al. Changes in retinal nerve fiber layer thickness in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta- analysis. *Ophthalmic Res*. 2016; 56:57–67.

11. Sun CL, Zhou LX, Dang Y, Huo YP, Shi L, Chang YJ. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Medicine*. 2016; 95:e4499.
12. Wang JS, Xie HT, Jia Y, Zhang MC. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9: 1651–6.
13. Wang W, He M, Huang W. Changes of retinal nerve fiber layer thickness in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2017; 42:796–802.
14. Cioffi, G. Durcan, F. Girkin, C. Gupta, N. Piltz-Seymour, J. Samuelson, T. Tanna, A. Barton, K. O'Connell, S. Basic and Clinical Science Course: Glaucoma. Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2016-2017 pp.21-25
15. Allingham, R. Damji, K. Freedman, S. Moroi, S. Rhee, D. Shields Textbook of Glaucoma. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp.130-135
16. Guías de Práctica Clínica sobre Glaucoma de Ángulo Abierto (2017). Guías de Práctica Clínica en el SNS, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, p.1-10 Disponible: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_568\\_Glaucoma\\_AQUAS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_568_Glaucoma_AQUAS_compl.pdf)
17. European Glaucoma Society (2014). Terminología y Pautas para el Glaucoma. 4th ed. Sociedad Europea de Glaucoma, p79-81. Disponible [www.eugs.org](http://www.eugs.org)
18. Skorin, J. Knutson, R. Ophthalmic Diseases in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2016;16:8:522-529
19. Shulin, L. Lin, Y. Xin, L. Meta-Analysis of Association of Obstructive Sleep Apnea with Glaucoma. *Journal of Glaucoma. Clinical & Experimental Ophthalmology* 2016;25:1-7
20. Faridi, O, Chul Park, S, Liebmann, J, Ritch, R. Glaucoma and Obstructive sleep apnoea syndrome. 2010; 40:408-419.
21. Houn, L, Yunh-Chaun Liu, S. Camacho, M. Guilleminault, C. The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath, Springer*. 2016;20:1145-1154
22. West, S. Turnbull, C. Eye disorders associated with obstructive sleep apnea. *Wolters Kluwer Health, Inc.* 2016;22:6:595-600
23. Yee Fang, S. Wan Abdul Halim, W. Mat Baki, M. Effect of prolonged supine position on the intraocular pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256:783-790
24. Mentek, M, Aptel, F, Godin-Ribuot, D, Tamisier, R, Pepin, J, Chiquet, C. Diseases of the Retina and the Optic Nerve associated with obstructive sleep apnea. Elsevier (2018) 113-130
25. Ohana, B, Blumen, M.B, Bluwol, E, Derri, M, Chabolle, F, Nordmann J.P. Primary Open Angle Glaucoma a Snoring: Prevalence of OSAS. Elsevier. (2010)127, 159-164.
26. Sagvi, O, Fishelson-Arev, T, Buckman, G, Mathalone, N, Wolson, J, Segev, E, Peled, R, Lavi, I, Geyer, O. Retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnoea syndrome. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2014; 42: 132-138

27. Wang, J, Xie, H, Jia, Y, Zhang, M. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and Meta- analysis. *Int J Ophthalmol*, 2016; 9, 11.1651-1656.
28. Santos, M, Hofmann. J, Ocular Manifestations of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 13, No. 11, 2017.
29. Chen, X. Zhang, W. Wang, L. Yang, D. Wang, J. Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep Breath* (2015) 19:129–134
30. 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
31. Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0115625.\
32. Moghimi S, Ahmadraji A, Sotoodeh H, Sadeghniat K, Maghsoudipour M, Fakhraie G, et al. Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2013; 14: 53–57
33. Nowak MS, Jurowski P, Gos R, Prost ME, Smigielski J. Pulsatile ocular blood flow in subjects with sleep apnoea syndrome. *Arch Med Sci*. 2011; 2: 332–336.
34. Shalaby, A. Eshazly, M. Sayed, Y. Selin, S, Abdelhamid, H. Co-existence of obstructive sleep apnea and primary open angle glaucoma *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2016) 65, 511–516
35. Uslu, H. Kanra, A. Sarac, S. Structural Assessment of the optic nerve in patients with obstructive sleep apnea syndrome: case-control study. *European Journal of Ophthalmology*. 2020.0(0) 1-8
36. Lin PW, Friedman M, Lin HC, et al. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 585–593.
37. Stamper, R. Lieberman, M. Drake, M. Becker – Shaffer's. *Diagnosis and Therapy of the Glaucoma*. 8<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier; 2009. P.109-187
38. Fan, Y. Su, W. Liu, C. Chen, H. Wu, S. Chang, S. Chen, K. Wu, W. Chen, N, Li, H. Sun, M. Correlation between structural progression in glaucoma and obstructive sleep apnea. *Eye*. (2019) 33:1459-146
39. Kara N, Sayin N, Bayramoglu SE, et al. Peripapillary retina nerve fiber layer thickness and macular ganglion cell layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eye* 2018; 32(4): 701–706.
40. Abdullaey, A. Tekeli, O. Yanik, O. Acican, T. Gulbay. Investigation of the Presence of Glaucoma in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Using and Not Using Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Turk J Ophthalmol* 2019;49:134-141