

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3042 MEDICINA



VNIVERSITAT E VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA
Y ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**NUEVOS FACTORES DE RIESGO
PARA LA PROGRESIÓN DEL
GLAUCOMA**

Tesis Doctoral

FRANCISCO JAVIER HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ

VALENCIA 2015

PROGRAMA DE DOCTORADO: 3042 MEDICINA

FRANCISCO JAVIER
HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ
VALENCIA 2015

*UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA*

**NUEVOS FACTORES DE RIESGO
PARA LA PROGRESIÓN DEL
GLAUCOMA**

Tesis Doctoral

Dirigida por:

Profa Dña M^a Dolores Pinazo-Durán

Codirectores:

Dr. Don Antonio Vicente Lleó-Pérez

Dr. Don Vicente Calixto Zanón-Moreno

Dña. M^a Dolores Pinazo-Durán, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología. Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia. Directora de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia” de Valencia.

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado “**NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA**” que presenta *D. FRANCISCO JAVIER HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ*, licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en oftalmología, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado por el doctorando bajo mi dirección, por lo que considero que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 1 de septiembre de 2015.

Fdo. M^a Dolores Pinazo-Durán

Don Antonio Vicente Lleó-Pérez. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología. Subespecialización en Glaucoma. Profesor de Bioestadística del Master en Oftalmobiología Molecular y Genética de la Universidad de Valencia/ADEIT. Investigador de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia” de Valencia

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado **“NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA”** presentado por D. FRANCISCO JAVIER HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al GRADO DE DOCTOR, ha sido realizado bajo mi co-dirección, reuniendo las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Valencia, a 1 de septiembre de 2015.

Fdo. Dr. Antonio Vicente Lleó-Pérez

Don Vicente Calixto Zanón-Moreno, Doctor por la Universidad de Valencia. Biólogo e Investigador en Oftalmología. Subespecialización en Biología Molecular y Genética del Glaucoma. Co-Director del Master en Oftalmobiología Molecular y Genética de la Universidad de Valencia/ADEIT. Director Científico de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolfá” de Valencia

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado **“NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DEL GLAUCOMA”** que presenta D. FRANCISCO JAVIER HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, licenciado en Medicina y Cirugía y especialista en oftalmología, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi supervisión, reúne las condiciones necesarias para su lectura y defensa.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Valencia, a 1 de septiembre de 2015.

Fdo. Dr. Vicente Calixto Zanón-Moreno

***A Pablo y Claudia,
esencia y motor de mi vida***

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis, Maria Dolores, Vicente y Antonio. El destino en ocasiones conspira para reencontrar personas y cariños. Redescubrir a Maria Dolores en otro tiempo y otro lugar muy alejados de nuestra inicial relación no puede definirse de otro modo. Gracias a ella este proyecto es una realidad. Gracias a Vicente por su desinteresada generosidad y su crucial papel en el estudio molecular y de laboratorio. Y gracias a Antonio, mi amigo y mentor, ya que sin él yo no sería el oftalmólogo que soy ni esta Tesis existiría.

A mis compañeros médicos, enfermeras, auxiliares y al Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, personas y lugares donde se ha hecho realidad mi aprecio por el Glaucoma y por los enfermos de Glaucoma. A Cinta, jefa de Laboratorio; sin su atenta colaboración la logística del proyecto hubiera fracasado.

A mi familia. Por el infinito cariño de mi madre, por el carisma de mi hermano y por el tiempo que disfruté de mi padre, un héroe.

A Puri, la persona que, desde que la conocí, no ha dejado de tejer un solo día la manta que da calor y cobijo a nuestras vidas.

ABREVIATURAS

- 5HT: Serotonina
- AGE: Productos de glicación avanzada
- AGIS: Advanced Glaucoma Intervention Study
- ANGPTL: Angiopoyetina like
- AP4A: Tetrafosfato de diadenosina
- BDNF: Factor neurotrófico derivado de cerebro
- CGR: Células ganglionares de la retina
- CIGTS: Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study
- CNTGS: Collaborative Normal Tension Glaucoma Study
- CPSD: Desviación estándar del modelo corregida
- DFF: factor de fragmentación del ADN
- DSM: Desviación estándar del modelo
- DSM4: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- EPAQ2: European physical activity questionnaire 2
- EPIC: Estudio Europeo Prospectivo de Investigación acerca del Cáncer y Nutrición
- EPO: Eritropoyetina humana
- EROx: Especies reactivas del Oxígeno
- ET: Endotelina
- GNT: Glaucoma de Presión Normal
- GPAA: Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
- GPEX: Glaucoma pseudoexfoliativo
- GSHPx: Glutation peroxidasa
- GSS: Glaucoma Staging System
- GWAS: Estudio de asociación de genoma amplio
- HA: Humor acuoso

ABREVIATURAS

- HCY: Homocisteína
- HEP: Hecpidina
- HSD: Hidroxiesteroide deshidrogenasa
- HVF: Visual field test
- IFN: Interferón
- IL: Interleukina
- IMC: Índice de masa corporal
- kDa: Kilodalton
- LOXL: Lisil oxidasa like
- MD: Defecto Medio, desviación media
- MDA: Malonildialdehido
- MET: Equivalente metabólico
- MMP: Metaloproteinasa
- MT: Malla trabecular
- MYOC: Gen Miocilina
- OHTS: Ocular Hypertension Treatment Study
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPTN: Gen Optineurina
- PAR: Poliadenil ribosa
- PARP: Poliadenil ribosa polimerasa
- PES: Síndrome de pseudoexfoliación
- PGDS: Prostaglandina H2 D isomerasa
- PHG: Prueba de hemicampo de glaucoma
- PIO: Presión intraocular
- PLA2: Fosfolipasa A2
- PSD: Desviación estándar del modelo
- ROC: Receiver Operating Characteristic
- SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- SOD: Superóxido dismutasa

ABREVIATURAS

- TBA: Acido Tiobarbitúrico
- TGF: Factor de crecimiento transformante
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TTR: Transtiretina
- VREM: Versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota

INTRODUCCIÓN

El Glaucoma es una neuropatía óptica de desarrollo progresivo que afecta a 90 millones de habitantes del planeta, siendo la forma clínica conocida como glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) la primera causa de ceguera irreversible en los países desarrollados. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen en primer lugar la presión intraocular, pero también la edad, la raza, la predisposición familiar, el espesor corneal central, miopía y presión de perfusión ocular han sido descritos como importantes en el desarrollo y/o progresión del glaucoma, entre otros. No obstante, hay evidencia acerca de la existencia de otros factores de riesgo, los denominados emergentes, así como de la presencia de ciertas moléculas, potenciales biomarcadores de la enfermedad, que se han identificado en los fluidos y tejidos de los pacientes afectados de glaucoma.

OBJETIVO

El propósito principal de nuestro trabajo es confirmar la presencia de factores de riesgo emergentes (tanto endógenos como exógenos) para el Glaucoma a través de un estudio prospectivo, observacional, transversal,

analítico y no experimental, llevado a cabo en una población de sujetos glaucomatosos y en un grupo comparativo de sujetos no glaucomatosos, para re-definir las estrategias preventivas de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los 175 participantes, 88 constituyen el grupo de pacientes con GPAA (GG) y 87 el grupo comparativo de sujetos sanos (GC). A todos los se les realizó: 1) Historia Clínica general (incluyendo características de los pacientes, antecedentes personales/familiares, nutrición, estado emocional, hábitos tóxicos, estilo de vida, etc), 2) Examen oftalmológico sistematizado con las exploraciones complementarias dirigidas al diagnóstico y manejo del Glaucoma [estudio morfológico y morfométrico de la papila (E/P), perimetría automatizada blanco-blanco (Humphrey, HFA II)] y 3) Análisis bioquímico del humor acuoso [cuyas muestras se obtuvieron de ambos grupos en el momento inicial de la cirugía del glaucoma vs cataratas, que fueron congeladas a -80°C hasta su procesamiento para determinar los niveles de metabolitos de la peroxidación lipídica (malonildialdehído -MDA-; mediante la técnica del ácido tiobarbitúrico y productos que reaccionan con él -MDA/TBARS-) y

del estado antioxidante total (EAT; mediante el kit comercial correspondiente)].

El análisis de los resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS v15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre los factores de riesgo endógeno y exógeno analizados, observamos diferencias en la homogeneidad de las muestras entre grupos para la presencia de obesidad/sedentarismo, ansiedad/depresión y hábitos tóxicos (que fueron mayores en el GG vs GC). La presencia de obesidad, ansiedad o depresión y sedentarismo presenta una razón de riesgo (odds ratio) significativamente superior entre los pacientes del GG y los participantes del GC. Se ha detectado una correlación lineal directa entre los valores de MDA en humor acuoso y la PIO, así como del cociente E/P, en los pacientes del GG. Se observó la existencia de una correlación lineal inversa entre los valores del EAT en humor acuoso y la PIO y el del cociente E/P en los pacientes del GG. También se apreció una correlación directa entre el índice de masa corporal y el cociente E/P en los

glaucomatosos, mientras que en el GC existía una correlación lineal, en este caso de tipo inverso. Finalmente, en el análisis multivariante de la regresión logística para análisis discriminante entre ambos grupos, las variables que en nuestra población estudiada presentaron mejor capacidad predictora de la enfermedad glaucomatosa fueron: la PIO, la E/P, el MDA y la EAT, y también la presencia de depresión.

CONCLUSIONES

El humor acuoso es una muestra biológica muy valiosa para estudios sobre glaucoma. Su obtención es relativamente sencilla durante el acto quirúrgico, por lo que debiera ser protocolizada en el seguimiento del paciente y para futuras investigaciones. Es evidente la existencia de estrés oxidativo en los pacientes con glaucoma, objetivable en las muestras de humor acuoso mediante la determinación de moléculas relacionadas con este proceso (aumento de pro-oxidantes y disminución de antioxidantes), confirmando además que esos datos correlacionan con los valores de PIO y el cociente E/P en los pacientes con glaucoma. También la obesidad y el sedentarismo, así como la alteración del estado emocional correlacionan con dichos parámetros y se confirman como predictivos de la progresión del glaucoma en la población estudiada. Todo

apoya la relevancia del mantenimiento del peso corporal y del equilibrio psíquico en la evolución del glaucoma.

En este estudio se han confirmado nuevos factores de riesgo para el desarrollo o progresión del glaucoma, entre ellos la obesidad/sedentarismo y la ansiedad/depresión, confirmando que la concentración de MDA y EAT pueden utilizarse como biomarcadores coadyuvantes de la velocidad de progresión del glaucoma y para monitorizar el tratamiento instaurado.

PALABRAS CLAVE: Glaucoma, Estrés Oxidativo, Biomarcadores, Obesidad. Depresión, Estilo de vida. Prevención de la Ceguera.

INTRODUCTION

Glaucoma is a progressive optic neuropathy affecting 90 million people in the world. Main clinical form is known as primary open-angle glaucoma (POAG) the leading cause of irreversible blindness in developed countries. Risk factors include the increased intraocular pressure (IOP), but also age, race, family predisposition, central corneal thickness, myopia and ocular perfusion pressure have been described as important parameters in the development and/or progression of glaucoma, among others. However, there is evidence about the existence of other risk factors, the so-called emerging risk factors. Moreover, the presence of certain molecules in the eye fluids and tissues have been considered as potential biomarkers of the disease.

OBJECTIVE

The main purpose of our work is to confirm the presence of emerging risk factors (both endogenous and exogenous) as well as to identify potential biomarkers for glaucoma through a prospective, observational, cross-sectional study, analytical and non-experimental, conducted in a population of glaucomatous subjects and a comparison group of non-

glaucomatous subjects. Our main goal is to re-define preventive strategies for this disease.

MATERIAL AND METHODS

Among the 175 suitable participants, 88 conformed the group of patients with POAG (GG) and the comparison group was constituted by 87 healthy subjects (GC). All participants underwent the following: 1) general medical records (including patient characteristics (body mass index –BMI-, personal/familial background, nutrition, emotional state, toxic habits, lifestyle, etc.), 2) systematic eye exam with complementary investigations aimed at diagnosis and management of glaucoma [morphological and morphometric study of the papilla (cup-to-disc area ratio), white-white automated perimetry (Humphrey HFA II)] and 3) Biochemical analysis of aqueous humor [whose samples were obtained from both groups at the time Initial glaucoma surgery vs cataracts, which were frozen at -80 ° C until processing to determine metabolite levels of lipid peroxidation (malondialdehyde -MDA-, by the technique of thiobarbituric acid-reactive products and it -MDA / TBARS -) and total antioxidant status (EAT, using the appropriate commercial kit)].

The analysis of the results was performed by the SPSS v15 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Differences with a p value <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among the analyzed endogenous and exogenous risk factors, we observed differences in sample homogeneity among groups for the presence of obesity/inactivity, anxiety/depression and toxic habits (which were higher in the GC vs GG). The presence of obesity, anxiety or depression and sedentary lifestyle presents a hazard ratio (odds ratio) significantly higher among patients of the GG. It was detected a direct linear correlation between the MDA values in the aqueous humor and the IOP and the cup-to-disc area ratio, in patients of GG. The existence of an inverse linear correlation between the values of AOS in aqueous humor and the IOP and the cup-to-disc area ratio in patients of GG was observed. A direct correlation between the BMI and the cup-to-disc area ratio in the glaucomatous patients was also observed, while in the GC there was a linear correlation, in this case of reverse type. Finally, multivariate analysis by using the logistic regression analysis for discriminating between the two groups, showed better predictive ability of

glaucomatous disease for the IOP, the cup-to-disc area ratio, MDA and AOS, the increased BMI and the presence of depression.

CONCLUSIONS

The aqueous humor is a valuable biological sample for studies on glaucoma. Their collection is relatively simple during surgery, so it should be formalized in glaucomatous patients, as well as for being recorded and stored to further research. Clearly the presence of oxidative stress in patients with glaucoma, objectified in the aqueous humor samples by determining lipid peroxidation processes-related molecules (pro-oxidants and antioxidants), confirmed that such data also correlated with the IOP and cup-to-disc area ratio in the glaucoma patients. Also obesity and physical inactivity, as well as the altered emotional state correlated with these parameters and confirmed these factors as predictive for glaucoma progression in the study population. Everything supports the importance of maintaining the body weight and mental balance in the development of glaucoma.

This study confirmed new risk factors for the development or progression of glaucoma, including obesity/inactivity and anxiety/depression, confirming that the MDA and AOS levels can be used as biomarkers for

SUMMARY

the rate of progression of glaucoma and for monitoring the established treatment.

KEY WORDS: Glaucoma, Oxidative Stress, Biomarkers, Obesity. Depression, lifestyle. Prevention of Blindness.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

	página
1. Introducción histórica	45
2. Definición de glaucoma	46
3. Clasificación	47
3.1. Glaucoma primario de ángulo abierto	47
3.1.1. Glaucoma primario juvenil	48
3.1.2. Glaucoma primario de ángulo abierto con pio alta	48
3.1.3. Glaucoma primario de ángulo abierto y con pio normal	49
3.1.4. Sospecha de Glaucoma primario de ángulo abierto	50
3.1.5. Hipertensión ocular	50
4. Epidemiología y aspectos económicos del Glaucoma	51
4.1. Introducción	51
4.2. Prevalencia	52
4.3. Incidencia	52
4.4. Aspectos económicos del Glaucoma; Estrategias de screening	53
5. Factores de riesgo clásicos y emergentes en el Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)	56
5.1. Introducción. Terminología	56
5.2. Factores de riesgo para el desarrollo de GPAA	58
5.2.1. Hipertensión ocular	58
5.2.1.1. Factores que influyen en la presión intraocular	59

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

	página
5.2.2. Edad	61
5.2.3. Raza	61
5.2.4. Antecedentes familiares: predisposición genética	62
5.2.5. Disminución del espesor corneal central	62
5.2.6. Presión de perfusión ocular	63
5.2.7. Miopía	63
5.2.8. Factores de riesgo según el tipo de GAA	64
5.2.9. Factores de riesgo emergentes	64
5.2.9.1. Variaciones circadianas de la pio	64
5.2.9.2. Factores de riesgo relacionados con condiciones sistémicas	65
5.2.9.2.1. Diabetes mellitus	65
5.2.9.2.2. Enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica crónica. Presión arterial sistémica.	65
5.2.9.2.3. Síndrome de apnea obstructiva del sueño	66
5.2.9.2.4. Hiperlipidemia y tratamiento con estatinas	66
5.2.9.2.5. Género femenino: déficit estrogénico	67

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

	página
5.2.9.2.6. Migraña. Síndrome de Raynaud	67
5.2.9.3. Estilo de vida: hábitos, nutrición, actividad física	68
5.2.9.4. Estado emocional	72
6. Historia evolutiva del Glaucoma primario de ángulo abierto.	75
7. Estadios de severidad del Glaucoma	77
8. Genética y Biología molecular del Glaucoma	81
8.1. Introducción	81
8.2. Genes y Glaucoma	82
8.2.1. Gen MYOC/TIGR	82
8.2.2. Gen OPTN	82
8.2.3. Gen WDR36	83
8.2.4. Gen CIP1B1	83
8.2.5. Otros genes	83
8.3. Epigenética	84
8.4. Genómica nutricional	85
8.5. Apoptosis y glaucoma	86
9. Biomarcadores. Biomarcadores moleculares en Glaucoma	87
9.1. Definición de biomarcador en Medicina.	
Conocimiento acerca de los biomarcadores en Salud humana y en Glaucoma	87

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

	página
9.2. Requisitos iniciales	88
9.3. Biomarcadores genéticos en Glaucoma	90
9.4. Biomarcadores proteómicos e inmunoproteómicos en Glaucoma	92
9.5. Disfuncion mitocondrial y envejecimiento en Glaucoma	95
9.6. Estrés oxidativo	96
9.6.1. Significación bioquímica	96
9.6.2. Estrés oxidativo e inmunidad	98
9.7. Estrés nitrosativo	99
9.8. Apoptosis. Biomarcadores de apoptosis	100
9.8.1. Biomarcadores de apoptosis	101
9.8.2.1. Caspasas	102
9.8.2.2. Parp	103
9.9. Disfunción endotelial	104
9.10. Biomarcadores de inflamación: citoquinas	105
9.11. Biomarcadores neuroendocrinos	107
9.12. Biomarcadores enzimáticos: metaloproteinasas	108
9.13. Otros candidatos a biomarcadores	109
9.13.1. 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa	109
9.13.2. Angptl7	109
9.13.3. Tetrafosfato de diadenosina (ap4a)	109

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

	página
9.13.4. Factor neurotrófico derivado de cerebro	110
9.13.5. CD44	111
9.13.6. Cistatinas	112
9.13.7. Factores de crecimiento transformante	112
9.13.8. Eritropoyetina humana	113
9.13.9. GRP78	113
9.13.10. Hecpidina	114
9.13.11. Homocisteína	114
9.13.12. Hidroxiprolina	115
9.13.13. Miocilina	115
9.13.14. PGDS	116
9.13.15. Fosfolipasa A2	117
9.13.16. Transferrina	118
9.13.17. Transtiretina	118

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

	página
Hipótesis y Objetivos	121

ÍNDICE DE CONTENIDOS

MATERIAL Y MÉTODOS

	página
1. Diseño del estudio y selección de la muestra	125
1.1. Consideraciones éticas	125
1.2. Consentimiento informado	125
1.3. Tipo de estudio	126
1.4. Población muestral. Selección de la muestra	127
1.4.1. Criterios de selección	128
1.4.1.1. Criterios de inclusión	128
1.4.1.2. Criterios de exclusión	128
2. Protocolo exploratorio	129
2.1. Historia clínica general y oftalmológica	129
2.2. Exploración oftalmológica	130
2.3. Encuesta sobre variables demográficas:	
enfermedades asociadas y estilo de vida	130
2.3.1. Ejercicio físico	130
2.3.2. Índice de masa corporal	132
2.3.3. Cardiopatía isquémica crónica	132
2.3.4. Hipertensión arterial	132
2.3.5. Diabetes mellitus	133

ÍNDICE DE CONTENIDOS

MATERIAL Y MÉTODOS

	página
2.3.6. Dislipemia	133
2.3.7. Consumo de alcohol y/o tabaco	133
2.3.8. Desórdenes anímicos: ansiedad, depresión	134
2.3.9. Síndrome de apnea del sueño	135
3. Metodología de las pruebas complementarias	135
3.1. Pruebas complementarias clínicas	135
3.1.1. Perimetría automatizada convencional	135
3.1.2. Paquimetría	136
3.1.3. Tonometría de aplanación	137
3.1.4. Valoración clínica morfológica de la papila óptica	137
3.2. Pruebas analíticas	138
3.2.1. Técnica de extracción y almacenaje	138
3.2.2. Metodología de las prueba analíticas	
bioquímicas en humor acuoso	139
3.2.2.1. Determinación de actividad oxidante	140
3.2.2.1.a) técnica	140
3.2.2.2. Determinación de actividad antioxidante	143
3.2.2.2.b) técnica	143
4. Análisis de los datos y metodología estadística	146

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESULTADOS

	página
1. Características de la muestra	151
2. Comparación de medias entre grupos	156
2.1. Variable agudeza visual	157
2.2. Variable presión intraocular	158
2.3. Variable cociente excavación/papila	160
2.4. Variable ácido malonildialdehído (mda)	161
2.5. Variable actividad antioxidante total (aoxt)	162
2.6. Variable índice de masa corporal (IMC)	163
3. Distribuciones de frecuencias de factores de riesgo endógeno y exógeno	165
3.1. Variable hipertensión arterial (HTA)	165
3.2. Variable dislipemia (DL)	166
3.3. Variable diabetes mellitus (DM)	168
3.4. Variable obesidad	169
3.5. Variable cardiopatía	170
3.6. Variable consumo de alcohol	171
3.7. Variable tabaquismo	173
3.8. Variable actividad física	175
3.9. Variable ansiedad	176
3.10. Variable depresión	178

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESULTADOS

	página
4. Análisis de correlaciones de las variables continuas	180
4.1. Análisis de las correlaciones en el total de la muestra	180
4.2. Análisis de las correlaciones en el grupo Glaucoma	185
4.3. Análisis de las correlaciones en el grupo comparativo catarata	189
4.4. Análisis multivariante de regresión logística	191
5. Presentación: síntesis de resultados	198

DISCUSIÓN

	página
1. Generalidades sobre el Glaucoma y el estrés oxidativo.	
Comentarios sobre el diseño del estudio	203
2. Características de la muestra	212
3. Estadística descriptiva básica	218
4. Factores de riesgo endógenos y exógenos	223
5. Análisis de correlaciones de las variables continuas	231
6. Consideraciones finales y objetivos futuros de la investigación en Glaucoma	232

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CONCLUSIONES

	página
Conclusiones	239

BIBLIOGRAFÍA

	página
Bibliografía	243

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS

	página
Tabla 1. Estadiaje del Glaucoma según Hodapp-Anderson-Parrish	81
Tabla 2. Versión Reducida en Español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM)	131
Tabla 3. Preparación de los patrones para determinación de MDA	140
Tabla 4. Reactivos incluidos en el kit TOTAL ANTIOXIDANT STATUS	145
Tabla 5. Distribuciones de frecuencia de la variable HTA en ambos grupos	166
Tabla 6. Distribuciones de frecuencia de la variable DI en ambos grupos	167
Tabla 7. Distribuciones de frecuencia de la variable DM en ambos grupos	169
Tabla 8. Distribuciones de frecuencia de la variable Ob en ambos grupos	169
Tabla 9. Distribuciones de frecuencia de la variable C en ambos grupos	171
Tabla 10. Distribuciones de frecuencia de la variable AL en ambos grupos	172
Tabla 11. Distribuciones de frecuencia de la variable Tab en ambos grupos	174
Tabla 12. Distribuciones de frecuencia de la variable AF en ambos grupos	176
Tabla 13. Distribuciones de frecuencia de la variable An en ambos grupos	177
Tabla 14. Distribuciones de frecuencia de la variable Dp en ambos grupos	179
Tabla 15. Correlaciones bivariadas analizadas muestra total	185
Tabla 16. Correlaciones bivariadas analizadas muestra Glaucoma	188
Tabla 17. Correlaciones bivariadas analizadas muestra control	190
Tabla 18. Análisis de varianza (ANOVA) de modelo predictor de la regresión	193
Tabla 19. Coeficientes estimados para variables predictoras del modelo	194
Tabla 20. Variables que no se comportaron como predictores en el modelo	195

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Fig. 1. Ilustración. Tomado de Weinreb et al.	75
Fig. 2. Esquema de la reacción entre el MDA y el TBA.	142
Fig. 3. Fluorímetro Fluoroscán Ascent FL usado en la determinación del MDA	142
Fig. 4. Fotografía del lector de placas Dynatech MR7000 utilizado en la determinación del Estado Antioxidante Total	144
Fig. 5. Reacciones bioquímicas que tienen lugar en la determinación del Estado antioxidante total	144
Fig. 6. Diagrama de sectores. Distribución por sexo de ambos grupos	151
Fig. 7. Diagrama de barras. Distribución por grupos de edad	152
Fig. 8. Diagrama de sectores. Distribución de estadíos de severidad grupo Glaucoma	154
Fig. 9. Diagrama de cajas. Distribución de los años de evolución de la enfermedad	155
Fig. 10. Diagrama de sectores. Distribución de cirugías. Grupo Glaucoma	156
Fig. 11. Curva ROC de agudeza visual	158
Fig. 12. Curva ROC de Presión intraocular	159
Fig. 13. Curva ROC de cociente excavación/papila	161

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Fig. 14. Curva ROC de Malonildialdehído	162
Fig. 15. Curva ROC de Actividad Antioxidante Total	163
Fig. 16. Curva ROC de Índice de Masa Corporal	164
Fig. 17. Diagrama de barras. Hipertensión arterial en ambos grupos	166
Fig. 18. Diagrama de barras. Distribución DL en ambos grupos	167
Fig. 19. Diagrama de barras. Distribución DM en ambos grupos	168
Fig. 20. Diagrama de barras. Distribución Obesidad en ambos grupos	170
Fig. 21. Diagrama de barras. Distribución Cardiopatía en ambos grupos	171
Fig. 22. Diagrama de barras. Distribución Alcohol en ambos grupos	173
Fig. 23. Diagrama de barras. Distribución Tabaquismo en ambos grupos	174
Fig. 24. Diagrama de barras. Distribución Actividad física en ambos grupos	176
Fig. 25. Diagrama de barras. Distribución Ansiedad en ambos grupos	178
Fig. 26. Diagrama de barras. Distribución Depresión en ambos grupos	179
Fig. 27. Relación entre los valores de MDA (en ordenadas) y la PIO (en abscisas)	181
Fig. 28. Relación entre los valores de MDA (en ordenadas) y el CDR (en abscisas)	182
Fig. 29. Relación entre los valores de AOXT (en ordenadas) y la PIO (en abscisas)	183

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS

	página
Fig. 30. Relación entre los valores de AOXT (en ordenadas) y el CDR (en abscisas)	184
Fig. 31. Relación entre los valores de CDR (en ordenadas) y el IMC (en abscisas)	186
Fig. 32. Gráfico P-P normal de regresión de residuos tipificados	197

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El término Glaucoma designa un grupo de enfermedades que tienen en común la presencia de una neuropatía óptica típica, crónica y progresiva, que se asocia a pérdida visual. Las características de la neuropatía consisten en excavación de los elementos nerviosos y de los tejidos conectivos de la papila óptica, con un patrón de lesión estereotipado, que induce un deterioro progresivo y característico en el campo visual ⁽¹⁾.

Enfermedad conocida y descrita por primera vez en los Aforismos de Hipócrates, el Glaucoma, del griego glaukos, “color verde claro” ⁽²⁾ es inicialmente definido durante la Edad Moderna, aunque no será hasta 1854 cuando Eduard Jaeger, oftalmólogo austríaco, describa las características oftalmoscópicas del nervio óptico, confirmadas estas observaciones por Albrecht von Graefe, quien define el concepto de “amaurosis con presencia de excavación del nervio óptico” ⁽³⁾. Introducida la gonioscopia por Trantas en 1907, será Barkan en la década de los 30, mediante la gonioscopia, quien diferencie el glaucoma por cierre angular de los glaucomas de ángulo abierto.

No será hasta mediados de siglo cuando se introduzcan y perfeccionen las técnicas perimétricas para el estudio del campo visual.

El final del siglo XX supone una revolución en la terapéutica médica del glaucoma, con el desarrollo de nuevos fármacos, siendo estos primeros años del nuevo milenio testigos de una fulgurante evolución

INTRODUCCION

multidisciplinar tanto en el diagnóstico morfológico, funcional, terapéutico médico y quirúrgico, sin olvidar el incipiente y vasto campo de estudio genético, que señala un nuevo horizonte de progreso en la comprensión y tratamiento de esta importante enfermedad ⁽⁴⁾.

2. DEFINICIÓN DE GLAUCOMA

Si algo sabemos acerca del Glaucoma, es que no se trata de un proceso único, de tal modo que una definición operativa del mismo haría referencia a “un grupo de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica característica, producida por la pérdida adquirida de fibras nerviosas y, consecuentemente, con pérdida de campo visual asociada y que se produce fundamentalmente por un nivel de presión intraocular (PIO) demasiado elevado para ese ojo en cuestión” ⁽⁵⁾. Aunque el aumento de presión intraocular es uno de los principales factores de riesgo, su presencia o ausencia no influye en la definición de la enfermedad. A medida que ésta se desarrolla, se va produciendo una excavación de la papila y un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, con el consiguiente deterioro en la función visual del paciente.

En la mayoría de las personas, los cambios en el nervio óptico y el campo visual vistos en el glaucoma dependen tanto del nivel de PIO como de la vulnerabilidad de los axones frente al mismo. Sabemos que la PIO debe ser considerada hoy en día como el factor de riesgo independiente

fundamental, aunque la cifra de PIO que puede producir daño glaucomatoso es muy variable y puede estar dentro del rango normal de la población general, entre 10 y 22 mmHg o por encima de éste. Por otro lado, disponemos de suficiente evidencia para afirmar que otros factores biológicos pueden predisponer a la injuria de los axones del nervio óptico independientemente del nivel de PIO, ejerciendo un papel fisiopatológico en la progresión del daño del nervio óptico a pesar del descenso terapéutico de la PIO ⁽⁶⁾.

3. CLASIFICACIÓN

Los glaucomas se pueden clasificar en función de sus características anatómicas, gonioscópicas, bioquímicas, moleculares y genéticas, teniendo cada una de ellas una utilidad específica ⁽⁵⁾. Por definición, los glaucomas primarios no se asocian a ninguna condición etiológica definida. En los glaucomas secundarios, podemos hallar una causa que trastorna el drenaje del humor acuoso. En el presente texto seguiremos la clasificación expuesta en las Guías de la Sociedad Europea de Glaucoma, basada en criterios etiopatogénicos ⁽⁷⁾. Dado el objeto de nuestro estudio, expondremos únicamente la clasificación de los Glaucomas Primarios de Angulo Abierto.

3.1. GLAUCOMAS PRIMARIOS DE ÁNGULO ABIERTO

El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) es la forma más frecuente de glaucoma en occidente, prevalencia estimada del 1-2% ⁽⁸⁾. Neuropatía bilateral, pudiendo ser asimétrica, crónica y progresiva, con cambios en la cabeza del nervio óptico tendentes a una atrofia característica y un deterioro asimétrico característico del campo visual, en ausencia de otras anomalías. El ángulo permanece abierto e inalterado.

3.1.1. GLAUCOMA PRIMARIO JUVENIL

Etiología desconocida, aunque se han identificado genes asociados en su desarrollo en el cromosoma 1 (1q21-q31) ⁽⁹⁾ y MYOC ⁽¹⁰⁾.

3.1.2. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO CON PIO ALTA

Etiología desconocida. Inicio a partir de los 35 años de edad. Hay PIO elevada sin presentar sintomatología; Se produce una lesión en la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas, con cambios en el campo visual de manera característica, siendo la gonioscopia la de un ángulo abierto sin otros hallazgos. Actualmente se asume que la deformación de la lámina cribosa en presencia de niveles de PIO no tolerables para un ojo individual contribuye al daño neural. El riesgo relativo para desarrollar glaucoma aumenta conforme aumenta el nivel de PIO, aunque no hay evidencia de un nivel concreto de PIO desencadenante. De forma

arbitraria, el glaucoma crónico de ángulo abierto se subdivide en glaucoma de Presión Alta y Presión Normal para reflejar el fenómeno de las neuropatías ópticas glaucomatosas en presencia de niveles de presión intraocular estadísticamente “normales”, en las que otros factores pueden jugar un papel más relevante que la PIO en su desarrollo. Es por ello que podrían representar ambas un mismo espectro de neuropatías ópticas con diferente vulnerabilidad frente a la PIO.

3.1.3. GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO CON PIO NORMAL

También denominado glaucoma normotensional (GNT). Etiología desconocida. Se ha encontrado una mutación en el gen de la Optineurina en familias con GNT. Inicio frecuente a partir de los 35 años de edad. PIO normal (curva diurna). Daño glaucomatoso típico de nervio óptico. Presencia característica de hemorragias papilares. Típicamente observables escotomas paracentrales en el estudio campimétrico. La PIO está relacionada con esta enfermedad: el “Collaborative Normal Tension Glaucoma Study” ⁽¹¹⁾ reflejó que una reducción de la PIO mayor del 30% reducía la progresión de pérdida del campo visual del 35% al 12%, aunque se sospecha la existencia de otros factores involucrados aparte de la presión, ya que ciertos pacientes progresaron a pesar del férreo control tensional y otros no lo hicieron aún sin reducir la PIO. El espesor

INTRODUCCION

corneal central puede tener asimismo cierta relación con esta forma de glaucoma. Diversos estudios dan un promedio de espesor corneal central en pacientes con glaucoma normotensional de 510 a 520 micras, frente a 530-545 micras en pacientes no afectados ⁽¹²⁾. También se ha relacionado con su desarrollo la presencia de fenómenos vasospásticos (migraña, Raynaud).

3.1.4. SOSPECHA DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

En este caso, el campo visual y/o papila y/o capa de fibras nerviosas son normales o sospechosas, siendo al menos una de ellas sospechosa.

3.1.5. HIPERTENSIÓN OCULAR

Condición en la que la PIO es superior a 21 mmHg sin tratamiento, campo visual normal, papila y capa de fibras nerviosas normales, y gonioscópicamente el ángulo es abierto y no ocluíble. No hallamos otros factores de riesgo ni antecedentes patológicos. Genéricamente, podemos destacar ⁽¹³⁾ que hasta un 90% de hipertensos oculares no desarrollaron glaucoma en estudios a 5 años.

4. EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS ECONÓMICOS DEL GLAUCOMA

4.1.INTRODUCCIÓN

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en los países occidentales, tras la catarata ⁽¹⁴⁾, siendo por tanto la primera causa de ceguera irreversible en el mundo desarrollado. Se estima un número de afectados en el mundo de 66,8 millones de personas, de los cuales 6,7 millones presentan ceguera bilateral. En EEUU se estima que un 12% de las cegueras legales que se diagnostican anualmente lo son por glaucoma ⁽¹⁵⁾ y, teniendo en cuenta el rápido envejecimiento de la población, se calcula que en ese país el número de pacientes con GPAA se incrementará un 50% hasta 3,36 millones en 2020. Estos datos, en su conjunto, pueden no ser más que pálidas estimaciones de la magnitud del problema, ya que se requiere de pérdida de campo visual para hablar de glaucoma, y sabemos que muchas personas presentan glaucoma sin constatar pérdida campimétrica. Estudios patrocinados por la Organización Mundial de la salud a finales del siglo XX obtuvieron los siguientes resultados: el número total de personas con PIO alta (>21mmHg) sería de 104,5 millones, con una incidencia de nuevos casos identificados de GPAA estimada en 2,4 millones al año, cifrando la prevalencia de ceguera asociada a todos los tipos de glaucoma en 8 millones de personas, siendo la mitad de ellas causadas por GPAA; según la OMS, el glaucoma sería la

INTRODUCCION

tercera causa de ceguera, por detrás de cataratas y oncocercosis, caracterizándola como “ceguera evitable”, ya que dispone de un tratamiento específico ⁽⁶⁾.

4.2. PREVALENCIA

Los estudios acerca de la prevalencia del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto ⁽¹⁶⁾ apuntan unos valores de 1% al 2% en la raza caucásica, aunque la prevalencia estimada varía ampliamente en las muestras poblacionales. El estudio de Rotterdam ⁽¹⁷⁾ muestra valores de 0,8%, mientras que el de Islas Barbados la sitúa en el 7% en mayores de 40 años. De los estudios españoles, destaca el de Antón en una población de Segovia ⁽⁸⁾, reportando una prevalencia del 2,1%, magnitud que aumenta con la edad, hecho éste universalmente descrito; la contundencia del dato es tal que a los 70 años es de 3 a 8 veces más frecuente que a los 40 años. Asimismo, la frecuencia de presentación varía sensiblemente en función del grupo étnico; la prevalencia en la población negra es 3 a 4 veces mayor que en la blanca, con un riesgo de ceguera cuádruple, aumentando asimismo estos valores con la edad ⁽¹⁸⁾.

4.3. INCIDENCIA

Hay pocas mediciones directas de la incidencia de glaucoma en estudios poblacionales; el Estudio de las Islas Barbados demostró una incidencia

de 2,2% en mayores e 40 años en una población afrocaribeña. El Visual Impairment Project (Australia) reveló una incidencia menor (1,1% para GPAA confirmado y probable). El Rotterdam Study concluyó con un valor de 1,8% de riesgo a los 5 años de GPAA confirmado y probable, aumentando la incidencia significativamente con la edad ⁽¹⁷⁾; por su parte, los valores en población latina de Los Angeles Latino Eye Study ⁽¹⁹⁾ reportaron cifras de incidencia de hipertensión ocular de 3,5% y de GPAA del 2,3%, siendo éstos valores mayores que en blancos no hispanos, pero menores que en afrocaribeños.

4.4. ASPECTOS ECONÓMICOS DEL GLAUCOMA. ESTRATEGIAS DE SCREENING

El glaucoma representa un porcentaje elevado de las consultas oftalmológicas, siendo su tratamiento en general, costoso y, a pesar de las abrumadoras evidencias, el impacto del glaucoma en términos económicos y de salud pública no ha sido aún adecuadamente estimado. Actualmente disponemos relativamente de escasa información acerca de la carga emocional que supone una enfermedad crónica con riesgo de ceguera, los efectos debilitantes de los tratamientos y la pérdida cualitativa y de calidad de vida asociada a la reducción de los campos visuales. Asimismo, no disponemos de información rotunda que nos permita estimar en toda su magnitud los costes socioeconómicos

INTRODUCCION

asociados a la detección, tratamiento y rehabilitación de esta dolencia. Un estudio multicéntrico europeo llevado a cabo en 2005, estima el coste de un paciente glaucomatoso en 16000 euros. Un reciente estudio de estimación demográfica en EEUU ⁽²⁰⁾ aborda la magnitud del problema y su cambio en las próximas décadas: en 2050 la estimación en aquel país prevé una población afecta de GPAA de 7,32 millones de personas, en concreto, un 3,2% en rango etario de 70 a 79 años, un 50% de mujeres, un 50% de hispanos, apuntando a estos grupos humanos como el objetivo sobre los que se deberá tener un especial seguimiento (diagnóstico precoz, despistaje), los de mujeres blancas no hispanas e hispanos varones. No podemos obviar que todo ello ocurre desde el prisma de un paciente que a menudo no es consciente del padecimiento que sufre incluso cuando puede presentar algún grado de deterioro en su función visual, ya que la agudeza visual puede, en no pocos casos, perdurar razonablemente hasta estadios avanzados de la enfermedad. El diagnóstico precoz del glaucoma se presenta pues, como una necesidad médica y una exigencia social. Sin embargo, es un hecho en cuestión el desarrollo de programas poblacionales de screening. Según la OMS ⁽²¹⁾, los criterios que deben justificar un programa de screening son:

- Problema de salud relevante
- Diagnosticable precozmente, previo a la aparición de síntomas
- Metodología de screening fiable y segura

- A un coste aceptable

El glaucoma cumple estos criterios. Sin embargo, actualmente no hay un consenso generalizado y universal para desarrollar un programa de screening, principalmente debido a una serie de cuestiones aún no resueltas universalmente ⁽²¹⁾: ¿quién debe ser la población diana?, ¿quién debe realizar el o los tests?, ¿cuáles son los criterios diagnósticos?, ¿qué estrategias diagnósticas deben ser empleadas? Y finalmente, ¿cuál es el costo del fracaso en la detección y la historia natural de la enfermedad continua?.

Sabemos, gracias al Estudio para el Tratamiento de la Hipertensión Ocular que una reducción de un 20% del nivel de PIO acorta la progresión a glaucoma un 4,4% en los pacientes tratados, mientras que los no tratados progresan en un 9,5% ⁽²²⁾. Ante la pregunta sobre si esta evidencia obligaría a tratar a todos los hipertensos oculares, la respuesta probablemente sea negativa, ya que la relación coste-efectividad resultaría injustificable. El mismo estudio reportó otros factores de riesgo (edad avanzada, grosor paquimétrico bajo, pio alta, disco con aumento excavativo) que deben tenerse en cuenta a la hora de planificar futuras estrategias terapéuticas ⁽²³⁾.

5. FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS Y EMERGENTES EN EL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

5.1. INTRODUCCIÓN. TERMINOLOGÍA

Resulta de gran importancia hallar y describir los factores de riesgo involucrados en el inicio y desarrollo del GPAA ya que su conocimiento permitirá desarrollar herramientas de detección precoz y prevención, e identificar aquéllos pacientes con más probabilidad de evolucionar a formas graves de la enfermedad. En el glaucoma, a menudo es difícil diferenciar entre anormalidad muy incipiente y normalidad. La definición de glaucoma incipiente dependerá de la sensibilidad de los métodos empleados para valorar la estructura íntima y la función del nervio óptico.

El glaucoma es una neuropatía degenerativa y adquirida que se define por una pérdida progresiva de axones de las células ganglionares de la retina, dando lugar a un deterioro de la capa de fibras nerviosas y una atrofia excavativa progresiva del disco óptico, que deviene en un determinado patrón de daño funcional involutivo con defectos típicos. La capacidad de diagnosticar aquéllos casos fronterizos dependerá de la capacidad del instrumento diagnóstico y de la variabilidad interindividual.

Entre las hipótesis acerca de la enfermedad glaucomatosa, destaca la de enfermedad neurodegenerativa ocular. En este contexto, se ha comparado al GPAA con otras enfermedades neurodegenerativas de

amplio reconocimiento, principalmente la demencia de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson^(9,24). Diversas líneas de investigación intentan determinar qué papel ejercen en la evolución de la enfermedad los denominados biomarcadores o marcadores moleculares⁽²⁵⁻²⁸⁾ relacionados con daño celular. Por otro lado el estudio genético del glaucoma revela una nueva perspectiva de diagnóstico y futuro abordaje terapéutico que en los próximos años experimentará un desarrollo exponencial.

TERMINOLOGÍA⁽²⁹⁾

FACTORES DE RIESGO: Los factores de riesgo para el GPAA son aquéllos estadísticamente asociados con el desarrollo de GPAA o con la conversión de hipertensión ocular a glaucoma⁽³⁰⁾.

FACTORES PRONÓSTICOS: Los factores pronósticos para el GPAA están estadísticamente asociados con la progresión de un GPAA establecido. Ni los factores de riesgo ni los factores pronósticos establecen causalidad. A menudo, los términos factor de riesgo y factor pronóstico son empleados indistintamente en la literatura.

FACTORES PREDICTIVOS: El término factor predictivo debe ser reservado para aquéllos factores que se asocian con un mayor riesgo de glaucoma y que son parte de la definición de GPAA, tales como los parámetros del disco óptico y los índices del campo visual.

5.2. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE GPAA

5.2.1. HIPERTENSIÓN OCULAR.

La hipertensión ocular es el factor de riesgo conocido e independiente universalmente aceptado como más importante para producir daño glaucomatoso.

Para ciertos autores, el riesgo de padecer glaucoma en pacientes con PIO superiores a 26 mmHg es 13 veces mayor que para aquellos cuya PIO es menor. No obstante, su protagonismo relativo actual debe ser ponderado junto con la información obtenida de otros hallazgos de la exploración, como los valores del espesor corneal central, la desviación estándar de la pérdida campimétrica, o la estructura neural, entre otros ⁽³¹⁾.

La PIO media es de 15,5 mmHg, con una desviación estándar de 2,6 mmHg.⁽³²⁾ De este dato puramente numérico se derivó el concepto de “presión normal” como aquella que no superara en más de dos desviaciones estándar la media poblacional.

Este concepto de “normalidad”-“anormalidad” presenta no obstante, serios problemas. Sabemos que la única PIO considerable “normal” es aquella que en un ojo determinado no induce daño glaucomatoso ⁽³³⁾; la variabilidad interindividual y la vulnerabilidad del nervio óptico del paciente obligan pues a personalizar este valor. No obstante, estudios poblacionales como el Framingham Eye Study indican que la PiO media

es de 16 mmHg siguiendo una distribución no exactamente gaussiana, con una cierta desviación hacia presiones más altas, principalmente en individuos mayores de 40 años. En la franja etaria entre los 20 y 40 años sí podemos admitir una distribución gaussiana de la misma ⁽³⁴⁾. Todos estos hechos deben ser tenidos muy en cuenta, ya que la suposición de la existencia de una PIO fronteriza entre normalidad y anormalidad a la hora de planificar programas de detección sistemática de glaucoma basados únicamente en que la PIO sea mayor de 21 mmHg desestiman hasta la mitad de los casos de glaucoma con lesión de nervio óptico de la población estudiada.

5.2.1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR

1. Edad. Si bien la PIO sigue una distribución gaussiana entre los 20 y 40 años, por encima de esta edad existe una desviación hacia presiones más altas ^(35,36).
2. Herencia. Hay una influencia poligénica multifactorial sobre las cifras de PIO ^(37,38). Sabemos que los parientes de primer grado tienen PIOs más altas ⁽³⁹⁾.
3. Raza. Desconocemos la causa, pero la población negra tiene PIOs más altas que la raza blanca ^(40,41).
4. Variaciones circadianas. En individuos normales la PIO varía 2-6 mmHg durante 24 horas, fenómeno relacionado con cambios

INTRODUCCION

cíclicos en la producción y drenaje del humor acuoso. Las presiones más elevadas se asocian a una mayor fluctuación, siendo una fluctuación diurna superior a 10 mmHg un dato que orienta hacia la posibilidad de glaucoma. Existe variabilidad horaria, pero en general, la mayor elevación se alcanza en horas matutinas. Aunque la fluctuación se ha considerado como factor predictivo independiente para la progresión de enfermedad glaucomatosa ^(42,43), diversas publicaciones han cuestionado este hecho ^(44,45). Medir PIO fuera del horario de consulta podría servir para determinar por qué hay daño del nervio óptico a pesar del aparente correcto control tensional.

5. Factores cardiovasculares. Ciertos estudios asocian presión arterial y PIO. Así, la hipotensión sistémica, sobre todo nocturna, podría reducir la presión de perfusión ocular e inducir en el nervio óptico daño glaucomatoso ^(46,47).
6. Cambios posturales. La PIO es más alta en decúbito que en ortostatismo, por aumento de la presión venosa episcleral. Esta tendencia podría ser importante en ciertas formas patogénicas de glaucoma ^(48,49).
7. Drogas. El consumo de alcohol y cannabis reduce transitoriamente la PIO, no pareciendo haber efectos apreciables con la cafeína.

8. Refracción. Diversos estudios relacionan ^(50,51) miopía, PIO elevada y longitud axial.
9. Ejercicio. El ejercicio aeróbico prolongado reduce la presión intraocular, posiblemente por el aumento de osmolaridad sérica y acidosis metabólica ^(52,53).

5.2.2. EDAD

Entre los factores de riesgo demográfico independientes destaca de manera significativa la edad avanzada. La prevalencia de GPAA en personas mayores de 40 años es 2,1% (95% IC 1,7 a 2,5), y oscila desde 0,3% (95% IC 0,1 a 0,5) a los 40 años, hasta 3,3% (95% IC 2,5 a 4,0) a los 70 años. En el Baltimore Eye Study , la prevalencia de glaucoma entre la población caucásica fue 3,4 veces más alta en los individuos de 70-80 años que en la de los de 40-50 años. No suele considerarse el sexo como factor de riesgo en el GPAA debido a los resultados contradictorios entre diversos estudios poblacionales ⁽¹¹⁾.

5.2.3. RAZA

Parece haber un riesgo fuertemente aumentado en pacientes afrocaribeños y afroamericanos frente a caucásicos ⁽⁵⁴⁾. El riesgo relativo de padecer GPAA en este grupo étnico comparado con pacientes blancos, es 3,80 (95% IC 2,56 a 5,64). En población latina la prevalencia

INTRODUCCION

⁽⁵⁵⁾ e incidencia ⁽¹⁹⁾ es asimismo mayor que en caucásicos, aunque menor que en afrocaribeños.

5.2.4. ANTECEDENTES FAMILIARES: PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Dos estudio sobre diferentes grupos étnicos encuentran que el riesgo de poseer GPAA fue 9,2 y 4 veces más alto respectivamente para individuos con familiares de primer grado confirmados para GPAA comparados con aquéllos que no lo poseían ^(56,57). La historia familiar positiva para glaucoma es pues, un fuerte factor de riesgo, siendo la mayor asociación para hermanos gemelos de pacientes afectados.

5.2.5. DISMINUCIÓN DEL ESPESOR CORNEAL CENTRAL

La disminución del espesor corneal central es un factor de riesgo independiente para GPAA; así lo confirman al menos dos estudios poblacionales ^(58,59). Aunque la variación del grosor corneal central da lugar a un artefacto en la medida de la PIO, los pacientes con córneas más finas tienen mayor riesgo de padecer glaucoma con independencia de la relación con la PIO. Aunque no se ha demostrado concluyentemente, se piensa que las córneas finas pueden ser un marcador biológico de vulnerabilidad biomecánica en la lámina cribosa y esclera peripapilar .

5.2.6. PRESIÓN DE PERFUSIÓN OCULAR

La hipótesis vascular en el glaucoma primario de ángulo abierto sugiere que una anormal perfusión de la cabeza del nervio óptico causaría isquemia e hiponutrición en las células ganglionares retinianas ⁽⁶⁰⁾. Varios estudios epidemiológicos tanto longitudinales como transversales en diversas poblaciones han demostrado que una presión de perfusión ocular baja es un consistente factor de riesgo tanto en la incidencia ⁽⁶¹⁾, prevalencia ^(62,63) y progresión ⁽⁶⁴⁾ del glaucoma. Asimismo, se han desarrollado diversos métodos para medir el flujo sanguíneo ocular, si bien su valor en la práctica clínica está por determinar. No obstante, en la actualidad nuestras limitaciones para comprender esta variable compleja hacen que el rol exacto de la presión de perfusión ocular en el manejo glaucoma permanezcan sin esclarecer ⁽⁶⁵⁾. En consecuencia, los factores de riesgo vasculares deben tenerse en cuenta en el manejo del glaucoma, especialmente cuando la PIO es baja durante las 24 horas con espesor corneal central normal, y los campos visuales muestran un daño severo y progresivo.

5.2.7. MIOPIA

Varios estudios poblacionales identifican la miopía moderada (superior a 3 dioptrías) y alta como factores asociados con incremento de la prevalencia de GPAA ^(59,66). La población latina de California presentó un

INTRODUCCION

riesgo de GPAA incrementado en un 48% por cada incremento de longitud axial de 1 mm⁽⁶⁷⁾.

5.2.8. FACTORES DE RIESGO SEGÚN EL TIPO DE GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO

En general, los estudios poblacionales no diferencian entre subtipos de glaucoma de ángulo abierto. Un reciente estudio revela que en GPAA y Glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) la PIO es el único factor asociado con ambos, en tanto que las enfermedades vasculares sistémicas lo estarían exclusivamente con el GPAA⁽⁵⁹⁾, sugiriendo una diferente patogénesis de ambos tipos de GAA.

5.2.9. FACTORES DE RIESGO EMERGENTES

Han sido reportados otros factores que podrían estar asociados con un incremento de riesgo de padecer GPAA. Actualmente se considera, según la Sociedad Europea de Glaucoma⁽²⁹⁾, que la información publicada acerca de éstos es todavía inconsistente.

5.2.9.1. VARIACIONES CIRCADIANAS DE LA PIO

Diversos autores afirman que las fluctuaciones de la PIO son en sí mismas un factor de riesgo de lesión del nervio óptico^(42,43). La PIO varía a lo largo del día y numerosas condiciones pueden influir en su valor,

incluyendo la frecuente ingesta concomitante de fármacos por los pacientes. Desconocemos hasta qué punto este pico máximo de presión representa un mayor riesgo frente a una elevación mantenida de la misma. Estudios en sujetos sanos demuestran que la PIO es máxima durante el sueño nocturno, pudiendo deberse al menos en parte, por cambios en la posición corporal, de hecho se ha sugerido que la toma de PIO en decúbito semejaría el pico de presión nocturno.

5.2.9.2. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON CONDICIONES SISTÉMICAS

5.2.9.2.1. DIABETES MELLITUS

Existe al menos dos veces más riesgo de padecer GPAA en pacientes con diabetes comparados con aquéllos que no la tienen (riesgo relativo 1,93, CI 1,38 a 2,69).

5.2.9.2.2. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA. PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.

Las evidencias apuntan a una relación probable, si bien los datos no son concluyentes. Sabemos que determinadas enfermedades cardiovasculares asociadas, concretamente la cardiopatía isquémica crónica estable, empeoran la evolución de pacientes con GPAA. Estudios

INTRODUCCION

de impacto de factores de riesgo vascular, tales como el Eigna-Neumarkt Study ⁽⁶⁸⁾, reportan información acerca de una fuerte asociación entre baja presión de perfusión diastólica e incremento progresivo de la frecuencia de glaucoma hipertensivo, estimándolo como un potencial nuevo factor de riesgo para la enfermedad.

5.2.9.2.3. SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Recientemente, se ha reconocido su relación con ciertos procesos oftalmológicos. Éstos incluyen el síndrome del párpado flácido, el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica no arterítica y el papiledema. En concreto, los pacientes con SAOS tienen una alta prevalencia de glaucoma de ángulo abierto de presión normal, especialmente aquéllos en estadios moderados y severos de enfermedad; la severidad de la apnea parece ser inversamente proporcional al espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina ⁽⁶⁹⁾.

5.2.9.2.4. HIPERLIPIDEMIA Y TRATAMIENTO CON ESTATINAS

La definición de dislipemia incluye cualquier alteración en los niveles de lípidos plasmáticos (colesterol, sus fracciones y triglicéridos) ya sea por exceso o por defecto. Se recomienda la búsqueda activa de pacientes con hipercolesterolemia porque es un factor de riesgo cardiovascular mayor; en cambio, la detección de hipertrigliceridemia sólo se recomienda en

determinados casos ⁽⁷⁰⁾. Diversos autores afirman que el uso de estatinas se asocia con una significativa reducción en el riesgo de GPAA en personas con hiperlipidemia. Tal afirmación es sustentada tanto en estudios clínicos observacionales como en investigación básica, aconsejando la implementación de estudios prospectivos para así poder evaluar adecuadamente el rol de las estatinas en la prevención del glaucoma de ángulo abierto precoz ^(71,72).

5.2.9.2.5. GÉNERO FEMENINO: DÉFICIT ESTROGÉNICO

Recientes estudios correlacionan una menarquia tardía con el desarrollo de GPAA . Asimismo, en mujeres norteamericanas de 40 años o mayores sometidas a histerectomía y/o ooforectomía se ha observado una prevalencia aumentada dos veces de glaucoma. Estos hallazgos sugieren la hipótesis de que una pérdida precoz estrogénica puede ser un potencial factor de riesgo para el glaucoma ⁽⁷³⁾ .

5.2.9.2.6. MIGRAÑA. SÍNDROME DE RAYNAUD

La asociación entre migraña y GAA, concretamente el glaucoma de tensión normal ha sido sugerida por varios estudios ^(74,75). El Blue Mountains Eye Study ⁽⁷⁵⁾ sugirió la posibilidad de una asociación entre cefalea migrañosa típica y glaucoma, que podría ser modificada por la

INTRODUCCION

edad. Se propone el vasospasmo que ocurre en la migraña como fenómeno relacionado.

5.2.9.3. ESTILO DE VIDA: HÁBITOS, NUTRICIÓN, ACTIVIDAD FISICA

Hay una serie de factores que pueden tener un papel relevante en la patogenia y fisiopatología del glaucoma y que están insuficientemente documentados. Desde un enfoque de salud integral, la nutrición, el ejercicio físico, incluso los hábitos tóxicos, pueden tener un papel relevante en la especial vulnerabilidad del nervio óptico de estos pacientes. Así se desprende de estudios poblacionales como el Estudio de Fracturas osteoporóticas en Mujeres Mayores, en el que se revelan datos acerca de que el alto consumo de ciertas frutas y vegetales pueden estar asociados con un descenso del riesgo de glaucoma ⁽⁷⁶⁾. Asimismo el consumo de ciertas sustancias, tales como cocaína u otras, son factores predictivos de glaucoma según ciertos autores ⁽⁷⁷⁾.

a) ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se ha mostrado como un hábito de vida que se relaciona con una menor incidencia de morbimortalidad cardiovascular ⁽⁷⁸⁾. Otras investigaciones ⁽⁷⁹⁾ describen el enorme beneficio que pueden proporcionar la actividad y el ejercicio físico, tanto en las personas sanas como en aquellas con alguna enfermedad crónica, como hipertensión,

diabetes mellitus y dislipemias. También se ha asociado con la prevención del cáncer de colon, de mama y de los órganos reproductores femeninos. Además, psicológicamente, la actividad física alivia la ansiedad y la depresión, ayuda a mejorar la propia imagen y la autoestima, y mejora la calidad del sueño y la calidad de vida relacionada con la salud ⁽⁸⁰⁾.

La actividad física comprende cualquier actividad muscular que incremente el gasto energético de forma sustancial ⁽⁸¹⁾. Esto incluye actividades habituales de la vida diaria que implican movimiento corporal, como caminar, ir en bicicleta, subir escaleras, hacer las tareas del hogar y comprar.

El ejercicio es un esfuerzo planificado e intencionado, al menos en parte, para mejorar la forma física y la salud. Puede incluir actividades como andar a paso ligero, bicicleta, aeróbic y quizás algunas aficiones activas como la jardinería y los deportes competitivos ⁽⁸²⁾. Desde un punto de vista cuantitativo, la actividad física se ha definido como «al menos 150 min de actividad física moderada por semana» ⁽⁸³⁾. El sedentarismo se ha definido como la realización de actividad física, tal como caminar a paso rápido, realizar tareas en el jardín o tareas domésticas pesadas, menos de tres veces a la semana ⁽⁸⁴⁾. El sedentarismo ha sido incluido como diagnóstico de enfermería por NANDA–Internacional ⁽⁸⁵⁾. Este diagnóstico se define como un hábito de vida que se caracteriza por una actividad

INTRODUCCION

física baja (menos de 90 min de actividad física moderada semanal) y que puede conllevar un riesgo para la salud ⁽⁸⁶⁾.

La prevalencia del sedentarismo es alta en la Unión Europea, y en España el hábito sedentario afecta a un 40,38% de la población española mayor de 16 años ⁽⁸⁷⁾. Estos patrones de actividad física no se distribuyen de forma homogénea en la población sino que se asocian a la clase social, los estudios realizados o los ingresos económicos ⁽⁸⁸⁾.

Los patrones de actividad se pueden determinar por al menos dos diferentes vías de estimación: a) directa (bioquímica) muy costosa técnica y económicamente, o bien b) indirecta, a través de una entrevista con el paciente, para lo cual se han desarrollado cuestionarios que estiman la actividad física de la persona. Por una parte encontramos un tipo de cuestionarios que podríamos denominar de detección de la actividad física, que identifican la actividad física realizada y cuyo resultado suele ser una clasificación global de los sujetos (activo-inactivo) ⁽⁸⁹⁾. Otro tipo de cuestionarios son los que cuantifican la actividad física identificando la intensidad, la frecuencia, la duración y la cantidad total de actividad física desarrollada, y cuyo resultado suele ser un índice (unidades de ejercicio) o una variable continua en MET/min ⁽⁹⁰⁾. Un MET (equivalente metabólico) se define como la “tasa de gasto energético necesaria para mantenerse sentado en reposo”. Los MET equivalen a 1kcal por kilo de peso corporal y hora, o a 3,5ml de oxígeno por kilo de peso corporal y minuto ⁽⁹¹⁾.

Auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y patrocinado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, el recientemente publicado Estudio Europeo Prospectivo de Investigación acerca del Cáncer y Nutrición (EPIC) ⁽⁹²⁾, el mayor estudio paneuropeo medioambiental, de estilo de vida y asociaciones genéticas de enfermedades crónicas en la edad adulta, ha seguido durante un período medio de más de doce años a una población de más de cuatrocientos mil europeos de ambos sexos pertenecientes a diez países, estudiando entre otros datos el índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y actividad física mediante el empleo de cuestionarios validados de autoinforme ⁽⁹³⁾. El estudio es concluyente: la actividad física reduce todas las causas de mortalidad. Foster et al. por su parte, han estudiado el glaucoma y las enfermedades maculares de la cohorte EPIC de la población inglesa de Norfolk (más de diez mil individuos de ambos sexos durante cinco años), valorando detalles de calidad y estilo de vida (en esta cohorte el cuestionario de actividades físicas empleado fue el denominado EPAQ2 ⁽⁹⁴⁾), junto con medidas analíticas (hemoglobina glicosilada, ascorbato) y moleculares (ADN), con la expectativa de hallar evidencias que refuercen la importancia de la dieta, estilo de vida y exposición medioambiental en las enfermedades oculares ^(95,96). De este trabajo se reporta y demuestra, entre otros hallazgos, la relación entre la realización de actividad física y presión de perfusión ocular ⁽⁹⁷⁾, un

INTRODUCCION

consistente factor de riesgo para el glaucoma. Se estudió una cohorte de 5650 participantes y empleando instrumentos validados de autoencuesta sobre actividad (categorizándola en inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo), determinaciones seriadas de PIO (mediante ORA y tonometría Goldman) y presión arterial sistólica y diastólica. Se concluyó con el hecho de que bajos niveles de actividad física se asocian con bajos valores de presión de perfusión ocular, aconsejando la necesidad de futuras investigaciones para discernir el potencial beneficio de un incremento de la actividad física como método simple y seguro para modificar el riesgo de glaucoma.

b) OBESIDAD Y SOBREPESO

La obesidad ha sido relacionada con glaucoma, catarata, degeneración macular asociada a la edad y retinopatía diabética. Así, se ha descrito un relación entre la reducción del espesor de la capa de fibras nerviosas en varones glaucomatosos con alto índice de masa corporal ⁽⁹⁸⁾.

5.2.9.4. ESTADO EMOCIONAL

Existen pruebas de empeoramiento del glaucoma en pacientes sujetos a determinados estados psicopatológicos, en concreto, ansiedad, depresión y estrés psicofísico. De los estudios psiquiátricos y psicométricos en población enferma de glaucoma en diversos estadíos y pacientes

oftalmológicos no glaucomatosos, los hallazgos más significativos comprendieron ⁽⁹⁹⁾ :

- La comprobación, en la población afecta de glaucoma, de una emotividad difusa que disminuye la capacidad de decisión cuando se confrontan con situaciones difíciles o estresantes (la enfermedad y el tratamiento lo son). Esta dificultad de respuesta es más severa en los pacientes con glaucoma avanzado.

- El 55% de los glaucomatosos presentan dificultades para modular sus pulsiones agresivas, frente al 24% en el grupo control. Por el contrario, las respuestas evasivas o ambiguas en relación con la obediencia terapéutica se encuentran en el 71% de los pacientes con glaucoma avanzado, y sólo el 17% de pacientes con glaucoma leve.

- Los glaucomatosos presentan, fuera de la existencia o ausencia de conflictos psíquicos, un marcado repliegue afectivo, con dificultad para tomar conciencia y/o expresar verbalmente sus propias emociones. Este trazo de personalidad en los glaucomatosos se aproximaría al de las llamadas personalidades alexitímicas, descritas por Nemiah y observadas en ciertas afecciones psicósomáticas como el asma bronquial y la úlcera duodenal.

- En la evaluación psiquiátrica se comprobó además, siguiendo el criterio diagnóstico del DSM-IV, la existencia de trastornos adaptativos de la personalidad, que tienen como característica el desarrollo de síntomas

INTRODUCCION

emocionales o comportamentales en respuesta a un estresante identificable, que en este caso está representado por una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante. En la población glaucomatosa, de acuerdo con esta codificación, se hallaron los siguientes tipos:

1) Con estado de ánimo depresivo: En donde predominó el ánimo depresivo, con baja autoestima, llanto o sentimientos de desesperanza.

2) Con ansiedad: Las manifestaciones predominantes en estos pacientes fueron la preocupación y ansiedad excesivas, desarrollando en algunos casos estados de expectación aprensiva, irritabilidad, temor a la separación de las figuras de mayor vinculación (ansiedad de separación) y trastornos del sueño.

3) Mixto, con ansiedad y estado de ánimo depresivo: coexistencia de manifestaciones de los dos tipos anteriores. Estos trastornos adaptativos en sus distintos tipos se hallaron en el 57% del grupo con glaucoma avanzado, 26% del grupo con glaucoma leve y 19% del grupo control. Se demuestra asimismo que la prevalencia de trastornos de personalidad es más elevada en los pacientes con glaucoma avanzado (42%) que en los otros dos grupos; sin embargo ninguna patología de la personalidad aparece como específica o dominante en estos pacientes y la actitud frente a la propia enfermedad, hallando asociaciones entre labilidad emocional e incumplimiento terapéutico ⁽¹⁰⁰⁾. Las implicaciones en la adherencia terapéutica y las dificultades en recordar información

importante complican la capacidad de seguir las instrucciones del médico. Tales observaciones apuntan a la necesidad de tenerlas en cuenta en futuras investigaciones de cara a manejarlas como factores en la adherencia al tratamiento del glaucoma.

6. HISTORIA EVOLUTIVA DEL GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO

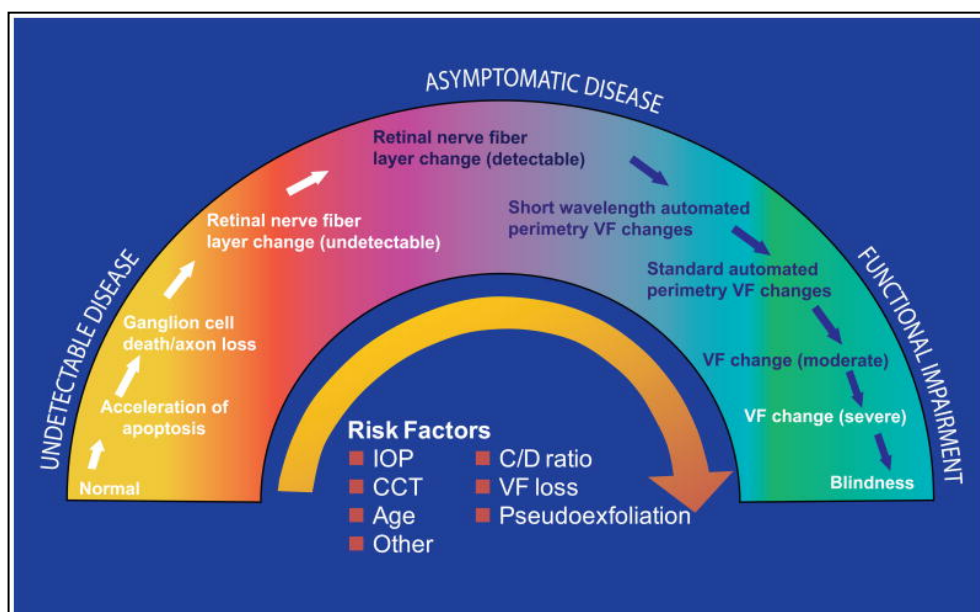


Fig.1. Ilustración. Evolución de HTO/Glaucoma/Atrofia Óptica.

Tomado de Weinreb et al. Am J Ophthalmol 2004, 138 458-467

Podemos, siguiendo el esquema continuo de Weinreb y colaboradores⁽¹⁰¹⁾ esbozar la historia natural de la enfermedad glaucomatosa. El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa del nervio óptico que puede presentarse en diversas etapas a lo largo de un continuo.

INTRODUCCION

Se describen 3 fases en este continuum: Iniciado por la muerte acelerada de células ganglionares de la retina, la pérdida axonal y posterior daño del nervio óptico, y la eventual pérdida de campo visual; clínicamente podemos hablar de enfermedad indetectable, enfermedad asintomática, y deterioro funcional.

Este espectro continuo de eventos genéticos, moleculares, estructurales y funcionales cuya diana celular es la célula ganglionar y su capa de fibras nerviosas se inicia desde un estado de normalidad. Por motivos aún desconocidos, en un estadio actualmente indetectable la enfermedad debuta con un primer acontecimiento celular: la inducción de apoptosis, con muerte progresiva de células ganglionares y reducción axonal; este proceso inicia cambios en la capa de fibras nerviosas de la retina, en un principio indetectables. En el momento en que la evolución del proceso y nuestra precisión diagnóstica lo permite, la detección incipiente de estos primeros cambios estructurales orienta hacia una fase de enfermedad asintomática. Cuando la función visual se ve afectada por el proceso, asistimos al estadio de enfermedad sintomática, con cambios progresivos tanto en la función visual como en el nervio óptico, cambios que pueden presentar un espectro de gravedad variable, pero que en último término, pueden conducir a la ceguera.

Vemos pues, que el mecanismo íntimo y primario por el cual se inicia el proceso glaucomatoso es la muerte de neuronas ganglionares que,

morfológicamente se define como apoptosis. Podemos definir la apoptosis como un mecanismo autoprogramado de autodestrucción celular donde observamos una disminución el tamaño celular, condensación de la cromatina nuclear y otros diversos cambios involutivos, eventos desencadenados por una activación genética que de hecho, puede ocurrir de manera fisiológica ⁽⁵⁾ durante el desarrollo del sistema nervioso central. A la vista de este proceso, en nuestro razonamiento clínico se debe incluir la importancia de la gestión a largo plazo y los cuidados de seguimiento, que se hacen evidentes cuando se considera la relación entre el daño estructural y la pérdida funcional.

"El objetivo genérico del tratamiento del glaucoma radica pues en detener, demorar o limitar la progresión hacia la discapacidad visual significativa del paciente glaucomatoso."

7. ESTADÍOS DE SEVERIDAD DEL GLAUCOMA

El sistema de estadiaje del glaucoma (GSS en sus siglas en inglés) ⁽¹⁰²⁾ ha sido concebido como una vía de medición de la progresión de la enfermedad en los pacientes afectos. Deben ser claramente definidos los estadios de la enfermedad, si es posible detectar enfermedad progresiva y poder calibrar la efectividad de los tratamientos en cada estadio; debería pues, ser un sistema que provea de una categorización precisa sin ambigüedades, fácil de emplear y de resultados consistentes.

INTRODUCCION

En la literatura revisada los GSSs examinados incluyen el sistema de estadiaje usado en el Estudio de Intervención en Glaucoma Avanzado (AGIS), el del Estudio para el Tratamiento del Glaucoma Inicial (CIGTS), la Escala Binocular Esterman y el Sistema Bascom Palmer, con sus modificaciones; desarrollaremos brevemente sus líneas generales.

AGIS: AGIS emplea la desviación total impresa en el mapa umbral 24-2 del analizador Humphrey para clasificar el campo visual del paciente; este estudio puntúa tres sectores de campo: áreas nasal, superior e inferior. Para calificarla de anormal, una depresión debe tener mayor magnitud en el campo superior que en el inferior, y debe ser más profunda en perifería que en el centro. Una puntuación de cero indica ausencia de pérdida visual, mientras que veinte definen la puntuación máxima. Un estadio de pérdida visual fue definido arbitrariamente como un incremento de puntuación de cuatro.

CIGTS: El sistema de estadiaje de CIGTS emplea una metodología similar a la utilizada en AGIS; un paciente se considera que sufre progresión cuando su puntuación se incrementa en tres o más.

ESCALA BINOCULAR ESTERMAN: Basada en el empleo del test de campo visual del analizador de campo binocular (CooperVision Diagnostics Dicon AP200 perimeter). La Asociación Médica Americana aceptó este sistema en 1984 como estándar de cuantificación de

capacidades visuales. Los pacientes con pérdida glaucomatosa avanzada además respondían a un cuestionario con 15 ítems de calidad de vida.

BASCOM PALMER (HODAPP-ANDERSON-PARRISH). El GSS de Bascom Palmer supone el fundamento de un nuevo GSS. Parecido a los sistemas de CIGTS y AGIS, este sistema permite estadiar en base al HVF test, hecho que le confiere una aplicación sencilla a múltiples pruebas retrospectivas. Este sistema asigna pacientes glaucomatosos a diferentes estadios de progresión de enfermedad en base a la combinación de la puntuación del defecto medio (MD) y uno de los siguientes: 1) puntuación de probabilidad de desviación patrón (indicando desviación de un campo visual normalizado), 2) gráfico de decibeles (estadios 2 a 4) o, para el estadio 1, cada desviación patrón estándar corregida/desviación patrón estándar (CPSD/PSD) o resultados de test de hemicampo de glaucoma. Como crítica al procedimiento, este GSS podría no representar el rango completo de estadios de progresión del glaucoma, específicamente el de pacientes con precoces y mínimos defectos, o aquéllos con ceguera en estadios terminales.

Posteriormente, este sistema ha sido modificado y enriquecido a través de un panel de expertos, ya que de los GSS existentes se considera al de Bascom Palmer el más adecuado, pues permite una asignación estructurada en estadios de severidad basado en parámetros Humphrey del campo visual de una manera relativamente simple. Se considera por

INTRODUCCION

tanto apropiada la clasificación GSS del Bascom Palmer (Hodapp-Anderson-Parrish) para estadiaje retrospectivo en base a los campos visuales, incluyendo el rango completo de progresión, desde pre-campimétrico a ceguera absoluta. Los tests de agudeza visual fueron añadidos para determinar categorización en estadíos finales. El GSS final se compone de 6 estadíos (en base al Humphrey visual field). El GSS fue validado en 30 estudios de otros tantos pacientes en la Universidad de Duke (North Carolina), siendo estadiados los pacientes en base a la peor puntuación de campo visual; el instrumento demostró capacidad para clasificar todos los pacientes con glaucoma desde la hipertensión ocular hasta la ceguera. Se definen pues, los siguientes estadíos: estadio 0 (campo visual normal), estadio I (precoz), estadio II (moderado), estadio III (avanzado), estadio IV (severo), y estadio V (estadío final). Los criterios de estadiaje se basan principalmente en el HVF, con MD como principal medida. Hay asimismo tres subdominios para ajustes, dependiendo de la relación CPSD/PSD y resultados de tests de hemicampo para estadíos 0 y I, el valor numérico para estadíos II a IV y el valor de desviación patrón para estadíos I a IV. El estadio V se clasifica en base a la pobre agudeza visual e incapacidad para la realización del test de campo visual, resultado de la severa pérdida de campo. Logra “estadiar” el glaucoma al 100%. Además esta clasificación permite asignar tratamientos en razón

de coste-efectividad y demuestra un aumento exponencial del coste con la progresión del glaucoma.

<p>PERDIDA GLAUCOMATOSA LEVE</p> <ul style="list-style-type: none">a) DM < -6dBb) Menos de 18 puntos deprimidos por debajo del nivel de probabilidad del 5% y menos del 10 puntos por debajo del nivel de p< 1%c) No hay puntos en los 5 grados centrales con una sensibilidad inferior a 15 dB <p>PERDIDA GLAUCOMATOSA MODERADA</p> <ul style="list-style-type: none">a) DM < -12dBb) Menos de 37 puntos deprimidos por debajo del nivel de probabilidad del 5% y menos de 20 puntos por debajo del nivel de p< 1%c) No hay déficit absoluto (0dB) en los 5 grados centralesd) Sólo un hemisferio con sensibilidad < 15dB en los 5 grados centrales <p>PERDIDA GLAUCOMATOSA AVANZADA</p> <ul style="list-style-type: none">a) DM > -12dBb) Más de 37 puntos deprimidos por debajo del nivel de probabilidad del 5% o más de 20 puntos por debajo del nivel de p< 1%c) Déficit absoluto (0dB) en los 5 grados centralesd) Sensibilidad < 15dB en los 5 grados centrales en ambos hemisferios

Tabla 1. Estadaje del Glaucoma según HODAPP-ANDERSON-PARRISH

8. GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DEL GLAUCOMA

8.1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una enfermedad multifactorial, donde se imbrican factores genéticos y ambientales. Sabemos que la herencia del glaucoma es

INTRODUCCION

poligénica, no mendeliana, hecho éste que dificulta notablemente su comprensión. No obstante, existe el consenso de que una aproximación al conocimiento de los mecanismos genéticos implicados en la enfermedad constituirá en un futuro probablemente la clave en la prevención y quizá el tratamiento del glaucoma.

8.2. GENES Y GLAUCOMA

8.2.1. Gen MYOC/TIGR

Identificado por Stone et al ⁽¹⁰⁾. El gen MYOC codifica una glicoproteína extracelular denominada miocilina. Dicha proteína se expresa en diversos tejidos oculares, tales como la malla trabecular, el cuerpo ciliar, la retina y la cabeza del nervio óptico. Las mutaciones del gen MYOC están asociadas al glaucoma juvenil. El gen MYOC se altera aproximadamente en el 4% de los casos de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto ⁽¹⁰³⁾.

8.2.2. Gen OPTN

Dicho gen se localiza en el cromosoma 10p14. Codifica la síntesis de una proteína de 66 kilodaltons denominada optineurina. Desconocemos su función íntima, pero se la ha implicado como neuroprotector ⁽¹⁰⁴⁾ interactuando con otras moléculas, tales como el factor alfa de necrosis tumoral, huntingtina, Tab8 proteína asociada a la Ras y factor de

transcripción IIIA. La optineurina se expresa en malla trabecular, epitelio ciliar no pigmentado, retina y cerebro. Las alteraciones en la secuencia de optineurina han sido halladas en el 16,7% de las familias con GPAA hereditario de comienzo adulto, en su forma autosómica dominante, incluyendo individuos con presión intraocular normal.

8.2.3. GEN WDR36

Este gen codifica una serie de proteínas expresadas en cristalino, iris, esclerótica, músculos ciliares, cuerpo ciliar, malla trabecular, retina y nervio óptico. Las mutaciones de WDR36 y sus diferentes expresiones oculares son consistentes con su papel etiológico en glaucoma de presión alta y de presión normal ⁽¹⁰⁵⁾.

8.2.4. GEN CYP1B1

El gen CYP1B1 codifica un miembro de la subfamilia I de la superfamilia de proteínas del citocromo P450. Se le relaciona con 20-80% de los casos de glaucoma congénito primario ⁽¹⁰⁶⁾.

8.2.5. OTROS GENES

Diversos estudios han descrito el papel relevante en la enfermedad de otros genes. Así, los polimorfismos genéticos en apolipoproteína E (ApoE) se han asociado a la neuropatía glaucomatosa ⁽¹⁰⁷⁾, en concreto,

INTRODUCCION

a un mayor daño de nervio óptico y campo visual en pacientes glaucomatosos. Este estudio también indica que el polimorfismo del gen MYOC (MT1) se asocia a un aumento de la PIO, hecho que puede estar en relación con la limitada efectividad de los tratamientos para reducir la PIO en ciertos pacientes con GPAA. Recientemente se han descrito variantes heterocigóticas no sinónimas de la GTPasa reguladora de retinitis pigmentosa interactuante proteína 1 (RPGR1P1) gen, que pueden causar o incrementar la susceptibilidad a padecer diversas formas de glaucoma ⁽¹⁰⁸⁾.

8.3. EPIGENÉTICA

La epigenética estudia aquéllos cambios heredables (tanto fenotípicos como en la expresión génica) causados por procesos diferentes a las variaciones de la secuencia de ADN, en otras palabras, la información epigenética modularía la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN. Los mecanismos descritos hasta el momento para producir estos efectos son:

- Metilación de ADN
- Impronta genómica
- Modificación de histonas (acetilación, fosforilación, metilación)

Así, la epigenética hace referencia a los mecanismos que utiliza el organismo para traducir la información genética de una generación. Estos

hechos podrían explicar ciertas variaciones en los signos y síntomas clínicos observados y también en las tasa de progresión de los pacientes con GPAA ⁽¹⁰⁹⁾.

Tales hallazgos sugieren que cambios en la nutrición y los hábitos de vida pueden incidir en la evolución, en este caso, de la enfermedad glaucomatosa, sugiriendo el desarrollo de técnicas para identificar a pacientes en situación de riesgo debido a su íntimo perfil nutricional y genético ⁽¹¹⁰⁾.

8.4. GENÓMICA NUTRICIONAL

La Genómica nutricional aparece así como una disciplina novedosa, que pretende proporcionar un conocimiento molecular sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual. El estudio de las interacciones entre el genoma y nutrientes presenta dos vías de estudio principales:

Nutrigenética: estudia el efecto de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes.

Nutrigenómica: estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión génica y por tanto, en la salud-enfermedad.

INTRODUCCION

Una consecuencia derivada de estos conceptos es la posibilidad de desarrollar tests o pruebas nutrigenéticas que permitan identificar alimentos que se adapten o no al perfil nutrigenético personalizado, pudiendo definir consejos alimenticios personalizados y elaborar estrategias de prevención de la enfermedad ⁽¹¹¹⁾.

8.5. APOPTOSIS Y GLAUCOMA

En 1996, Levin y Louhab describen el fenómeno celular de la apoptosis en las células ganglionares de la retina de un varón de 70 años afecto de neuropatía óptica isquémica anterior. Desde entonces, un gran número de estudios clínicos y experimentales concluyen que la muerte de las células ganglionares de la retina y la desaparición de sus axones representan la vía final de la pérdida visual en paciente con glaucoma ⁽¹¹²⁻¹¹⁶⁾, y que el mecanismo patogénico implicado es la apoptosis ⁽¹¹⁷⁻¹²⁰⁾. Es importante reseñar que, si bien hay numerosas evidencias que muestran la apoptosis como mecanismo principal y temprano de la muerte de células ganglionares en el glaucoma ⁽¹¹⁹⁾, la necrosis es también un mecanismo que contribuye en la fase tardía de la progresión del mismo ⁽¹²¹⁾.

9. BIOMARCADORES. BIOMARCADORES MOLECULARES EN GLAUCOMA

9.1. ¿CÓMO SE DEFINE UN BIOMARCADOR EN MEDICINA? CONOCIMIENTO ACERCA DE LOS BIOMARCADORES EN SALUD HUMANA Y EN GLAUCOMA

Podemos definir un marcador biológico, desde un punto de vista biomédico, como aquella molécula identificable en tejidos y fluidos corporales mediante técnicas de laboratorio, y que según sus características, función y disponibilidad, facilitan el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades ⁽¹²²⁾. Se han descrito marcadores ligados a procesos de inflamación, isquemia-reperfusión, cáncer y neurodegeneración, entre otros ⁽¹²³⁾.

El incremento de la sensibilidad y precisión de las técnicas genómicas, proteómicas y metabolómicas ha permitido la identificación de moléculas que pueden servir potencialmente como marcadores ⁽¹²⁴⁾, incluyendo:

- Marcadores de detección precoz de enfermedad
- Marcadores predictores de severidad de la enfermedad
- Marcadores predictores de la velocidad de progresión de la misma
- Marcadores predictores de la respuesta terapéutica

La severidad de una enfermedad puede ser diferente en pacientes en un estadio equivalente de enfermedad; es más, la progresión de una

INTRODUCCION

enfermedad en diferentes individuos, o en diferentes órganos de un mismo individuo puede ocurrir a diferentes velocidades. El glaucoma es un ejemplo clásico de esta presentación asimétrica. La identificación de biomarcadores cuantitativos pueden revelar aspectos del proceso patológico que pueden resultar de especial ayuda al clínico a la hora de comprender y monitorizar la respuesta a los tratamientos.

9.2. REQUISITOS INICIALES

En un reciente editorial de *Journal of Proteomics* ⁽¹²⁵⁾ se describen lo que podemos denominar, requisitos que debería cumplir un biomarcador clínico:

1. El primer requisito se refiere a la ubicación de los biomarcadores en el contexto de una necesidad clínica clara. Si ésta no es consistente, comprendemos que no hay justificación para el desarrollo de un biomarcador. En general, existen biomarcadores/indicadores para situaciones patológicas específicas y se utilizan en la actualidad con una precisión conocida y descrita. Para ser de alguna utilidad potencial, un nuevo biomarcador tiene que resultar en última instancia en una mejora significativa (por ejemplo, mayor precisión, menor coste, etc) de la práctica actual.

Por consiguiente, se sugiere que en los informes de descubrimiento de biomarcadores se debe dar el contexto específico de uso propuesto, así

como el estado actual de la técnica. Tal circunstancia debe incluir información específica sobre la población objetivo.

2. El segundo requisito se refiere al problema actual de que los resultados de estudios de detección no pueden ser reproducidos en general ^(126,127). Los biomarcadores proteómicos predicen un aumento de la probabilidad de un estado patológico significativo asociado con un resultado potencialmente negativo. Un biomarcador sólo puede evaluarse en una prueba de conjunto independiente, que contenga muestras suficientes para demostrar un valor significativo. Idealmente, el rendimiento debiera ser evaluado en las muestras que reflejan la situación clínica típica. Sin embargo, este requisito puede ser con frecuencia difícil de cumplir, como resultado de la falta de muestras apropiadas. En el mismo sentido, es previsible pensar que la mayoría de los biomarcadores pertinentes tendrán valor pronóstico; por lo tanto, lo ideal sería que se probaran en un estudio prospectivo. La implicación derivada tiene carácter económico, ya que resulta complejo conseguir financiación para el estudio prospectivo adecuado en ausencia de la publicación de datos preliminares. El desarrollo de biobancos podría ser una solución válida a este problema; sin embargo, los procedimientos eficientes para conseguir accesibilidad de muestras no están aún bien desarrolladas. Para evitar la aplicación de normas demasiado restrictivas y que pueden bloquear negativamente la investigación de biomarcadores clínicos se puede

INTRODUCCION

implementar una solución de compromiso: las muestras de estudios independientes (que reflejan la situación clínica típica) serán empleadas para los primeros estudios de validación. El estudio debe ser diseñado de tal manera que el valor del biomarcador en el contexto de su realidad de uso propuesta, pueda al menos ser verosímilmente creíble como válido.

3. Otras cuestiones que se deben tener en cuenta son que un biomarcador debe tener un potencial demostrado para mejorar el estado actual de la técnica, ya sea en base a su sola actuación, o por ser de un valor añadido a la norma actual. En el mismo sentido, la aplicación del biomarcador debe tener un potencial terapéutico. Para poner de relieve claramente el valor de un marcador biológico, se debe discutir la consecuencia práctica de su aplicación. Por ejemplo un biomarcador para predecir un peor pronóstico para los pacientes con carcinoma de células renales, sin ninguna opción terapéutica para mejorar la situación, no parece ser de alguna utilidad práctica.

El objetivo final es pues, que la investigación de biomarcadores confiera un mayor impacto en la atención al paciente, constituyendo una fuerza impulsora y determinante en la estrategia diagnóstica y terapéutica futura.

9.3. BIOMARCADORES GENÉTICOS EN GLAUCOMA

Los estudios genéticos han identificado mutaciones en el gen MYOC, WDR36 y OPTIN asociados con formas de glaucoma de ángulo abierto

con herencia familiar; no obstante, únicamente infrecuentes variaciones de estos genes han sido asociadas a un pequeño porcentaje de glaucomas primarios de ángulo abierto y neuropatía óptica asociada a la edad, caracterizada por una excavación y atrofia de la cabeza del nervio óptico sin evidencia de anomalías en el segmento anterior ^(128,129). Los avances en el desarrollo de ciertas técnicas, en concreto los estudios de asociación de genoma amplio (GWAS) han proporcionado conjuntos (arrays) genotípicos de alta resolución, secuenciables y analizables. El primer estudio GWAS significativo en glaucoma fue descrito para el síndrome de pseudoexfoliación (PES) ⁽¹³⁰⁾, principal causa de glaucoma secundario de ángulo abierto. En el PES la presión intraocular tiende a ser más elevada que en el glaucoma primario de ángulo abierto, y hay también asociaciones con catarata, complicaciones intraoperatorias, enfermedad venoclusiva retiniana, pérdida auditiva y otros hallazgos sistémicos. El descubrimiento por investigadores islandeses de que variaciones en el gen LOXL1 (lisil oxidasa-like 1) se asocian a PES han sido demostradas en otras poblaciones ⁽¹³¹⁾; no obstante, otros factores implicados (influencias del entorno, otros loci genéticos) deben tenerse en cuenta, pues la regulación alterada de LOXL 1 no explica por sí sola todo los casos de PES.

Un análisis cuantitativo sobre las características del nervio óptico en una gran población de caucásicos europeos mostraron que las variantes

INTRODUCCION

comunes en la región genómica *atoh7* (homólogo atonal 7) se asocian con el tamaño del disco ⁽¹³²⁾ y que las variantes comunes en *CDKN2B-AS1* y *SIX1/6* se asocian con ratios copa/disco ⁽¹³³⁾. Por otra parte, las variantes en *TMCO1* (dominio transmembrana) y *GAS7* (crecimiento de detención específica 7) han podido ser asociados con variaciones de la presión intraocular ⁽¹³⁴⁾, mientras que los polimorfismos en *ZN469* (zinc finger protein 469) están asociados con el espesor corneal central ⁽¹³⁵⁾. Las mutaciones en este último gen pueden producir una variante infrecuente del síndrome de córnea frágil.

9.4. BIOMARCADORES PROTEÓMICOS E INMUNOPROTEÓMICOS.

POSIBLES APLICACIONES EN GLAUCOMA

Varios estudios clínicos y experimentales apuntan hacia la posible participación autoinmune en el glaucoma ^(136,137). Por otra parte, existe una fuerte evidencia en relación a que muchos pacientes sufren cambios en su autoinmunidad natural, antes y/o durante su proceso patológico ^(138, 139). Estos efectores del sistema inmune innato pueden ser considerados factores de regulación ⁽¹⁴⁰⁾, potencialmente capaces de modular la actividad de moléculas diana e influir en las funciones fisiológicas, incluso formar parte de algún tipo de mecanismo de protección; en la enfermedad de Alzheimer (EA), los datos de los experimentos con animales y ensayos clínicos sostienen que los autoanticuerpos pueden ser parte de un

mecanismo de protección inmunitario innato ^(141,142). Por lo tanto, los anticuerpos de origen natural podrían ser utilizadas con fines terapéuticos. Es importante destacar que la aplicación de inmunoglobulina intravenosa ha sido propuesta como un agente potencial como inmunoterapia en el tratamiento de EA ^(141,143) al mejorar la función cognitiva. La alta coincidencia de EA y glaucoma ^(144,145), y el hecho de que inmunológicamente se puede reducir efectivamente la apoptosis in vivo de células ganglionares de la retina ⁽¹⁴⁶⁾, apuntan a un posible tratamiento mediante inmunoglobulina intravenosa contra el glaucoma.

La enorme complejidad de anticuerpos hace la investigación en este campo difícil, pero los estudios sobre perfiles de anticuerpos IgG han revelado repertorios de anticuerpos específicos contra el tejido ocular en el suero y el humor acuoso de pacientes con GPAA y glaucoma de tensión normal ^(147,148). Estos perfiles de anticuerpos complejos son muy estables y existen entre las diferentes poblaciones de estudio procedentes de Alemania y los Estados Unidos.

Además, los estudios sugieren que los autoanticuerpos también pueden tener un efecto protector; ciertos anticuerpos que presentan fenómenos de down regulation en los pacientes con GPAA se aplicaron a las CGR in vitro y aumentaron su viabilidad en condiciones de estrés ⁽¹⁴⁹⁾. Esto sugiere que la ausencia o la pérdida de algunos autoanticuerpos, tales como anti-GFAP (anti-proteína ácida fibrilar glial) posiblemente reflejan

INTRODUCCION

una pérdida de la autoinmunidad protectora natural, apuntando a un carácter neurodegenerativo de estos procesos.

A pesar de estos resultados, todavía no está claro si los cambios en los perfiles de autoanticuerpos son patógenas o simplemente una consecuencia de la misma neuropatía óptica glaucomatosa. En todo caso, aunque el glaucoma no se considera una enfermedad autoinmune clásica, estos cambios en los perfiles de anticuerpos pueden ser utilizados como una prueba de detección; el análisis de los perfiles de anticuerpos podría ser útil para detectar el glaucoma en una etapa temprana; éstos podrían ser biomarcadores útiles en los ensayos de intervención para intentar prevenir el desarrollo de los signos clínicos clásicos. En muchas otras enfermedades, los títulos de anticuerpos se desarrollan años antes de la aparición clínica de las mismas ^(150,151). Estos hallazgos también podrían darse en el caso del glaucoma, donde los cambios en los patrones de anticuerpos se correlacionarían con la gravedad de la enfermedad y con los cambios en los parámetros tomográficos. Por lo tanto, estos biomarcadores podrían utilizarse para el diagnóstico, el pronóstico, las nuevas opciones de tratamiento y las opciones de tratamiento personalizadas o para la determinación de riesgos.

Más discutible es el papel de los cambios antigénicos, por ejemplo, las modificaciones posteriores a la traducción protéica, u oxidaciones, y sus efectos a nivel celular.

9.5. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ENVEJECIMIENTO EN EL GLAUCOMA

Estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de glaucoma aumenta muy notablemente con la edad en todas las principales poblaciones ⁽¹⁵²⁾, pero el aumento de la prevalencia de glaucoma no se explica por completo únicamente por el aumento de la hipertensión ocular. Una interpretación complementaria supone que en las personas mayores los factores no PIO-dependientes podrían ser cada vez más importantes, o que en los pacientes de mayor edad el nervio óptico puede ser más vulnerable a cualquier injuria dado que aumenta la susceptibilidad a la neurodegeneración con la edad. El mecanismo de cómo el envejecimiento se relaciona con la patogénesis del glaucoma puede ser multifactorial: por ejemplo mecánico, tal como cambios en la dinámica acuosa, o disfunción de la lámina cribosa y matriz extracelular ^(153,154), o cambios relacionados con la edad en la autorregulación vascular en la retina ⁽¹⁵⁵⁾. Además, la acumulación de pruebas sugiere que la disfunción mitocondrial relacionada con la edad puede jugar un papel central en el glaucoma, ya que las mitocondrias ancianas se asocian con un aumento de los niveles del estrés oxidativo ^(156,157). En éstas, el funcionamiento incorrecto de la cadena de transporte de electrones deviene en una generación excesiva de radicales libres, resultando un ambiente de estrés oxidativo que favorece la degeneración neuronal ⁽¹⁵⁸⁾.

INTRODUCCION

Una explicación plausible es la adquisición de mutaciones dentro de su genoma, el ADN mitocondrial (ADNmt), afectando de este modo su función; por ejemplo reduciendo la fosforilación oxidativa ⁽¹⁵⁹⁾, posible punto de inicio patogénico para el aumento de mutaciones en el ADNmt.

9.6. ESTRÉS OXIDATIVO

9.6.1. SIGNIFICACION BIOQUÍMICA

El estrés oxidativo es resultado de uno de los siguientes procesos: 1) aumento en la formación y actividad de oxidantes, 2) reducción de los mecanismos de defensa antioxidante, o 3) fracaso de los mecanismos reparadores del daño oxidativo ⁽¹⁶⁰⁾. Las especies reactivas del oxígeno (EROx) están constituidas por los radicales libres, aniones reactivos e inestables que contienen átomos de oxígeno, o moléculas que contienen átomos de oxígeno que puede producir radicales libres o que son químicamente activadas por éstos. Entre las EROx son las más relevantes el radical hidroxilo, anión superóxido, peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito. En condiciones normales, las EROx se eliminan principalmente por la acción de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GSHPx). La formación y acumulación de EROx daña las células y tejidos mediante el ataque a macromoléculas,

como los ácidos grasos poliinsaturados de los lípidos de las membranas, las proteínas esenciales, y los ácidos nucleicos ⁽¹⁶¹⁾.

El estrés oxidativo ha sido implicado como factor de riesgo en varios niveles en la fisiopatología tanto del glaucoma primario de ángulo abierto como del glaucoma pseudoexfoliativo ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾, habiendo una fuerte evidencia que soporta el rol del estrés oxidativo en la neurodegeneración glaucomatosa ⁽¹⁶⁵⁾. La especies reactivas del oxígeno están involucradas en las vías de señalización durante la muerte de las células ganglionares actuando como segundos mensajeros o bien modulando las funciones protéicas ⁽¹⁶⁶⁾. La evidencia de los procesos oxidativos en el glaucoma ha sido puesta de manifiesto en términos de actividad de las enzimas antioxidantes, niveles de antioxidantes de bajo peso molecular y marcadores de peroxidación lipídica ⁽¹⁶⁷⁾. En el ojo glaucomatoso, el desbalance en la relación oxidación/antioxidación puede estar en la base de ciertos cambios moleculares que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad.

Es conocida la presencia en el humor acuoso de agentes con actividad oxidativa como el peróxido de hidrógeno o el anión superóxido; antioxidantes de bajo peso molecular, como glutatión o ascorbato, junto con moléculas con propiedades aclaradoras de radicales libres como cisteína y tirosina. El ascorbato está presente en altas concentraciones ⁽¹⁶⁸⁾, y las enzimas antioxidantes como superóxidodismutasa (SOD),

INTRODUCCION

catalasa y glutación peroxidasa también han sido descritos en humor acuoso ⁽¹⁶⁹⁾.

La relación entre el estado antioxidante y estrés oxidativo puede ser evaluada en el humor acuoso y suero de los pacientes glaucomatosos. En su trabajo, Erdurmus et al ⁽¹⁷⁰⁾ determinan el papel tanto del estado antioxidante como del estrés oxidativo en el desarrollo del glaucoma midiendo niveles séricos de Capacidad antioxidante total y la superóxido dismutasa como indicadores de sistema antioxidante, así como el Estado total de oxidante, óxido nítrico, carbonilo de proteínas y malonildialdehído como indicadores de estrés oxidativo. El estatus antioxidante de muestras biológicas es valorable como un indicador de estrés oxidativo ⁽¹⁷¹⁾, de tal manera que una disminución en la capacidad antioxidante de los tejidos y fluidos corporales puede tener como consecuencia un incremento de los procesos oxidativos. Las actividades de glutación peroxidasa y catalasa también pueden determinarse en el humor acuoso de pacientes glaucomatosos y ser comparadas con muestras similares extraídas de grupos control.

9.6.2. ESTRÉS OXIDATIVO E INMUNIDAD

Un tema relevante es el papel del estrés oxidativo en las vías de respuesta inmune ⁽¹²⁴⁾, incluyendo la activación del complemento. El estrés oxidativo puede ser directamente neurotóxico, pero también puede

inducir eventos secundarios con potencial neurodestrutivo, tales como la estimulación de la actividad inmune o disfunción glial. Otro evento relacionado con el estrés oxidativo, la síntesis de productos finales de glicación avanzada (AGE), también puede ser inmunoestimulante a través de un receptor específico (RAGE). Por otra parte, las modificaciones oxidativas en proteínas pueden alterar las características antigénicas de las mismas e inducir la producción de autoanticuerpos.

Toda esta información sugiere que al cambiar las características antigénicas de las proteínas, las modificaciones oxidativas pueden estimular la producción de autoanticuerpos que podrían servir como biomarcadores. En este sentido, hay evidencia creciente de que ciertas modificaciones oxidativas en el plasma pueden servir como biomarcadores en la degeneración macular asociada a la edad ⁽¹⁷²⁾. En el caso del glaucoma las modificaciones oxidativas y proteínas séricas oxidados son ciertamente prometedores como posibles biomarcadores, pero necesitarán de evaluaciones adicionales.

9.7. ESTRÉS NITROSATIVO

Podemos definir el estrés nitrosativo como el resultado de la actividad biológica de las especies reactivas del nitrógeno, familia de moléculas antimicrobianas derivadas del óxido nítrico, compuesto producido por la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa 2. Son producidas en

INTRODUCCION

animales a través de la reacción del óxido nítrico (NO) con superóxido (O₂⁻) para formar peroxinitrito (ONOO⁻). Actúan en conjunto con las especies reactivas del oxígeno en el daño celular, provocando estrés nitrosativo.

El óxido nítrico se considera un mensajero fundamental para los sistemas de transducción de señales en el cerebro y aparato cardiovascular. Aunque se identificaron las enzimas sintetizadores en el cerebro (NOS1), y posteriormente en macrófagos (NOS2) y en el endotelio (NOS3), estas enzimas se han encontrado también en otras células del organismo, participando en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo las enfermedades oculares, entre las que se ha descrito su implicación en las cataratas, uveítis y glaucoma ⁽¹¹⁻¹³⁾. Las concentraciones de óxido nítrico parecen estar elevadas en pacientes glaucomatosos con mayor daño evolutivo ^(28,173).

9.8. APOPTOSIS. BIOMARCADORES DE APOPTOSIS

Desde los trabajos de Levin y Louhlab ⁽¹⁷⁴⁾, conocemos que la muerte de células ganglionares de la retina y la desaparición de sus axones representan la vía final de pérdida de visión en pacientes con glaucoma ^(113-116,175), y que el mecanismo patogénico intrínseco es la apoptosis celular ^(117-120,176,177). Aunque hay evidencias convincentes que muestran la apoptosis como mecanismo principal y temprano de la muerte de

células ganglionares en el glaucoma ⁽¹¹⁹⁾, la necrosis es también un mecanismo que contribuye a la fase tardía de la progresión del glaucoma, eventos observados en ratas sometidas a la transección del nervio óptico ⁽¹²¹⁾. La apoptosis ⁽¹⁷⁸⁾ es una manera regulada para destruir una célula, desempeñando funciones esenciales en la morfogénesis y la remodelación de tejidos, la homeostasis interna, la eliminación de las células dañadas o infectadas, y otros diversos procesos. A pesar de ser pues esencial para el desarrollo normal y la salud, una activación aberrante de la misma contribuye a la patogénesis de enfermedades isquémicas o neurodegenerativas y otros procesos ⁽¹⁷⁹⁾. Por el contrario, el fallo de la apoptosis es un factor clave en la patogénesis del cáncer o trastornos autoinmunes ⁽¹⁸⁰⁾. La apoptosis es causada por la producción de una endonucleasa que destruye el ADN e induce la fagocitosis de células por los elementos vecinos, pero sin estimular la inflamación ⁽¹⁸¹⁾. En este contexto, la discapacidad visual y ceguera en pacientes con glaucoma se atribuye a los daños de origen apoptótico en las células ganglionares de la retina ⁽¹⁸²⁾.

9.8.1. BIOMARCADORES DE APOPTOSIS

Recientemente se ha destacado la importancia de la identificación de biomarcadores moleculares o inductores de apoptosis en la comprensión y manejo del glaucoma ⁽¹²²⁾. Por lo tanto, diferentes clases de anomalías

INTRODUCCION

moleculares pueden ser detectados y utilizados para la progresión del glaucoma, entre ellas moléculas específicas estrechamente relacionados con la supervivencia celular y la apoptosis, como sigue.

9.8.1.1. CASPASAS

Las caspasas son una familia de proteasas que juegan un papel clave en el proceso de apoptosis ⁽¹⁸³⁾. La familia de las caspasas está constituida por más de una docena de proteasas caracterizadas por la presencia de residuos de cisteína en su sitio activo. Se sintetizan como precursores y la activación de una de ellas provoca una reacción en cadena que conduce a la activación de otras caspasas y a la muerte de la célula. Por tanto, la regulación de la activación de las caspasas es fundamental para determinar la supervivencia celular ⁽¹⁸³⁾. La caspasa-3 juega un papel en la apoptosis mediante la escisión de una alta variedad de proteínas clave, tales como la poli-ADP ribosa polimerasa 1 (PARP-1), proteína-quinasa C (PKC), ADN-proteína-quinasa dependiente, factor de fragmentación del ADN (DFF) y otros.

Por otro lado, Según un estudio reciente, la caspasa-14 podría estar implicada en la apoptosis de los tejidos oculares en GPAA al menos in vitro, mediando directamente o induciendo la actividad de la caspasa-8 y la caspasa-9 ⁽¹⁸⁴⁾.

9.8.1.2. PARP

Poli-adenil ribosa polimerasa 1 (PARP1) es una proteína implicada en la regulación de varias funciones biológicas. Miembro de la superfamilia de enzimas sintetizadores de poli-ADP-ribosa, PARP1 representa más del 90% de la actividad enzimática del grupo ⁽¹⁸⁵⁾. PARP1 se localiza en el núcleo celular, y su papel principal sería la detección inmediata y señalización de roturas en el ADN de una sola hebra (SSB) inducidas por eventos metabólicos, químicos o por exposición a radiación. Tal activación por el ADN lesionado escinde el NAD(+), sustrato imprescindible, en nicotinamida y monómeros de ADP-ribosa, utilizando esta última para sintetizar largos polímeros PAR (cadena de poliADP-ribosa) unidos covalentemente a proteínas aceptoras, incluyendo histonas, enzimas de reparación del ADN, factores de transcripción y de PARP-1 ⁽¹⁸⁶⁾. La activación de PARP1 por estímulos genotóxicos leves puede facilitar la reparación del ADN y la supervivencia celular. Sin embargo, el daño irreparable del ADN desencadena la muerte celular apoptótica o necrótica. En situaciones de estrés oxidativo más graves, el daño del ADN excesivo causa fenómenos de sobreactivación de PARP1, que bloquea los elementos apoptóticos y cambia el modo de muerte celular de la apoptosis a la necrosis. Además de servir como un mediador citotóxico, PARP1 también está implicada en los procesos de regulación de la transcripción y la expresión de mediadores inflamatorios,

INTRODUCCION

concretamente de NF kappa B y AP- 1 ⁽¹⁸⁵⁾. El bloqueo farmacológico o la inhibición genética de PARP1 proporcionan relevantes niveles de protección contra la lesión tisular en varios modelos de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo que van desde la disfunción endotelial, infarto e isquemia-reperfusión, ictus, shock, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, artritis y uveítis.

9.9. DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Es conocido en el glaucoma el papel de la presión intraocular elevada, la alteración del flujo sanguíneo ocular y los vasospasmos. Se sabe además que estos factores de riesgo están regulados por péptidos vasoactivos, como las Endotelinas.

Las endotelinas, ET-1, ET-2 y ET-3 son una familia de péptidos codificados por tres genes y que actúan a través de dos receptores específicos denominados ETA y ETB. ET-1, producida por la células endoteliales es el vasoconstrictor fisiológico más potente conocido. En las células del musculo liso produce vasoconstricción a través del receptor ETA; sin embargo, en las células endoteliales produce vasodilatación por estimulación del óxido nítrico y prostaciclina al interactuar con el receptor ETB ⁽¹⁸⁷⁾. Fernández Durango y colaboradores han descrito la presencia y expresión de ET-1 tanto en el segmento anterior como en el posterior del

ojo humano, pudiendo actuar sobre sus receptores de manera paracrina y/o autocrina ⁽¹⁸⁸⁾.

ET-1 también ha sido implicado en la patogénesis del glaucoma, después de haber sido demostrado su incremento en el humor acuoso de pacientes glaucomatosos ⁽¹⁸⁹⁾. El péptido se ha relacionado con la muerte de células ganglionares de la retina por un número diverso de diferentes causas.

Flujo sanguíneo ocular y endotelinas: ET-1 es un potente vasoconstrictor de la circulación ocular, tanto retiniana como de la cabeza del nervio óptico. Reacciones vasospásticas: Sabemos que, en general, todos los pacientes que manifiestan vasospasmos tienen altos niveles de ET-1 en plasma ⁽¹⁹⁰⁾; se ha sugerido que el vasospasmo induce una disminución del flujo sanguíneo o bien una disminución de la autoregulación del flujo en la cabeza del nervio óptico.

Podemos deducir que el aumento de ET-1 que se observa en el glaucoma es perjudicial, lo que abre una nueva vía en la terapia del glaucoma. El diseño de nuevos fármacos cuya diana fundamental sea el sistema de Endotelina puede ser de gran importancia en el futuro.

9.10. MEDIADORES DE INFLAMACIÓN: CITOQUINAS

Las citoquinas (Interleuquinas, factores de necrosis tumoral, interferones, factores estimulantes de colonias, chemoquinas y otros factores de

INTRODUCCION

crecimiento) son proteínas secretadas que juegan un papel central en la modulación de la inmunidad, pero también pueden llevar a cabo funciones inmunes en áreas tales como la angiogénesis y el desarrollo⁽¹⁹¹⁾. Eventos de activación inmune, tales como reacciones autoinmunes, activación de la presentación de antígenos y fenómenos de neuroinflamación son asimismo causados por cambios en la expresión local de citoquinas. En general, las citoquinas actúan de una forma paracrina o yuxtacrina, próxima a los lugares de la respuesta inmune activa. Si la activación inmune está asociada con el glaucoma, podría manifestarse con cambios en la secreción de citoquinas intraoculares, detectables como cambios en su concentración en el humor acuoso de los pacientes glaucomatosos .

Kuchtey et al⁽¹⁹²⁾ valoran la presencia de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- γ), describiendo niveles significativamente más altos de una citoquina inflamatoria, IL-8, en el humor acuoso de pacientes con GPAA, apuntando la hipótesis de un causa inmune de lesión neuroinflamatoria en el glaucoma, similar a otras enfermedades neurodegenerativas crónicas relacionadas con la edad.

No obstante, el papel que juegan las interleuquinas en el glaucoma es complejo y con respuestas diversas. El estudio de los efectos de la interleuquina-1 (IL-1 promueve el aumento de la captación de glutamato en las células de Müller mediante la supresión de la acumulación intracelular de sodio) sobre la muerte de CGR en un modelo de roedores

⁽¹⁹³⁾ que pretendería estudiar los efectos de daño celular similares a los producidos en el glaucoma de tensión normal demostró que IL-1 aumentó significativamente la captación de glutamato por las células de Müller y el número de células ganglionares de la retina supervivientes, sugiriendo así el uso de IL-1 para mejorar la función de los transportadores de glutamato, hallazgo potencialmente útil para la neuroprotección en los trastornos degenerativos de la retina incluyendo el glaucoma de tensión normal.

9.11. BIOMARCADORES NEUROENDOCRINOS

El control neurohormonal de la secreción de humor acuoso y del drenaje del mismo se sospecha dada la evidencia publicada, pero no se ha demostrado definitivamente. Se conoce la existencia de receptores de serotonina en el cuerpo ciliar. Sharif et al ⁽¹⁹⁴⁾ encontraron que las células de la malla trabecular humana expresan receptores para serotonina (en concreto 5HT2a y 5HT2b), demostrando mediante estudios sistemáticos con antagonistas selectivos que los efectos fisiológicos están mediados por el receptor 5HT2b. Estudios posteriores demostraron que estos análogos de serotonina redujeron la PIO en monos *cynomolgus*.

9.12. BIOMARCADORES ENZIMÁTICOS. METALOPROTEINASAS

El papel de las metaloproteinasas (MMPs) de la matriz extracelular en la remodelación de los tejidos está bien documentada ⁽¹⁹⁵⁾. En el ojo, la expresión anormal de las MMP se ha implicado en la cicatrización de heridas de la córnea ⁽¹⁹⁶⁾, la formación de pterigión ⁽¹⁹⁷⁾, retinopatía diabética proliferativa ⁽¹⁹⁸⁾ y la degeneración macular relacionada con la edad ⁽¹⁹⁹⁾. En relación con el glaucoma, cada vez hay más conciencia de sus implicaciones en la patogénesis del glaucoma primario de ángulo abierto, así como el glaucoma asociado a uveítis y a síndrome de pseudoexfoliación ^(200,201), donde una mayor presencia y actividad de las MMP se han reportado en la malla trabecular, el canal de Schlemm y el humor acuoso de estos ojos enfermos .

Nga y colaboradores ⁽²⁰²⁾ estudiando el humor acuoso de pacientes afectados de glaucoma primario de ángulo abierto y sujetos sanos, determinaron niveles de MMP-3, MMP-3, de TIMP-1 y TIMP-2, concluyendo con el hallazgo de niveles alterados de MMPs y TIMPs, así como describiendo un desequilibrio del balance MMP/TIMP en el humor acuoso de los ojos glaucomatosos, no presente en ojos sanos.

9.13. OTROS CANDIDATOS A BIOMARCADORES

9.13.1. 3 α -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA (3 α -HSD)

La enzima 3 α -HSD tiene el papel de catalizar la conversión de moléculas 3-cetosteroides a 3 α -hidroxicompuestos. La actividad 3 α -HSD mejor conocida es la transformación de los más potentes andrógenos naturales, dihidrotestosterona, en 5 α -androstan-3 α ,17 β -diol (3 α -diol). Weinstein et al. determinaron que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con GPAA reducían la actividad 3 α -HSD ⁽²⁰³⁾. Los autores concluyeron que los niveles reducidos de actividad 3 α -HSD en los linfocitos de sangre periférica pueden servir como un marcador para GPAA.

9.13.2. ANGPTL7

ANGPTL7 es un miembro de la familia angiopoyetina-like (ANGPTL), reguladores importantes de la angiogénesis ⁽²⁰⁴⁾. Todas las proteínas ANGPTL estudiados hasta la fecha han demostrado estar involucradas en la formación de vasos sanguíneos o en la neovascularización en varios modelos, incluyendo ensayos clínicos de fenómenos angiogénicos corneales ⁽²⁰⁵⁾. ANGPTL7 ha sido identificado mediante análisis de microarrays en respuesta a la dexametasona o al factor de crecimiento transformante- β (TGF - β) en las células de la MT in vitro ⁽²⁰⁶⁾. ANGPTL7

INTRODUCCION

también fue identificado como probablemente asociado a GPAA en un estudio de proteómica en MT ⁽²⁰⁷⁾.

9.13.3. TETRAFOSFATO DE DIADENOSINA (AP4A)

AP4A se encuentra en las lágrimas, el corazón y el cerebro ⁽²⁰⁸⁾. El estrés oxidativo induce la síntesis de AP4A ⁽²⁰⁹⁾. El papel de AP4A en GPAA se ha investigado en un estudio recientemente publicado ⁽²⁰⁸⁾. AP4A se detectó en HA humano y sus concentraciones fueron significativamente elevadas en pacientes con GPAA comparación con los controles.

9.13.4. FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DE CEREBRO (BDNF)

BDNF es uno de los factores de crecimiento de polipéptidos, componentes vitales para la creación y preservación de ciertas células como las neuronas. BDNF en las lágrimas de los pacientes con glaucoma de tensión normal es significativamente inferior a lo normal, hecho que sugiere su valor como un biomarcador de diagnóstico potencial para esta enfermedad. BDNF atraviesa la barrera hematoencefálica y, como resultado, el nivel de este factor en sangre potencialmente puede reflejar su concentración en el cerebro. Los niveles de BDNF en el suero se determinaron en pacientes con GPAA y controles ⁽²¹⁰⁾. Los autores concluyeron que el BDNF en el suero podría ser un marcador bioquímico útil para la detección temprana de GPAA.

9.13.5. CD44

CD44 es una glicoproteína transmembrana multifuncional, receptor principal de los hialuronanos y glicosaminoglicanos ^(211,212). CD44 se expresa en una amplia variedad de tipos de células, incluyendo el epitelio de la córnea ⁽²¹³⁾ y la retina ⁽²¹⁴⁾. El GPAA está asociado con una disminución del contenido de hialuronano en la MT y en el tejido conectivo yuxtacanalicular. Knepper y colaboradores ⁽²¹⁵⁾ examinaron regiones seleccionadas del segmento anterior para localizar y determinar el contenido de CD44H. Sus resultados indican que CD44H puede representar un marcador de GPAA y un factor etiológico en el proceso de la enfermedad glaucomatosa. El ectodominio de CD44 se desprende como un fragmento soluble de 32 kDa de CD44 (sCD44), siendo citotóxico para las células de la MT y las células ganglionares de la retina en medios de cultivo ⁽²¹⁶⁾. Se ha demostrado que sCD44 afecta negativamente a las células ganglionares de la retina y la supervivencia celular de la malla trabecular in vitro, mediante la activación de una vía proapoptótica ⁽²¹⁷⁾. Estudios más recientes ^(218,219) también han demostrado que sCD44 en HA podría ser un biomarcador potencial de GPAA .

9.13.6. CISTATINAS

Las cistatinas y en particular, la cistatina C, se ha demostrado que participa en diversos eventos biológicos tales como el ser un factor de células madre neurales, la diferenciación de osteoclastos, diversos procesos fisiopatológicos en la isquemia cerebral, así como en el desarrollo de la placa aterosclerótica ⁽²²⁰⁾. En un estudio realizado por Duan et al, se observó un aumento significativo de la cistatina C en el HA de pacientes con GPAA ⁽¹⁸⁴⁾. El aumento fue similar a los cambios observados en el líquido cefalorraquídeo de enfermos de Alzheimer, hechos que sugieren mecanismos similares compartidos en GPAA y la enfermedad de Alzheimer.

9.13.7. FACTORES DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE

Los Factores de crecimiento transformante (TGF) constituyen una familia de polipéptidos con múltiples acciones reguladoras (proliferación, migración, diferenciación, producción de citoquinas, síntesis de la matriz extracelular, cicatrización de heridas, inmunosupresión y angiogénesis in vivo ⁽²²¹⁾. TGF- β 2 se considera como la principal isoforma en el ojo^(222, 223). Los niveles elevados de TGF- β 2 se han detectado en el humor acuoso de ojos glaucomatosos ⁽²²⁴⁾. Un cambio estructural distintivo en la MT de pacientes con GPAA constituye el aumento de la matriz extracelular fibrilar en la región yuxtacanalicular. TGF- β 2 pueden estar involucrado en

este fenómeno, ya que en células de MT humanas cultivadas, el TGF- β 2 provoca un aumento en la deposición de matriz extracelular ⁽²²⁵⁾. Diversos autores sugieren que reducir al mínimo los niveles de TGF- β 2 puede ayudar a prevenir el proceso de envejecimiento en la MT como se observa en GPAA ⁽²²⁶⁾, ya que los cambios en la elasticidad de la MT pueden tener un papel importante en la enfermedad ⁽²²⁷⁾.

9.13.8. ERITROPOYETINA HUMANA

La eritropoyetina humana (EPO) es una hormona con estructura glicoproteíca ácida, siendo el regulador primario de la producción de glóbulos rojos. Sakanaka et al. reportaron evidencia in vivo de que la EPO protege a las neuronas contra la muerte celular inducida por isquemia ⁽²²⁸⁾. EPO puede ejercer su efecto neuroprotector mediante la reducción de la formación de óxido nítrico mediada por los radicales libres o antagonizando su toxicidad. Recientemente, el papel de eritropoyetina en HA en GPAA se ha investigado; los estudios han concluido que la eritropoyetina es un posible biomarcador de la enfermedad ^(229, 230).

9.13.9. GRP78

La proteína regulada por glucosa de 78 Kd (GRP78) es una proteína multifuncional que entre otras acciones, mejora la capacidad de plegamiento tridimensional de la proteínas pertenecientes al retículo

INTRODUCCION

endoplásmico ⁽²³¹⁾. Estudios recientes indican una estrecha relación entre GRP78 y estrés del retículo endoplásmico en ciertos procesos de la enfermedad ⁽²³²⁾. GRP78 se hallaría reducido en las células de la MT de pacientes con GPAA en comparación con las células de MT de los controles sanos ⁽²³²⁾.

9.13.10. HEPCIDINA.

La prohormona hepcidina (HEP) es un pequeño péptido producido en el hígado. HEP es una importante hormona peptídica que juega un papel crítico en la regulación de flujo de salida de hierro a partir de numerosos tipos de células. Recientemente, se ha demostrado que las secreciones locales de HEP pueden tener un papel patogénico en el GPAA ⁽²³³⁾. Sin embargo, los autores plantearon una serie de preguntas que deben ser aclaradas antes de sacar conclusiones definitivas.

9.13.11. HOMOCISTEÍNA

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido de interés con acción citotóxica y vasculopática. La evidencia disponible indica que la Hcy es directamente tóxica para las neuronas y los vasos sanguíneos y puede inducir roturas en la cadena de ADN, estrés oxidativo y apoptosis. Informes recientes sobre la Hcy medidos en HA, plasma y fluido de las lágrimas han dado resultados mixtos con algunos estudios que

demuestran una asociación con glaucoma de tensión normal, glaucoma pseudoexfoliativo y GPAA, mientras que otros reportes no han sido concluyentes ^(234, 235).

9.13.12. HIDROXIPROLINA

La Hidroxiprolina (Hyp) es un aminoácido no esencial normalmente presente en el plasma humano. Se deriva principalmente del recambio de colágeno endógeno y la descomposición del colágeno en la dieta. Aunque no se incorpora directamente en proteínas, la hidroxiprolina comprende aproximadamente el 4 % de todos los aminoácidos que se encuentran en el tejido animal. Recientemente, los niveles de Hyp fueron evaluados por espectrometría en el HA y el plasma de los ojos humanos con GPAA ⁽²³⁵⁾. Este estudio demostró que los niveles de Hyp fueron significativamente más altos en el HA de pacientes con GPAA comparados con los controles, aunque no hubo diferencias significativas al valorar los niveles de Hyp medidos en plasma de estos pacientes frente a controles.

9.13.13. MIOCILINA

La miocilina es una glicoproteína secretada y miembro de la familia olfactomedin; se expresa en muchos tejidos oculares y no oculares. Se ha relacionado con las elevaciones de la presión intraocular. En GPAA, glaucoma de baja tensión y glaucoma de pseudoexfoliación se describen

INTRODUCCION

aumentos en la inmunoreactividad de miocilina en comparación con el tejido normal ⁽²³⁶⁾. El tratamiento in vitro con esteroides de las células de la MT en monocapa o segmentos anteriores de ojos humanos en cultivo mostraron un aumento de presión dependiente de la producción y secreción de miocilina. Los estudios de perfusión del segmento anterior humano in vitro con miocilina recombinante revelan aumento de la resistencia al flujo de salida ⁽²³⁶⁾. Además, los modelos animales muestran una correlación entre el aumento de los niveles de miocilina y PIO elevada. La evidencia apoya un papel para los niveles elevados de miocilina en glaucomas caninos. Menos conocida es la relación entre los niveles de miocilina en humanos glaucomatosos, particularmente en el GPAA y glaucoma de pseudoexfoliación. Se ha reportado una tendencia a observar niveles elevados de miocilina humana en pacientes glaucomatosos. Sin embargo, el limitado tamaño de la muestra impidió una clasificación por subtipos de glaucoma ⁽²³⁷⁾. Un estudio reciente demostró que la expresión de miocilina no se altera en la sangre de pacientes con GPAA, a diferencia de la expresión de miocilina en los cultivos de MT correspondientes ⁽²³⁸⁾. Estos resultados sugieren que la expresión de miocilina no se altera sistémicamente, sino más bien que su expresión puede contribuir a la patogénesis GPAA en tejidos específicos, tales como la MT.

9.13.14. PGDS

Prostaglandina H2D-isomerasa (PGDS). Recientemente se ha demostrado la capacidad de PGDS para inducir la apoptosis en una variedad de tipos de células incluyendo células epiteliales, células neuronales, y las células musculares lisas vasculares ⁽²³⁹⁾. Por lo tanto, se sugirió que PGDS podría mediar en la apoptosis de la MT. Se ha demostrado un aumento significativo de PGDS en el HA de pacientes con GPAA comparados con los controles mediante análisis proteómicos ⁽¹⁸⁴⁾.

9.13.15. FOSFOLIPASA A2

La fosfolipasa A2 (PLA2) pertenece a una superfamilia de enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces éster de los fosfolípidos. Recientemente se ha demostrado que la forma secretora de PLA2-IIA (sPLA2-IIA) se sobreexpresa en la MT de ojos con GPAA . Este resultado apoya la hipótesis de que el estrés oxidativo puede jugar un papel importante en la patogénesis de GPAA. La sPLA-IIA se ha propuesto como un marcador inflamatorio de la enfermedad cardiovascular, apoyando la opinión de que las enfermedades vasculares y GPAA pueden compartir mecanismos fisiopatológicos comunes ⁽²⁴⁰⁾.

9.13.16. TRANSFERRINA

La transferrina es un miembro de una gran familia de proteínas de asociación a hierro y, posiblemente, de zinc entre los sitios de absorción, almacenamiento y utilización. Debido a que la transferrina está presente en sangre a una concentración que es aproximadamente 200 veces mayor que en HA, es particularmente un buen marcador para el estudio de la integridad de la barrera hemato-acuosa. También se ha implicado en los cambios fisiopatológicos de glaucoma ⁽²⁴¹⁾. Transferrina elevada se ha observado en el HA de pacientes con GPAA, fenómeno atribuido a la PIO elevada ⁽¹⁸⁴⁾.

9.13.17. TRANSTIRETINA

La transtiretina (TTR) es una proteína plasmática responsable del transporte de la tiroxina y retinol ⁽²⁴²⁾. A veces TTR y sus variantes conducen a la polimerización extracelular de fibrillas proteicas insolubles llamadas depósitos de amiloide. El mecanismo de la acumulación todavía es desconocido. El aumento de los niveles de TTR en el HA de pacientes con glaucoma indican que esta proteína podría desempeñar un papel en la patogénesis del glaucoma. La transtiretina se ha identificado en los estudios de la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer, y GPAA ⁽²⁴³⁾, y se han hallado diferencias significativas en la concentración de TTR en el HA entre los pacientes con GPAA y sus controles ^(184, 243).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nuestra hipótesis de trabajo es la siguiente:

“ Existen factores de riesgo emergentes, tanto exógenos como endógenos en los pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto. Así mismo, existen biomarcadores de estrés oxidativo en el humor acuoso de los mismos. El estudio de ambos nos puede permitir formular un perfil de predictores clínico-analíticos para el desarrollo o la progresión del Glaucoma ”.

OBJETIVOS

1) Describir y analizar la presencia de factores de riesgo exógenos y endógenos estudiando las características demográficas de una población de pacientes con GPAA comparadas con un grupo de pacientes no glaucomatosos.

2) Analizar la presencia de biomarcadores de estrés oxidativo, cuantificando la concentración de Malonildialdehido y el Estado Antioxidante Total en el humor acuoso de una población de pacientes con GPAA sin catarata y compararla con la de un grupo de pacientes no glaucomatosos sometidos a cirugía de catarata.

3) Analizar la relación de los valores obtenidos en ambos estudios para demostrar asociaciones y determinar predictores de progresión de enfermedad glaucomatosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del estudio se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universidad de Valencia en la reunión celebrada el día 15 de junio de 2011. En todo momento estuvo sujeto a los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. Así mismo, recibió el visto bueno del Comité de Bioseguridad de la Universidad de Valencia.

1.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los pacientes enrolados en el presente estudio consintieron en participar en el mismo, tras ser convenientemente informados. Así mismo, recibieron y firmaron el correspondiente consentimiento informado acerca de la donación voluntaria de muestras biológicas (que vayan a ser anonimizadas) para investigación obtenidas en el curso de procedimientos quirúrgicos, terapéuticos o diagnósticos. Empleamos para

ello el consentimiento propuesto y publicado por la Red Valenciana de Biobancos, dependiente de Agencia valenciana de salud, Generalitat Valenciana ⁽²⁴⁴⁾.

1.3. TIPO DE ESTUDIO

Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral se ha realizado un estudio prospectivo, observacional, transversal, analítico y no experimental, de casos estudiados frente a un grupo comparativo no control, mediante el cual identificamos un grupo de pacientes (casos) con una enfermedad (glaucoma primario de ángulo abierto) y los comparamos con un grupo que no presentan la enfermedad (grupo comparativo). Investigamos si los pacientes presentan diversos factores de riesgo en estudio, comparando las medias o las proporciones en ambas poblaciones, siendo ambos grupos de pacientes sometidos a procedimientos similares y con la misma metodología.

En el mismo se incluyó de forma consecutiva una muestra constituida por 175 pacientes, de los cuales 88 constituyen el grupo de glaucoma (GG) y 87 constituyen el grupo comparativo (GC). Los datos aportados en esta Tesis fueron recogidos por un único explorador. El diseño del presente trabajo busca obtener información sobre las teorías acerca de biomarcadores etiopatogénicos del Glaucoma. Así, se extrajeron intraoperatoriamente muestras del humor acuoso de los pacientes para

evaluar la presencia de diversas moléculas implicadas en la homeostasis del mismo. Determinamos a través de diversos ensayos bioquímicos, las actividades oxidativa y antioxidante, cuya significación e implicación en la posible etiología y patogenia del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) han sido documentadas en la bibliografía. Por otro lado, se realizó un estudio epidemiológico basado en los datos de las historias clínicas y diversos cuestionarios de salud para obtener información relevante acerca de enfermedades sistémicas de interés, así como de ciertos hábitos de consumo, estilo de vida y actividad física con el objetivo de documentar la existencia de factores de riesgo emergentes en este ámbito de estudio.

1.4. POBLACIÓN MUESTRAL. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Seleccionamos, aleatoriamente 175 pacientes de ambos sexos, con rango de edad comprendido entre 40 y 90 años de edad (71 +/- 8 años) que acudieron a las consultas de Oftalmología del Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Consorcio sanitario público (Sevilla) entre 2012-2014.

1.4.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

1.4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1) Grupo Glaucoma: pacientes afectos de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto con indicación de cirugía (GG, n =88). Ninguno presentaba otra patología ocular degenerativa.

2) Grupo Cataratas: individuos con indicación de cirugía de cataratas (GC, n = 87). Estos pacientes constituyeron el grupo comparativo, no control, y no presentaron patologías oculares diferentes de ésta.

1.4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Grupo Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GG).

1. Tener un tipo de glaucoma diferente del primario de ángulo abierto u otra patología ocular.
2. Edad < 40 años o > 90 años.
3. Padecer cáncer o enfermedades neurológicas degenerativas.

Grupo Cataratas (GC)

1. Tener cualquier patología ocular diferente de las cataratas.
2. Edad <40 años o > 90 años.
3. Padecer cáncer o enfermedades neurológicas generativas.

2. PROTOCOLO EXPLORATORIO.

Para el desarrollo del estudio se diseñó un protocolo exploratorio, que permitió recoger de manera concisa tanto los datos demográficos de cada uno de los sujetos como los resultados funcionales y estructurales de las diferentes exploraciones clínicas y pruebas complementarias desde el punto de vista oftalmológico.

2.1. HISTORIA CLÍNICA GENERAL Y OFTALMOLÓGICA

La historia clínica indicó la fecha del diagnóstico, la duración del proceso y de las cifras de PIO media en el momento de la indicación quirúrgica, de los campos visuales y del análisis de la papila. Además se valoraron tratamientos hipotensores médicos y el número de fármacos empleados. Según el criterio facultativo y el riesgo de progresión de la enfermedad se recomendó la cirugía oportuna previo informe al paciente y firma del consentimiento informado escrito correspondiente. Se plasmó el tipo de cirugía realizada y el criterio para la elección de la técnica quirúrgica. De modo análogo, en los individuos del grupo comparativo se realizó una historia clínica y exploración similar, efectuando en todos ellos una indicación quirúrgica de facoemulsificación de catarata con implante de lente intraocular. Los datos referentes a la encuesta epidemiológica fueron extraídos tanto de la Historia Clínica Hospitalaria como de la Historia Clínica de Atención Primaria.

2.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo:

- Agudeza visual corregida medida con optotipo de Snellen
- Refracción
- Biomicroscopía de segmento anterior con lámpara de hendidura
- Gonioscopia
- Funduscopia con lente de +78D (Volk) en lámpara de hendidura, con estudio de morfología papilar.
- Presión intraocular mediante tonómetro de aplanación de Perkins
- Paquimetría ultrasónica con medida de espesor corneal central
- Perimetría automatizada. Campimetría blanco/blanco Humphrey estrategia umbral 24/2, con referencia de parámetros (desviación media –DM- y desviación estándar del modelo –DSM-).

2.3. ENCUESTA SOBRE VARIABLES DEMOGRÁFICAS: ENFERMEDADES ASOCIADAS Y ESTILO DE VIDA

2.3.1. EJERCICIO FÍSICO

Conocemos, gracias a la evidencia aportada por diversos estudios ^(82,83), el efecto beneficioso que presenta sobre la salud ocular el ejercicio físico,

más concretamente el hecho de que practicar ejercicio moderados habitualmente reducen el riesgo de baja presión de perfusión ocular. En nuestro trabajo empleamos la versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM), versión válida y fiable en población mayor o igual a 50 años ⁽²⁴⁵⁾.

Existen dos publicaciones electrónicas con la información necesaria para aplicar el VREM. Una guía del usuario con las instrucciones para los entrevistadores ⁽²⁴⁶⁾ y una hoja de cálculo en formato Excel para su adecuada cumplimentación y gestión de los datos obtenidos

Sexo: ____	Edad: ____
¿Qué actividad física ha hecho durante su tiempo libre en el ÚLTIMO MES O MES HABITUAL?	
1. Caminar.	Día/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____
2. Hacer trabajo en el huerto.	Día/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____
3. Hacer deporte o bailar. ¿Qué tipo de deporte o baile?	
Tipo de deporte/baile _____	Día/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____
4. Subir escaleras	Días/meses ____ Pisos/día ____
En UNA SEMANA O SEMANA HABITUAL:	
5. ¿Cuánto tiempo dedica a ir a comprar a PIE?	Minutos/semana ____
6. ¿Cuánto tiempo dedica a LIMPIAR la casa?	Minutos/semana ____

Tabla 2. Versión Reducida en Español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM)

Una vez rellenados los campos, de forma automática se calcula el gasto energético en el tiempo libre (en METS-min/14 días) a la vez que clasifica

al individuo en función de su gasto energético entre: sedentario, moderadamente activo, activo y muy activo ⁽²⁴⁷⁾.

2.3.2. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

(IMC; en Kg/m²): Establecimos tres subgrupos de pacientes atendiendo al índice de masa corporal siguiendo los criterios de la OMS: Normopeso: IMC<25. Sobrepeso: IMC \geq 25. Obesidad: IMC>30. Las medidas de talla y peso fueron extraídas de la historia clínica de Atención Primaria.

2.3.3. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

Valoramos en el presente trabajo la presencia o no en la Historia Clínica del diagnóstico: Cardiopatía Isquémica Crónica Estable, siguiendo las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología 2013 ⁽²⁴⁸⁾.

2.3.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Igualmente valoramos la presencia en la Historia Clínica de los pacientes del diagnóstico: Hipertensión arterial, siguiendo los criterios de la Clasificación del Joint National Committee VIII (se define presión arterial sistólica \geq 140 mmHg y presión arterial diastólica \geq 90 mmHg en pacientes que no estén tomando medicación) ⁽²⁴⁸⁾.

2.3.5. DIABETES MELLITUS

Extraído de la Historia Clínica, valoramos como dicotómica la presencia o ausencia de Diabetes mellitus, siguiendo los Estándares del Medical Care in Diabetes 2014 ⁽²⁴⁹⁾.

2.3.6. DISLIPEMIA

Definimos la variable dislipemia como cualquier alteración en los niveles de lípidos plasmáticos (colesterol, sus fracciones y triglicéridos) ya sea por exceso o por defecto, siguiendo la clasificación simplificada de las hiperlipidemias de Alvarez A. ⁽²⁵⁰⁾, siendo los datos analíticos obtenidos de la Historia Clínica. A efectos de estudio en el presente trabajo definimos la variable como dicotómica: presencia o ausencia de dislipemia.

2.3.7. CONSUMO DE ALCOHOL Y/O TABACO

La valoración de estas conductas en el presente trabajo se extrajo de los antecedentes personales y hábitos referidos en la Historia Clínica. Se presentan los resultados en forma de variable dicotómica: consumo: afirmativo/negativo.

2.3.8. DESÓRDENES ANÍMICOS: ANSIEDAD, DEPRESIÓN

Definimos paciente con desorden psicopatológico ansioso o depresivo si en la Historia Clínica se explicitaba alguno de los siguientes diagnósticos, siguiendo los criterios de clasificación aconsejados por la OMS en su Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)⁽²⁵¹⁾ :

(F30-39) Trastornos del humor (afectivos):

- (F32) Episodio depresivo
- (F33) Trastorno depresivo recurrente
- (F34) Trastornos afectivos persistentes
- (F38) Otros trastornos afectivos
- (F39) Trastorno afectivo sin especificar

(F40-49) Trastornos neuróticos, trastornos relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos:

- (F40) Trastornos fóbicos de ansiedad
- (F41) Otros trastornos de ansiedad
- (F42) Trastorno obsesivo-compulsivo
- (F43) Reacción al estrés grave y trastornos de adaptación
- (F44) Trastorno de conversión disociativo
- (F45) Trastorno somatomorfo
- (F48) Otras neurosis

2.3.9. SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Se consigna en el presente trabajo la presencia/ausencia de la misma en la Historia Clínica.

3. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

3.1. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS CLÍNICAS

3.1.1. PERIMETRÍA AUTOMATIZADA CONVENCIONAL

Esta prueba se realizó utilizando un perímetro Humphrey Field Analyzer modelo 750i (Zeiss Humphrey Systems, Dublín, EEUU), con la estrategia 24-2 SITA Standard en condiciones de baja iluminación. Para el análisis de los datos campimétricos se empleó el programa estadístico que incorpora el propio perímetro. Como criterios de fiabilidad se aceptaron los utilizados por el propio perímetro:

- Falsos positivos y/o falsos negativos menores del 20% y/o
- Pérdidas de fijación inferiores al 20% ^(252,253)

Se consideró un resultado anormal en la perimetría automatizada cuando:

- En el mapa de desviación patrón, apareció al menos un grupo de 3 o más puntos contiguos con una $p < 0,05$ ó 2 puntos contiguos con una $p < 1$ %. Los grupos de puntos tenían que estar en el mismo hemisferio y fuera de los bordes de la mancha ciega ⁽²⁵⁴⁾.

MATERIAL Y METODOS

- Una desviación estándar de la media con una $p < 5\%$.
- Una prueba del hemicampo glaucomatoso fuera de límites normales ⁽²⁵⁵⁾.

Así mismo, basándonos en la clasificación de los defectos en el campo visual propuesta por Hodapp, Anderson y Parrish ⁽²⁵⁶⁾ definimos los estadios de severidad (ausente, leve, moderado, severo, terminal) del daño funcional de los pacientes glaucomatosos.

3.1.2. PAQUIMETRÍA

La medición ultrasónica se realizó con el paciente sentado mirando derecho hacia el frente en posición primaria de la mirada (medición del espesor corneal central). Se colocó una gota de propacaína clorhidrato en cada ojo y se colocó la sonda en forma perpendicular. Se realizaron 10 tomas y se obtuvo el promedio de las mismas, no debiendo ser mayores a 5 micras de diferencia. El paquímetro ultrasónico utilizado fue el paquímetro 200p+ Micropach Sonomed. El mismo se caracteriza por ser portátil, de fácil manejo, exacto y confiable y por presentar una baja variabilidad inter e intraoperador (operador adecuadamente entrenado para su uso). Sin embargo por ser un método de contacto requirió una mayor colaboración del paciente así como también de la habilidad del operador. Esto hace que sea considerado en parte operador dependiente.

Se utilizó una sonda de 20 Mhz con una precisión de +/- 5 micras y con una velocidad de conducción de 1640 m/s.

3.1.3. TONOMETRÍA DE APLANACIÓN

La presión intraocular de todos los participantes fue realizada mediante el tonómetro de aplanación de Perkins ⁽²⁵⁷⁾, variante portátil del tonómetro de Goldman, cuyas medidas de PIO presentan una elevada correlación entre sí ⁽²⁵⁸⁾. Estos tonómetros son considerados hasta la fecha el gold estándar de medición de la presión intraocular.

3.1.3. VALORACIÓN CLINICA MORFOLÓGICA DE LA PAPILA ÓPTICA

Para el propósito de este estudio se ha realizado una valoración clínica cuantitativa de la papila óptica con pupila dilatada en lámpara de hendidura mediante el empleo de una lente de no contacto de 78 dioptrías de la casa Volk . Han sido valorados dos hallazgos:

a) Tamaño de la papila (diámetro papilar vertical). El grosor del anillo neuroretiniano, y a la inversa, el tamaño de la excavación, varía de manera paralela al tamaño global de la papila ⁽²⁵⁹⁾, cuyo tamaño presenta una elevada variabilidad interindividual. El diámetro vertical de la papila se puede medir en la lámpara de hendidura usando una lente de alto poder convergente. La hendidura de luz debe ser coaxial con el eje de observación, utilizando una hendidura delgada, definiendo el borde

interno del anillo de Elschmig como zona de referencia. La corrección de la magnificación varía según las dimensiones ópticas del ojo y con el tipo de lente utilizada en el examen. En nuestro caso (Volk +78D), el diámetro vertical de la papila se puede clasificar en: Pequeño (<1,3 mm), Medio (1,3 a 1,75 mm), y Grande (>1,75 mm).

b) Anchura del anillo. Se ha reportado la relación excavación/papila vertical (0, 0,1, 0,2...) ponderándola respecto del tamaño absoluto de la papila en cada caso, para minimizar el riesgo de infra o supraestimar excavaciones. Es conocido que una relación copa/disco grande en un papila de gran tamaño se puede considerar erróneamente glaucomatosa y viceversa ⁽²⁶⁰⁾.

3.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANALÍTICAS

3.2.1. TÉCNICA DE EXTRACCIÓN Y ALMACENAJE

El procedimiento de extracción de muestras siguió un protocolo establecido previamente. Las muestras de humor acuoso fueron obtenidas intraoperatoriamente, mediante un procedimiento estricto de obtención, transporte y almacenaje de las mismas, poniendo especial cuidado en protegerlas de la exposición excesiva a la luz. Una muestra de 0,2 ml. de humor acuoso fue obtenida del ojo al principio del acto quirúrgico bajo estrictas condiciones de asepsia, mediante aspiración a

través de una paracentesis corneal, empleando una aguja de 27 G y bajo un microscopio quirúrgico (ZEISS), poniendo especial cuidado para evitar su contaminación.

Una vez obtenidas las muestras de humor acuoso, éstas fueron inmediatamente depositadas en criotubos, identificadas e introducidas en un congelador a -20°C hasta concluir la cirugía, momento en el que fueron transportadas hasta el congelador del laboratorio central, permaneciendo almacenadas a -80°C (NUAIREUN-6514E). En su momento los grupos de muestras fueron transportadas en condiciones óptimas para muestras congeladas, hasta recogerlas y almacenarlas en el laboratorio de la Unidad de Investigación Oftalmológica (Valencia) donde se mantuvieron hasta su procesamiento final.

3.2.2. METODOLOGÍA DE LAS PRUEBAS ANALÍTICAS BIOQUÍMICAS EN HUMOR ACUOSO

El objeto del presente estudio analítico consiste en evaluar la presencia de biomarcadores de estrés oxidativo en el humor acuoso de nuestros pacientes, tanto casos como grupo comparativo. Para ello hemos valorado como representativas la determinación bioquímica tanto de la Actividad Oxidante como del Estado Antioxidante Total en el humor acuoso.

3.2.2.1. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD OXIDANTE

Decidimos realizar una determinación de un producto de la peroxidación lipídica, el Malonildialdehido (MDA) en muestras de humor acuoso, como un método de valoración de la formación de radicales libres y por ello, un representante del estado oxidativo del humor acuoso. Para ello, empleamos la técnica del Acido Tiobarbitúrico (TBA) y las especies reactivas ⁽²⁶¹⁻²⁶³⁾ 1-3 que reaccionan con él (TBARS). Este producto será denominado de ahora en adelante con los caracteres internacionales reconocidos MDA-TBARS.

3.2.2.1.a) TÉCNICA

En primer lugar preparamos en tubos eppendorf los patrones, de concentraciones crecientes de MDA, a partir de MDA stock (1,1,3,3-Tetraetoxipropano, SIGMA), según se muestra la siguiente tabla:

	MDA (μM)	$V_{\text{MDA}}(\mu\text{L})$	$V_{\text{PBS}}(\mu\text{L})^*$
P1	0	0	60
P2	1	30	30
P3	3	9	51
P4	5	15	45
P5	10	30	30

*PBS 0,01M

Tabla 3. Preparación de los patrones para determinación de MDA

Una vez preparados, 50 OL de cada uno de los patrones son trasladados a tubos de vidrio, en los que será realizada el resto de la técnica.

Las muestras a analizar son almacenadas en criotubos. De ellos, se selecciona un volumen de 50 OL que también es pasado a tubos de vidrio. Una vez dispuestos los distintos patrones y muestras en estos tubos de vidrio, se continúa con la técnica, realizando los siguientes pasos:

1. Añadir 80 OL de Sodium Dodecil Sulfate 7% (SDS).
 2. Añadir 800 OL de HCl 0.1 N.
 3. Añadir 120 OL de ácido fosfotúngstico 1%.
 4. Añadir 400 OL de TBA 0.67%.
 - Mezclar, tapar y calentar a 98°C durante 1 hora (en oscuridad).
 5. Añadir 800 OL de n-butanol.
 - Centrifugar a 2800g durante 10 minutos.
- ⇒ Cargar 250 OL en placa microtitter y leer la fluorescencia (Fluoroscán Ascent FL). Longitud de onda de excitación 544 nm, emisión 593 nm.

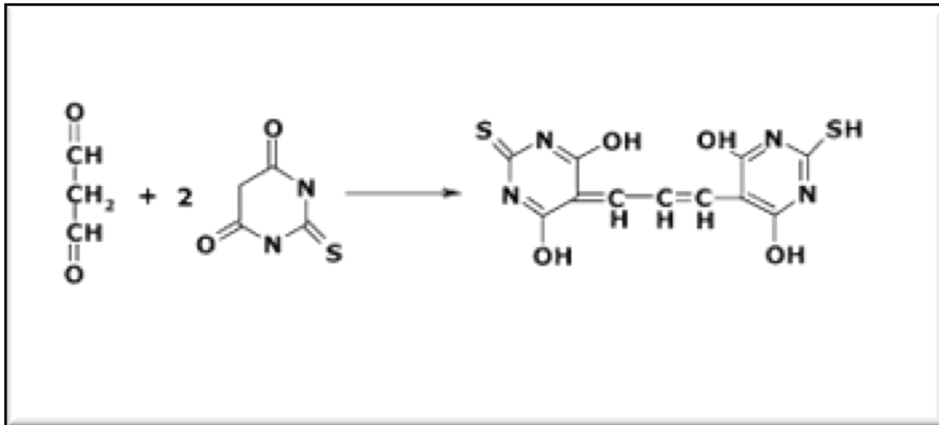


Fig. 2. Esquema de la reacción entre el malonildialdehído y el ácidotiobarbitúrico. Tomada de: Northwest Life Science Specialties L.L.C.



Fig. 3. Fluorímetro Fluoriscan Ascent FL usado en la determinación del MDA. Tomada de: Zanón-Moreno V. Estrés oxidativo en el Glaucoma primario de ángulo abierto. Prevención de la ceguera por Glaucoma. Valencia: Universitat de València. 2008. 150 pp. Tesis Doctoralis.

3.2.2.2. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

La actividad antioxidante ha sido valorada como biomarcador mediante la determinación del Estado Antioxidante Total.

3.2.2.2.a) TÉCNICA

Para ello hemos empleado una técnica enzimático-colorimétrica mediante un preparado comercial de Laboratorios Randox S.L. (Total Antioxidant Status, ref. NX2332). En esta técnica se hace reaccionar la ferrilmioglobina (ferrilMb), una proteína hémica de naturaleza radicalaria, formada al reaccionar la metamioglobina con el H₂O₂ y que se ha detectado in vivo con el ABTS (2,2'-azino-di-[3-etilbenzotiazolín sulfonato]) para así obtener el radical catión ABTS, que presenta color verde-azulado, cuya intensidad de color puede medirse en espectrofotómetro a 600 nm (Dynatech MR 7000). La presencia de antioxidantes inhibe la formación de este catión, de modo que se producirá una reducción en la intensidad de la coloración, proporcional a la concentración de antioxidantes de la muestra ⁽²⁶⁴⁻²⁶⁷⁾.



Fig. 4. Fotografía del lector de placas Dynatech MR7000 utilizado en la determinación del estado antioxidante total. Tomada de: Zanón-Moreno V. Estrés oxidativo en el Glaucoma primario de ángulo abierto. Prevención de la ceguera por Glaucoma. Valencia: Universitat de València. 2008. 150 pp. Tesis Doctoralis.

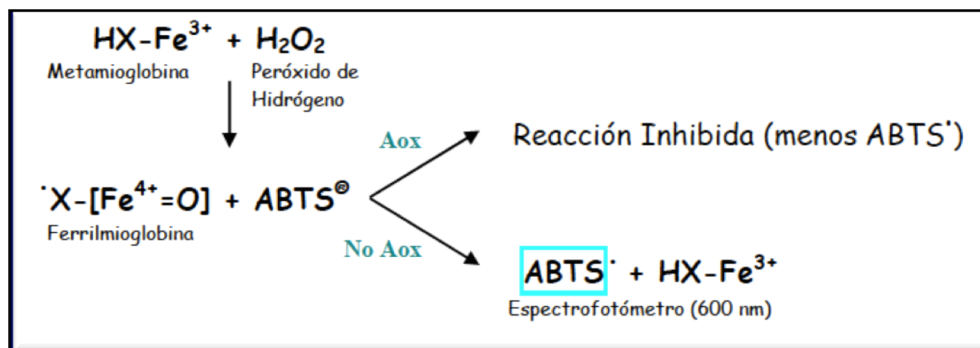


Fig. 5. Reacciones bioquímicas que tienen lugar en la determinación del estado antioxidante total. Tomada de: Zanón-Moreno V. Estrés oxidativo en el Glaucoma primario de ángulo abierto. Prevención de la ceguera por Glaucoma. Valencia: Universitat de València. 2008. 150 pp. Tesis Doctoralis.

Los reactivos incluidos en el kit son los que se muestran en la siguiente tabla:

	Concentración Inicial		Concentración Inicial
TAMPÓN		CROMÓGENO	
Tampón fosfato salino	80 mmol/L, pH = 7.4	Metamioglobina	6.1 µmol/L
SUSTRATO		ABTS	610 µmol/L
Peróxido de hidrógeno	250 µmol/L	PATRÓN*	Lote específico

*6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromán-2-ácido carboxílico

Tabla 4. Reactivos incluidos en el kit TOTAL ANTIOXIDANT STATUS, de Laboratorios RANDOX S.L.

La preparación de los reactivos se realizó de la siguiente manera:

1. Tampón. Listo para usar.
2. Cromógeno. Reconstituir un vial de cromógeno con 10 mL de tampón.
3. Sustrato. Diluir 1 mL de sustrato con 1.5 mL de tampón.
4. Patrón. Reconstituir un vial de patrón con 1 mL de agua destilada.

Una vez preparados los reactivos, procedemos con la técnica:

- Cargar en placa multipocillos (96 pocillos) 10 OL de patrón, blanco y de cada una de las muestras.
- Añadir 250 OL de cromógeno.
⇒ Mezclar y leer la absorbancia A1 (600 nm).
- Añadir 50 OL de sustrato.
⇒ Mezclar y leer la absorbancia A2 (600 nm) después de exactamente 3 minutos.

Una vez leídas las absorbancias, calcular la diferencia entre A2 y A1:

$$A2 - A1 = \Delta A \text{ de muestra/patrón/blanco}$$

La concentración del antioxidante total se calculó con la siguiente fórmula:

(donde Factor = concentración del patrón/(\(\Delta A_{\text{Blanco}} - \Delta A_{\text{Patrón}}\))

$$\text{Antioxidante total (mmol/L)} = \text{Factor} \times (\Delta A_{\text{Blanco}} - \Delta A_{\text{Muestra}})$$

4. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 15.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL). En el análisis descriptivo se calcularon los valores medios y las desviaciones estándar en cada grupo para todas las variables continuas (edad, agudeza visual, presión intraocular, relación excavación/papila, años de tratamiento del glaucoma, índice de masa corporal, MDA y AOXT). Estas variables se presentan en forma de medias \pm desviación típica con sus valores máximos y mínimos. La información descriptiva se complementa con los gráficos más apropiados para visualizar los patrones característicos de la misma: gráficos circulares en 3D, histogramas, gráficos de dispersión de puntos, diagramas de cajas y bigotes, curvas ROC, etc.

Para la obtención de los p-valor en las comparaciones de medias de las variables continuas, los datos se analizaron empleando el test t de

Student para muestras independientes, tras verificar que los datos presentaban una distribución de acuerdo a la distribución normal (mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, que evalúa el ajuste a una distribución) y que existía homogeneidad en las varianzas de los grupos (mediante el test de Levene). Los resultados obtenidos permiten aceptar la hipótesis de normalidad en la mayoría de los casos, por lo que la metodología estadística se orienta, en general, a la aplicación de tests paramétricos. Para evaluar la existencia de correlaciones entre las variables continuas estudiadas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson, que mide el nivel de correlación lineal entre dos variables normales. Se contrastará la hipótesis de nulidad de dicho coeficiente mediante los niveles de significación, como expresión de la significación estadística de la relación estudiada.

En las variables categóricas analizadas (presencia o no de: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, cardiopatía, alcoholismo, tabaquismo, realización de actividad física, ansiedad, y depresión) se calcularon los valores de la Chi cuadrado de Pearson, para evaluar si todas las categorías contenían las mismas proporciones de valores y se obtuvieron las odds-ratio, para estimar la potencia de la asociación entre la presencia de un factor y la incidencia de un evento.

Finalmente, realizaremos un modelo de regresión logística multifactorial cualitativo de los datos relativos a las diferentes variables, para predecir el

MATERIAL Y METODOS

resultado de la variable categórica “subgrupo glaucoma” frente a “subgrupo comparativo catarata” en función de las variables independientes o predictoras y su influencia para realizar predicciones del estado de futuros pacientes. El método de regresión utilizado es el método “hacia adelante”, consistente en introducir las variables de una en una, según el orden de influencia, e ir controlando la eliminación sucesiva de variables no significativas, hasta obtener el modelo definitivo. Se presentarán también los contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis de la investigación.

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0,05$), de forma que cualquier p-valor menor a 0,05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0,05 indica ausencia de relación.

Además, en una muestra como la analizada ($n=175$), con un nivel de significatividad del 5% y una Z de 1,645, considerando como significativas diferencias de 5,5 puntos entre los valores del grupo glaucoma y del grupo comparativo y asumiendo una desviación típica de 3,5 como la obtenida en la muestra, la potencia alcanzada, tanto por la determinación de comparaciones de medias como de proporciones, será pues mayor de 80%.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra para la investigación está constituida por 175 pacientes, de los cuales 88 constituyen el grupo de glaucoma (GG) y 87 constituyen el grupo comparativo (GC).

Al segmentar la muestra por los subgrupos, el grupo de pacientes con glaucoma está constituido por 45 hombres (51,1% de la muestra) y 43 mujeres (48,9% de la muestra); el grupo comparativo está formado por 29 hombres (33,3% de la muestra) y 58 mujeres (66,7% de la muestra).

Según la variable "sexo", se obtiene la siguiente distribución muestral:



Fig. 6. Diagrama de sectores. Distribución por sexo de ambos grupos

RESULTADOS

La edad media del grupo de los pacientes con glaucoma era $70,13 \pm 8,981$ años, con un recorrido entre 47 y 89 años, mientras que la edad media de los pacientes del grupo comparativo era de $72,48 \pm 8,016$ años, con un recorrido entre 40 y 88 años. La diferencia de la media de las edades entre los subgrupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,069$, test t de Student de datos independientes). Una representación gráfica de la variable “edad” en la muestra en los dos subgrupos muestra que las distribuciones en ambos subgrupos serían bastante semejantes, siendo los grupos de edad más frecuentes los comprendidos entre 61-70 años y entre 71-80 años, tanto en el grupo de pacientes con glaucoma como en el grupo comparativo, lo que se aprecia en el siguiente diagrama de barras:

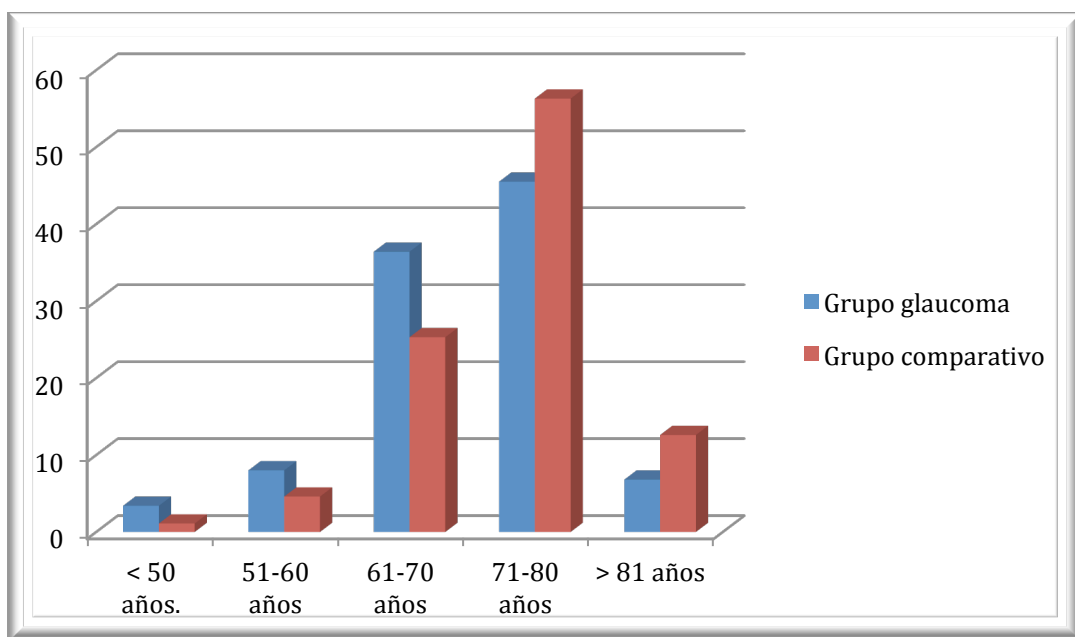


Fig. 7. Diagrama de barras. Distribución por grupos de edad

A partir de los estudios de perimetría automatizada Humphrey realizados durante el proceso de exploración oftalmológica obtuvimos los índices visuales globales (DM, y DSM). Respecto a la DM, en los pacientes del grupo glaucoma presentó un valor de $-17,39 \pm 7,80$ dB, mientras que en los pacientes del grupo comparativo, la DM presentó unos valores medios de $-5,55 \pm 3,36$ dB, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$; test t de Student de datos independientes). Respecto a la DSM, en los pacientes del grupo glaucoma se presentó un valor de $8,71 \pm 2,94$ dB, en tanto que en los pacientes del grupo comparativo, la DM presentó un valor medio de $2,03 \pm 0,66$ dB, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$; test t de Student de datos independientes).

Los 88 pacientes del grupo de glaucoma fueron subdivididos en función de su gravedad, de acuerdo con los criterios del estadio de severidad de Hodapp-Parrish-Anderson, presentando la siguiente distribución: 5 pacientes (5,68% de la muestra) estaban en estadio I; 32 pacientes (36,36% de la muestra) estaban en estadio II; 23 pacientes (26,13% de la muestra) estaban en estadio III; y 28 pacientes (31,81% de la muestra) estaban en estadio IV. La mayoría de los pacientes (57,94%) presenta una forma avanzada de la enfermedad, como se representa en el gráfico:



Fig. 8. Diagrama de sectores. Distribución de estadios de severidad grupo glaucoma

Por otra parte, en los pacientes del grupo de glaucoma, el tiempo de evolución de la enfermedad es, en promedio, de $8,92 \pm 6,277$ años, el número de fármacos antiglaucomatosos tópicos que llevaban los pacientes en promedio era de $2,26 \pm 0,733$, siendo la representación gráfica de la distribución de los años de evolución de la enfermedad en un diagrama de “cajas y bigotes” la siguiente:

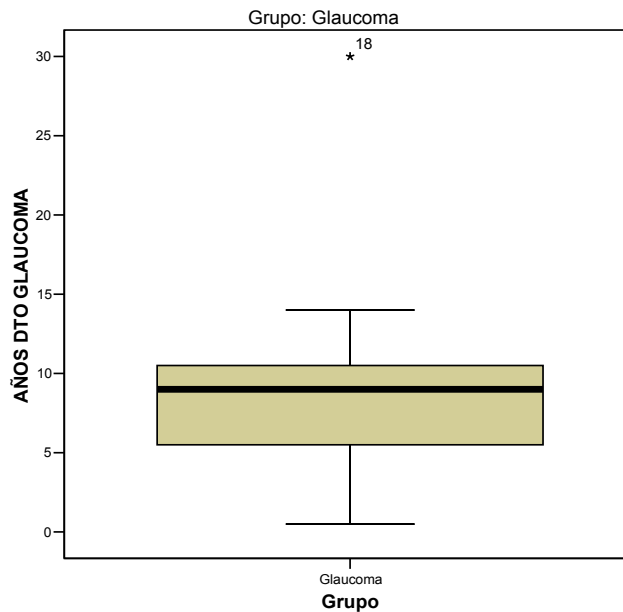


Fig. 9. Diagrama de cajas. Distribución de los años de evolución de la enfermedad

Las cirugías que se realizaron en los pacientes del grupo de glaucoma incluidos en nuestro estudio fueron: esclerectomía profunda no perforante en 55 pacientes (62,5%), y trabeculectomía en 33 pacientes (37,5%). Por el contrario, la totalidad de los pacientes del grupo comparativo fueron sometidos a facoemulsificación de catarata con implante de LIO, pues como expusimos previamente, dicho grupo estaba constituido por pacientes con cataratas que iban a ser intervenidos de forma programada y que no presentaban signos de neuropatía óptica glaucomatosa. En la siguiente figura se expone la representación gráfica de la distribución de las cirugías realizadas en los pacientes del grupo de glaucoma.

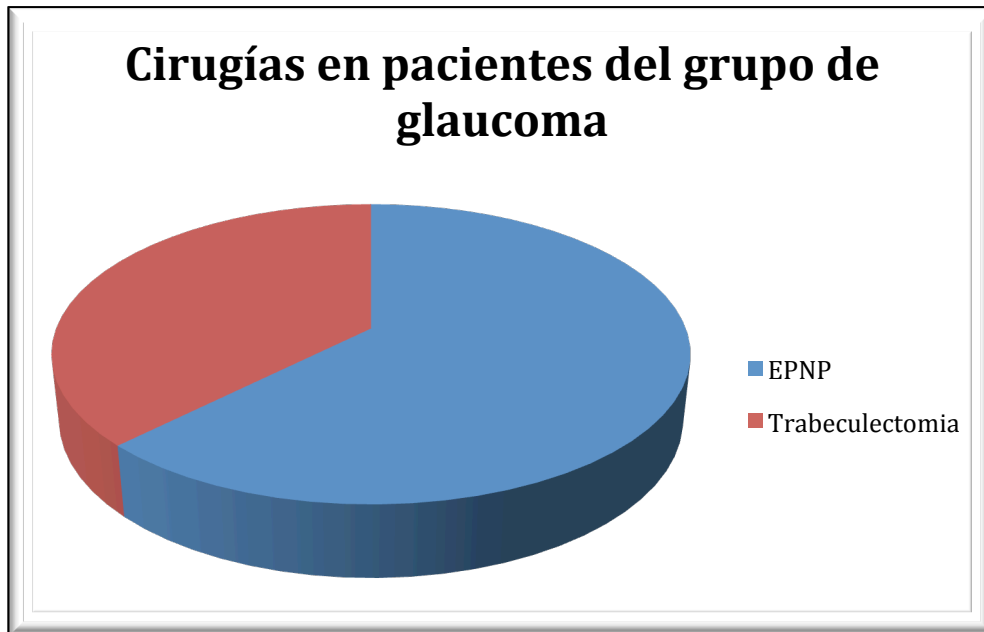


Fig. 10. Diagrama de sectores. Distribución de cirugías. Grupo glaucoma

Asimismo, los pacientes del grupo de glaucoma tenían un promedio de espesor corneal central de 535 ± 31 micras, mientras que los pacientes del grupo catarata presentaban un promedio en la paquimetría central de 536 ± 31 micras, y esta diferencia no era significativa ($p = 0,926$; test t de Student de datos independientes).

2. COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE GRUPOS

Presentaremos a continuación los datos más relevantes de la estadística descriptiva básica en las variables continuas analizadas y las correspondientes comparaciones de medias entre ambos subgrupos.

2.1. VARIABLE AGUDEZA VISUAL

La agudeza visual media expresada en valores decimales en los pacientes del grupo glaucoma era de $0,363 \pm 0,14$, con un rango comprendido entre 0,1 y 0,6; por el contrario en los pacientes del grupo comparativo, la agudeza visual media era de $0,282 \pm 0,09$, con un rango comprendido entre 0,1 y 0,4. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,043$; test t de Student de datos independientes). La justificación para esta diferencia estriba en las bajas agudezas visuales que las opacidades de cristalino provocaban en los pacientes del grupo comparativo, dado que eran pacientes que iban a ser operados de cataratas.

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor); se expone una representación gráfica de la sensibilidad frente a $(1 - \text{especificidad})$ para un sistema clasificador binario según varía el umbral de discriminación. En la variable continua Agudeza Visual, el área bajo la curva tiene un valor de 0,703 (donde p valor asintótico = 0,067). Si establecemos un punto de corte en 0,360, donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,632 y de especificidad de 0,818 para el grupo de pacientes con glaucoma.

RESULTADOS

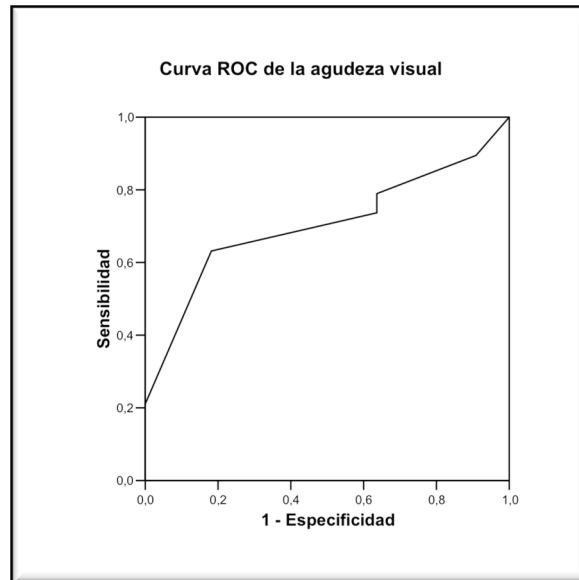


Fig. 11. Curva ROC de Agudeza Visual

2.2. VARIABLE PRESIÓN INTRAOCULAR

El promedio de presión intraocular determinada por tonometría de aplanación de Perkins en los pacientes del grupo glaucoma fue de $24,90 \pm 4,42$ mmHg, con un rango comprendido entre 16 y 40 mmHg; por el contrario en los pacientes del grupo comparativo la presión intraocular media fue de $16,91 \pm 2,54$ mmHg, con un rango comprendido entre 13 y 21 mmHg. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$; test t de Student de datos independientes). La explicación para esta diferencia en las medias radica en que los pacientes del grupo glaucoma fueron seleccionados a partir de pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente de su enfermedad, dado que con tratamiento médico no se obtenía una presión intraocular satisfactoria.

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva de ROC. En esta imagen exponemos una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad) para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. En la variable continua PIO, el área bajo la curva tiene un valor de 0,973 (p valor asintótico < 0,001). Si establecemos un punto de corte en 20,50 mmHg, donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,931 y de especificidad de 0,957 para el grupo de pacientes con glaucoma.

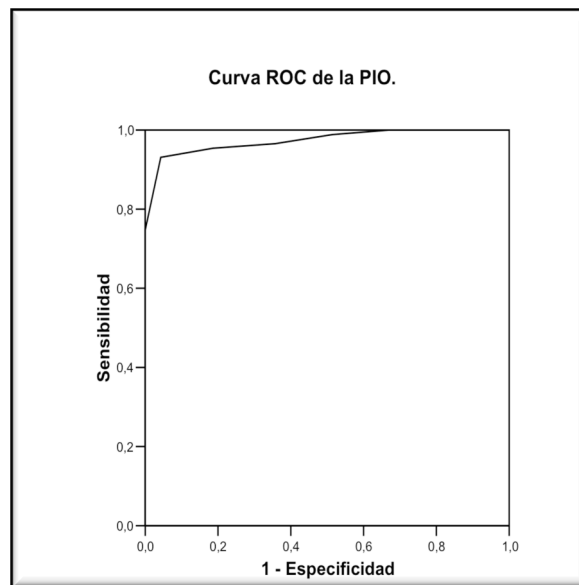


Fig. 12. Curva ROC de Presión intraocular

RESULTADOS

2.3. VARIABLE COCIENTE EXCAVACIÓN/PAPILA

La media de los cocientes excavación/papila determinado en el eje vertical de la paila del ojo intervenido en los pacientes del grupo con glaucoma fue de $0,629 \pm 0,18$, con un rango comprendido entre 0,2 y 0,9; por el contrario, la media del cociente excavación/papila en los pacientes del grupo comparativo fue de $0,320 \pm 0,14$, con un rango comprendido entre 0,1 y 0,6. Esta diferencia de la media de esta variable fue también estadísticamente significativa ($p < 0,001$; test t de Student de variables independientes). La justificación para esta diferencia en la media se basa en que los pacientes del grupo con glaucoma presentaban la neuropatía óptica glaucomatosa subsidiaria de su enfermedad, mientras que los pacientes con cataratas y sin glaucoma no mostraban esta alteración en su exploración del fondo de ojo.

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva ROC, donde se expone una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad). En la variable continua cociente excavación/papila, el área bajo la curva tiene un valor de 0,893 (p valor asintótico $< 0,001$). Si establecemos un punto de corte en 0,450, valor donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,805 y de especificidad de 0,829 para el grupo de pacientes con glaucoma.

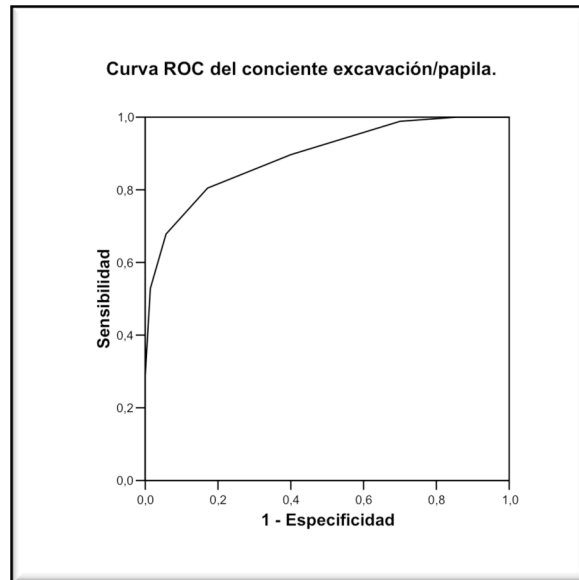


Fig. 13. Curva ROC de Cociente excavación/papila

2.4. VARIABLE ÁCIDO MALONILDIALDEHIDO (MDA)

La media de la MDA como evaluador de formación de radicales libres por la peroxidación lipídica en los pacientes con glaucoma fue de $0,5571 \pm 0,1875$ $\mu\text{moles/L}$, mientras que en los pacientes del grupo comparativo fue de $0,1085 \pm 0,1141$ $\mu\text{moles/L}$. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un p valor $< 0,001$ y con un intervalo de confianza de la diferencia de las medias al 95% comprendido entre 0,4019 y 0,4952 (test t de Student de datos independientes).

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva ROC, donde se expone una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad). En la variable continua MDA, el área bajo la curva tiene un valor de 0,989 (p valor asintótico $< 0,001$). Si establecemos un punto de corte en

RESULTADOS

0,2955 μ moles/L, donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,988 y de especificidad de 0,977 para el grupo de pacientes con glaucoma.

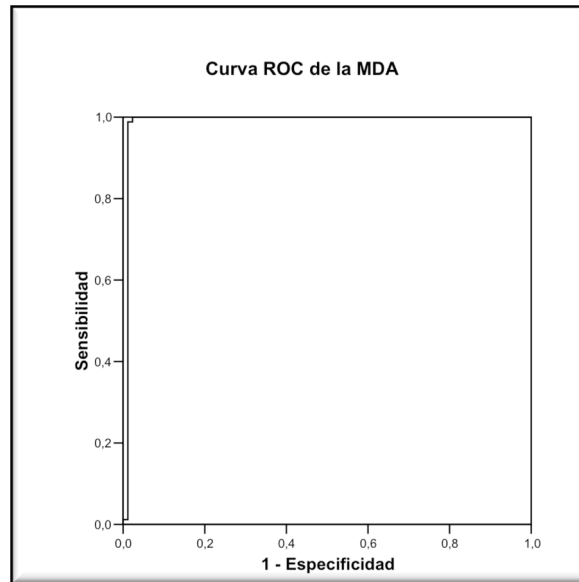


Fig. 14. Curva ROC de Malonildialdehido

2.5. VARIABLE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL (AOXT)

La media de la variable AOXT en los pacientes con glaucoma fue de $2,1447 \pm 0,6232$ mmoles/L, mientras que en los pacientes del grupo comparativo fue de $3,9057 \pm 1,0397$ mmoles/L. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, con un p valor $< 0,001$ y con un intervalo de confianza de la diferencia de las medias al 95% comprendido entre -2,020 y -1,5010 (test t de Student de datos independientes). En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva ROC, donde se expone una representación gráfica de la sensibilidad

frente a $(1 - \text{especificidad})$. En la variable continua AOXT, el área bajo la curva tiene un valor de 0,940 (p valor asintótico $< 0,001$). Si establecemos un punto de corte en 2,8420 mmoles/L, donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,845 y de especificidad de 0,885 para el grupo de pacientes con glaucoma.

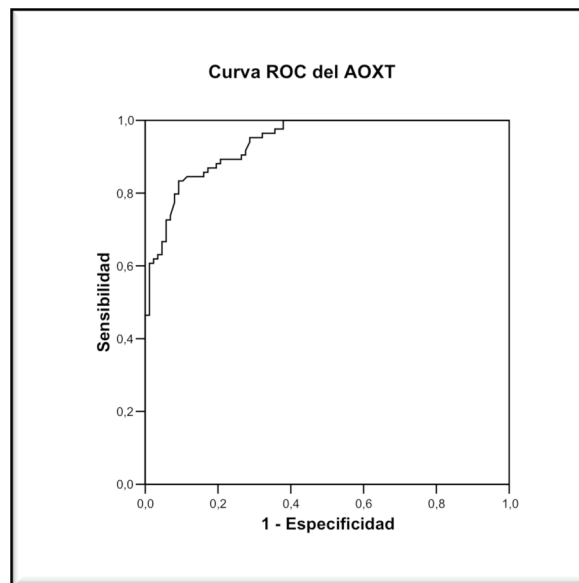


Fig. 15. Curva ROC de Actividad Antioxidante Total

2.6. VARIABLE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Los valores promedios de la variable IMC en los pacientes con glaucoma fue de $25,4 \pm 3,14 \text{ kg/m}^2$, mientras que en los pacientes del grupo comparativo fue de $25,1 \pm 2,86 \text{ kg/m}^2$. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con un p

RESULTADOS

valor = 0,611 y con un intervalo de confianza de la diferencia de las medias al 95% comprendido entre -0,67 y 1,15 (test t de Student de datos independientes). En la siguiente figura se muestra la representación gráfica de la curva ROC, donde se expone una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad). En la variable continua IMC, el área bajo la curva tiene un valor de 0,463 (p valor asintótico = 0,403). Si establecemos un punto de corte en 26,0150 kg/m², donde se ubica el punto de inserción de la curva ROC con la línea convexa a la línea de discriminación, obtendremos un valor de sensibilidad de 0,506 y de especificidad de 0,321 para el grupo de pacientes con glaucoma.

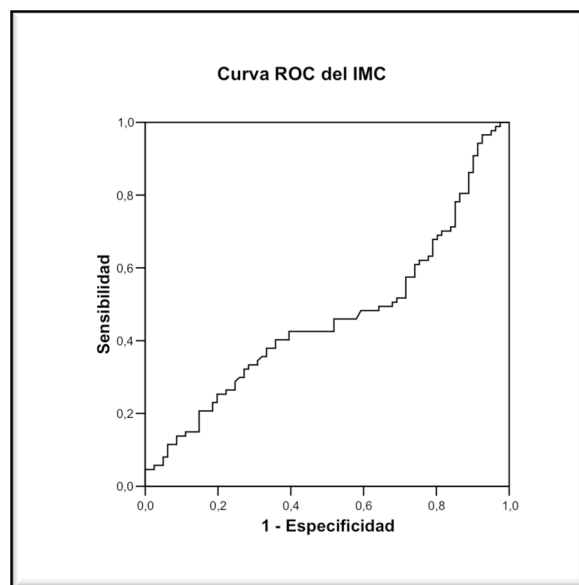


Fig. 16. Curva ROC de Índice de Masa Corporal

3. DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIAS DE LOS FACTORES DE RIESGO ENDÓGENO Y EXÓGENO

Se presentan a continuación las características de las distribuciones de frecuencia de todas las variables categóricas dicotómicas analizadas y las tablas de contingencia en formato 2x2, junto con los estadísticos Chi cuadrado y test exacto de Fisher, evaluando la posible influencia de los factores exógenos y endógenos en ambos subgrupos analizados.

3.1. VARIABLE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

La variable categórica HTA presentó una distribución de frecuencias similar en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 0,045 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,866. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 47.9%. Por lo tanto, no podemos afirmar que, en nuestra serie, la hipertensión arterial sea un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, pues la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata fue de 1,075. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable HTA en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

RESULTADOS

		Hipertensión arterial		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	27	61	88
	Comparativo	25	62	87
Total		52	123	175

Tabla 5. distribuciones de frecuencia de la variable HTA en ambos grupos

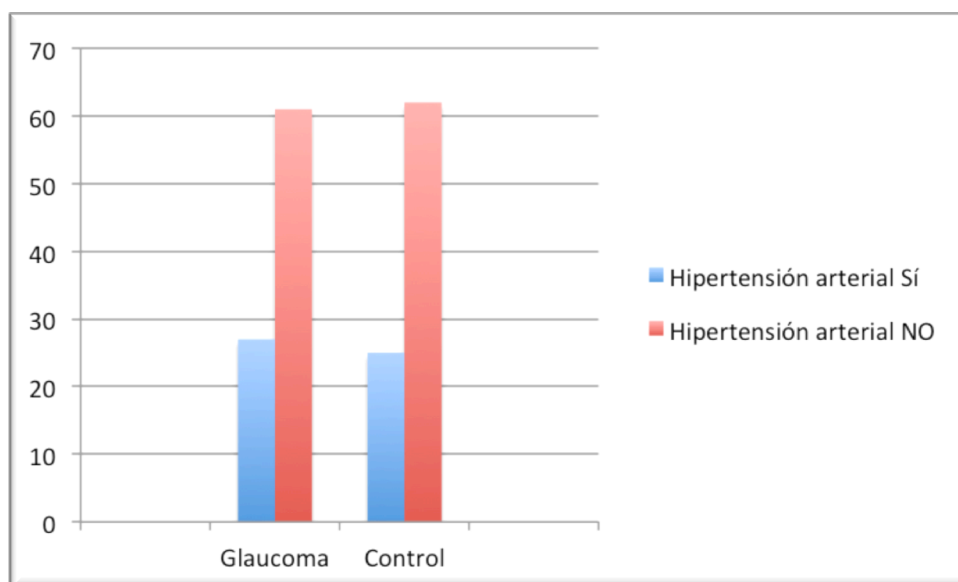


Fig. 17. Diagrama de barras. Distribución HTA en ambos grupos

3.2. VARIABLE DISLIPEMIA (DL)

La variable categórica DL presentó una distribución de frecuencias similar en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 0,008 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,999. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos

del 46,6%. Por lo tanto, no podemos afirmar que, en nuestra serie, la dislipemia sea un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, pues la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata fue de 1,032. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable DL en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		Dislipemia		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	23	65	88
	Comparativo	23	64	87
Total		46	129	175

Tabla 6. Distribuciones de frecuencia de la variable DL en ambos grupos

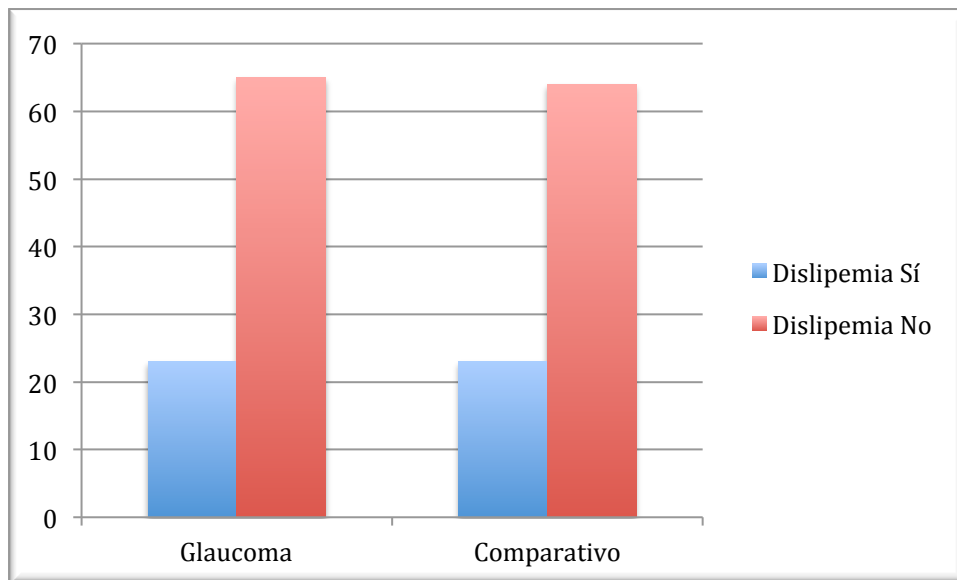


Fig. 18. Diagrama de barras. Distribución DL en ambos grupos

RESULTADOS

3.3. VARIABLE DIABETES MELLITUS (DM)

La variable categórica DM presentó una distribución de frecuencias similar en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 2,678 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,127. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 37,7%. Por lo tanto, no podemos afirmar que, en nuestra serie, la diabetes mellitus sea un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo a pesar de que la odds ratio para los grupos glaucoma/control mostró un valor de 2,432. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable DM en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

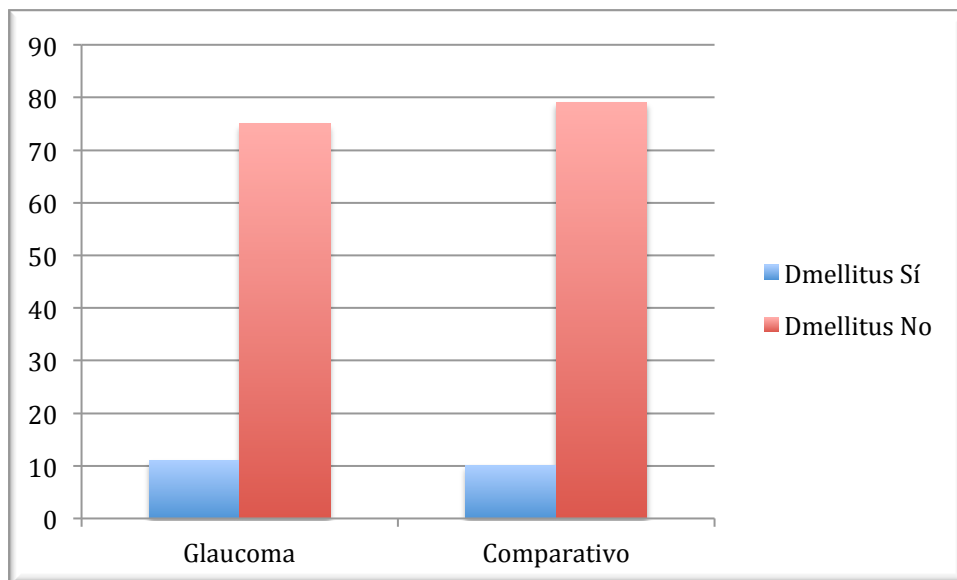


Fig. 19. Diagrama de barras. Distribución DM en ambos grupos

		Diabetes Mellitus		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	11	75	88
	Comparativo	10	79	87
Total		21	154	175

Tabla 7. Distribuciones de frecuencia de la variable DM en ambos grupos

3.4. VARIABLE OBESIDAD

La variable categórica obesidad presentó una distribución de frecuencias diferente en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, siendo mayor en los pacientes con glaucoma que en los pacientes del grupo catarata, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 5,496 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,023. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 52,1%. Por lo tanto, podemos afirmar que, en nuestra serie, la obesidad fue un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, dado que la odds ratio para los grupos glaucoma/atarata mostró un valor de 2,051. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable obesidad en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		Obesidad		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	55	33	88
	Comparativo	39	48	87
Total		94	81	175

Tabla 8. Distribuciones de frec. variable Obesidad en ambos grupos

RESULTADOS

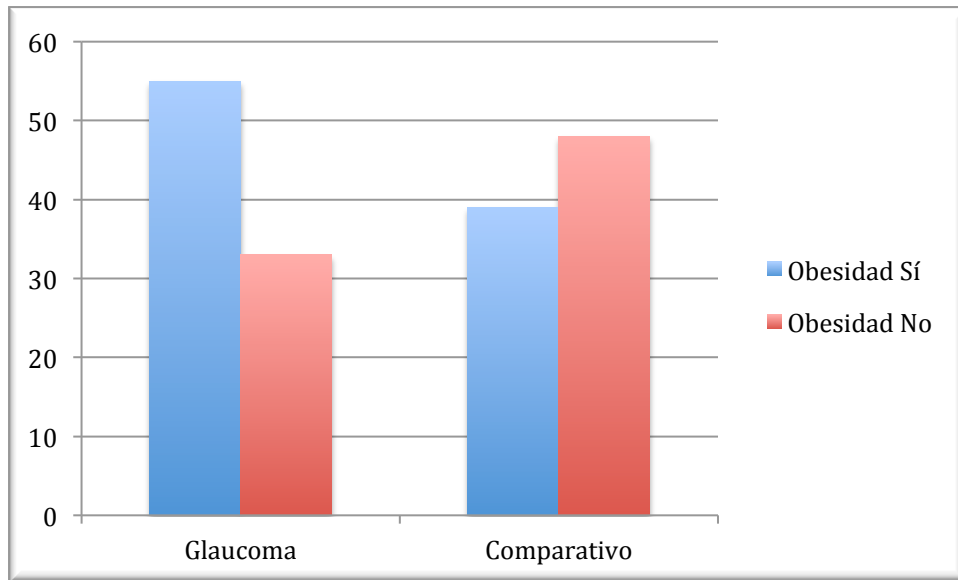


Fig. 20. Diagrama de barras. Distribución Obesidad en ambos grupos

3.5. VARIABLE CARDIOPATÍA

La variable categórica cardiopatía isquémica crónica estable presentó una distribución de frecuencias similar en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo de controles, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 1,693 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,217. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 57,0%. Por lo tanto, no podemos afirmar que, en nuestra serie, la presencia de patología cardíaca sea un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, a pesar de que la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata mostró un valor de 1,499. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable cardiopatía en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		CARDIOPATIA		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	58	30	88
	Comparativo	49	38	87
Total		107	68	175

Tabla 9. Distribuciones de frecuencia de la variable Cardiopatía en ambos grupos

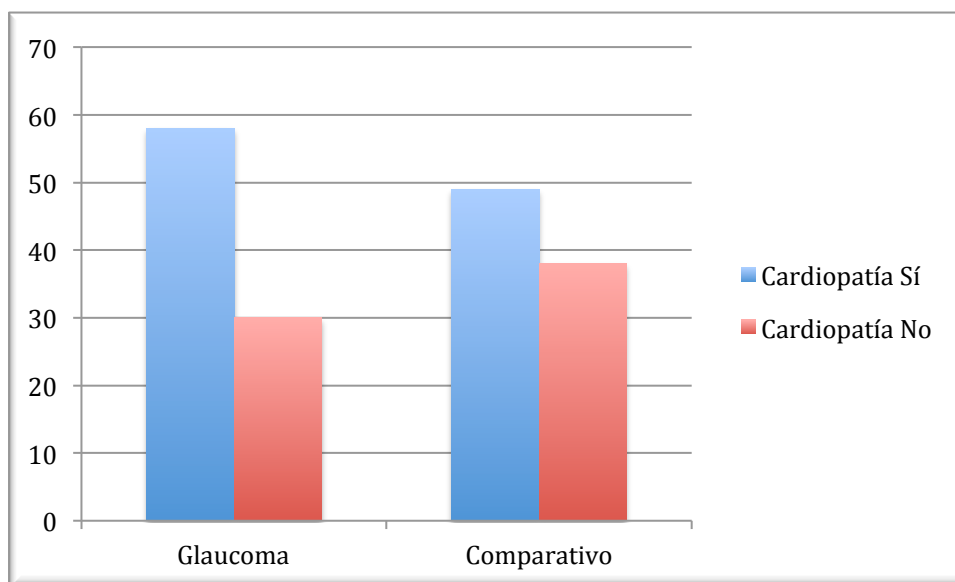


Fig. 21. Diagrama de barras. Distribución Cardiopatía en ambos grupos

3.6. VARIABLE CONSUMO DE ALCOHOL

La variable categórica consumo de alcohol presentó una distribución de frecuencias diferente en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, siendo mayor en los pacientes del grupo control que en los pacientes con glaucoma, presentando un p valor para la Chi cuadrado de

RESULTADOS

Pearson = 11,800 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,001. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 54,9%. Por lo tanto, podemos afirmar que, en nuestra serie, la presencia de consumo crónico de alcohol no fue un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo control, dado que la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata mostró un valor de 0,295, sino que el consumo de bebidas alcohólicas era proporcionalmente más frecuentes entre los sujetos del grupo comparativo que en los pacientes con glaucoma. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable alcoholismo en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		ALCOHOL		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	14	74	88
	Comparativo	34	53	87
Total		48	127	175

Tabla 10. Distribuciones de frecuencia de la variable Alcohol en ambos grupos

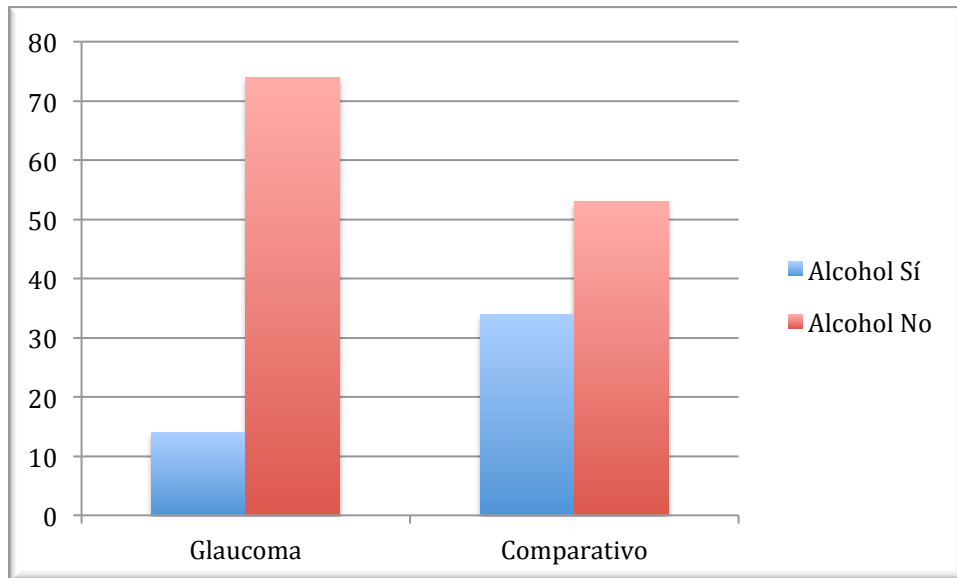


Fig. 22. Diagrama de barras. Distribución Consumo alcohol en ambos grupos

3.7. VARIABLE TABAQUISMO

La variable categórica tabaquismo presentó una distribución de frecuencias similar en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 0,050 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,880. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 56.0%. Por lo tanto, no podemos afirmar que, en nuestra serie, la presencia de consumo de tabaco sea un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, dado que la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata mostró un valor de 1,070. En la tabla siguiente se

RESULTADOS

exponen las distribuciones de frecuencia de la variable tabaquismo en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		TABACO		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	46	42	88
	Comparativo	44	43	87
Total		90	85	175

Tabla 11. Distribuciones de frecuencia variable Tabaco en ambos grupos

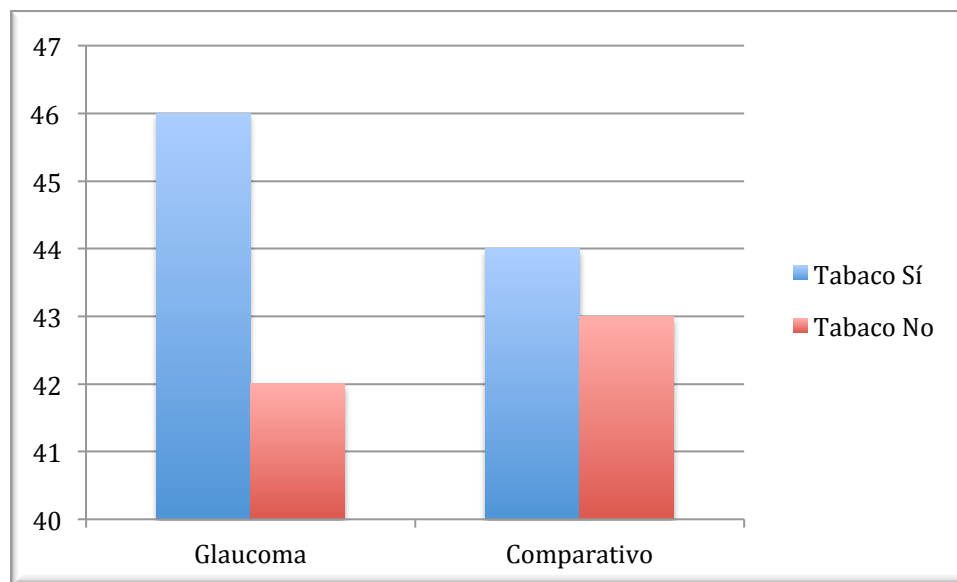


Fig. 23. Diagrama de barras. Distribución Tabaquismo en ambos grupos

3.8. VARIABLE ACTIVIDAD FÍSICA

La variable categórica actividad física, que se clasificó según cuatro categorías en sedentarismo, moderadamente activo, activo y muy activo, presentó una distribución de frecuencias significativamente diferente entre los pacientes del grupo con glaucoma y los pacientes del grupo control, con un valor para la Chi cuadrado de Pearson = 34,834 y un p valor para la Chi cuadrado < 0,001. No se pudo realizar el cálculo del test exacto de Fisher, ni el cálculo del odds ratio, porque sólo pueden ser computadas en tablas de 2x2 sin celdas vacías. El coeficiente de variación que obtuvimos en nuestro análisis fue del 66,2%. Por lo tanto, podemos afirmar que, en nuestra serie, la inactividad física o el sedentarismo presentó una distribución de frecuencia mayor entre los pacientes con glaucoma frente al grupo comparativo. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable actividad física en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

RESULTADOS

		ACTIVIDAD FISICA				Total
		Sedentarismo	Moderada	Activo	Muy activo	
Grupo	Glaucoma	57	23	6	2	88
	Comparativo	19	40	23	5	87
Total		76	63	29	7	175

Tabla 12. Distribuciones de frecuencia de la variable Actividad física en ambos grupos

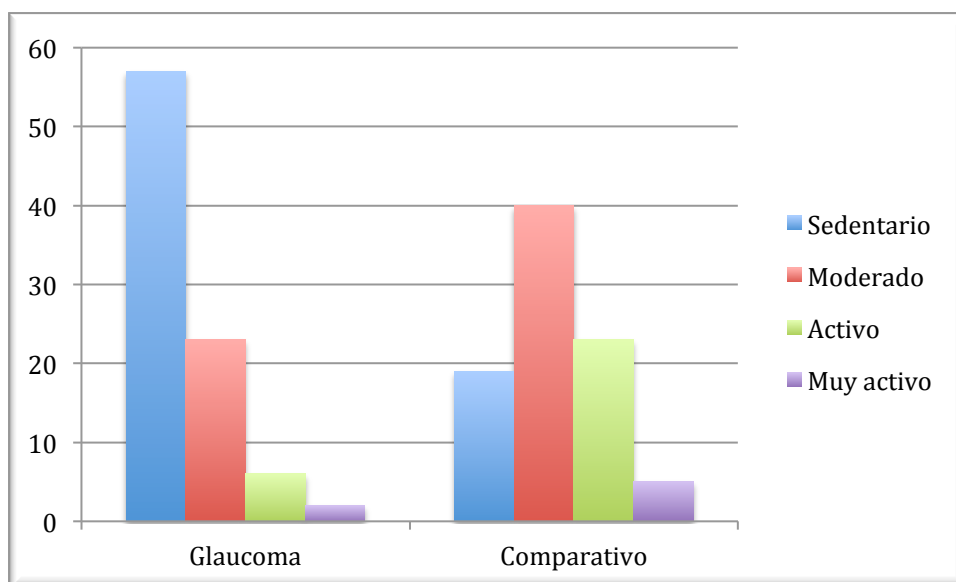


Fig. 24. Diagrama de barras. Distribución Actividad física en ambos grupos

3.9. VARIABLE ANSIEDAD

La variable categórica ansiedad presentó una distribución de frecuencias diferente en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, presentando una frecuencia mayor en el grupo de los

pacientes con glaucoma frente al grupo catarata, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 6,796 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,014. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 36,8%. Por lo tanto, podemos afirmar que, en nuestra serie, la presencia de ansiedad fue un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, dado que la odds ratio para los grupos glaucoma/catarata mostró un valor de 3,471. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable ansiedad en ambos grupos analizados, y un diagrama de barras de la distribución.

		ANSIEDAD		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	18	70	88
	Comparativo	6	81	87
Total		24	151	175

Tabla 13. Distribuciones de frecuencia variable Ansiedad en ambos grupos

RESULTADOS

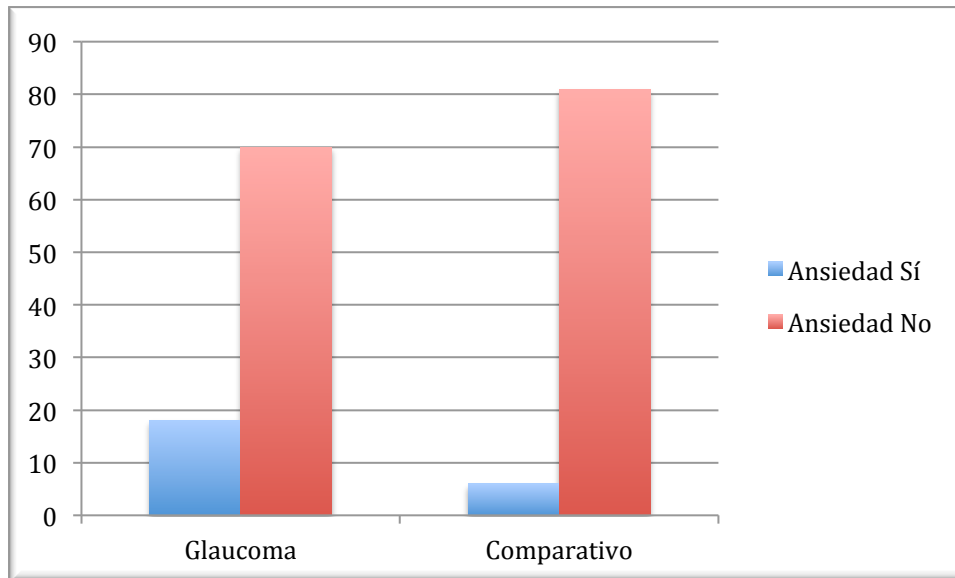


Fig. 25. Diagrama de barras. Distribución Ansiedad en ambos grupos

3.10. VARIABLE DEPRESIÓN

La variable categórica depresión presentó una distribución de frecuencias diferente en el grupo de los pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, presentando una frecuencia mayor en el grupo de los pacientes con glaucoma, con un p valor para la Chi cuadrado de Pearson = 7,227 y un p valor para el test exacto de Fisher = 0,011. Se obtuvo, además, un coeficiente de variación entre los grupos del 37,1%. Por lo tanto, podemos afirmar que, en nuestra serie, la presencia de depresión fue un factor de riesgo para presentar un glaucoma, en relación con el grupo comparativo, dado que la odds ratio para los grupos

glaucoma/catarata mostró un valor de 3,361. En la tabla siguiente se exponen las distribuciones de frecuencia de la variable depresión en ambos grupos analizados.

		Depresión		Total
		Si	No	
Grupo	Glaucoma	20	68	88
	Comparativo	7	80	87
Total		27	148	175

Tabla 14. Distribuciones de frecuencia de la variable Depresión (Dp) en ambos grupos

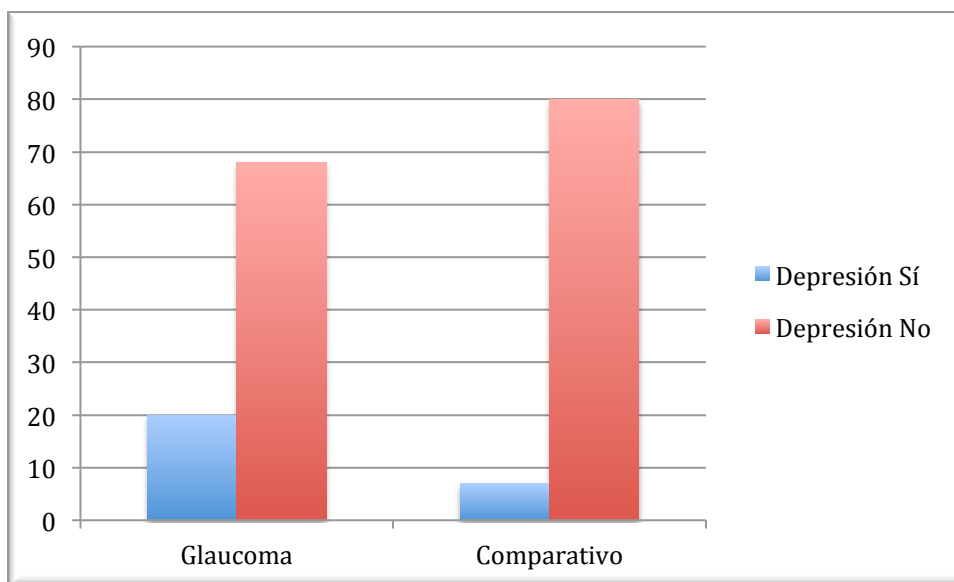


Fig. 26. Diagrama de barras. Distribución Depresión en ambos grupos

4. ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LAS VARIABLES CONTÍNUAS

Presentaremos a continuación los análisis de correlación bivariada con dos colas de las variables continuas evaluadas, que fueron las siguientes: edad (en años), agudeza visual (AV) (en valores decimales), presión intraocular (PIO) (en mmHg), relación excavación/papila (CDR) (en valores decimales), años de tratamiento del glaucoma (en años), índice de masa corporal (IMC) (en kg/m^2), MDA (en $\mu\text{moles}/\text{L}$) y AOXT (en mmoles/L).

4.1. ANÁLISIS DE LAS CORRELACIONES EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

Las correlaciones significativas se encontraron para la MDA, que fue inversa con el AOXT y directa con el valor de la PIO, de forma que a mayor PIO y CDR mayor MDA. En la figura siguiente se muestra la nube de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de MDA y los valores de PIO en el grupo de pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, donde se aprecia gráficamente que los pacientes con glaucoma presentaban valores claramente mayores de MDA que los pacientes del grupo catarata.

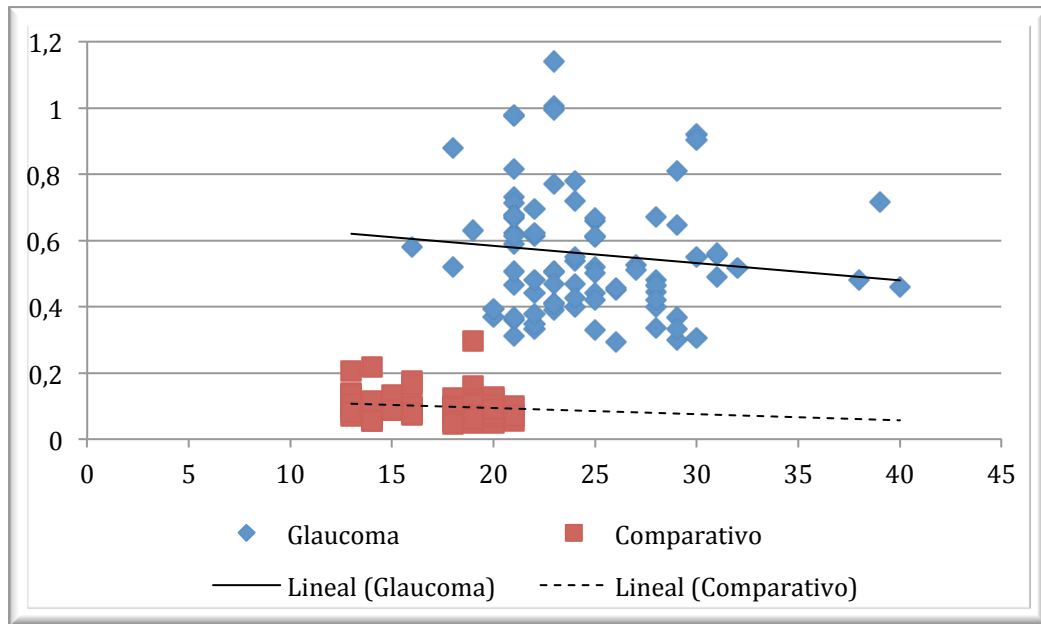


Fig. 27. Relación entre los valores de MDA (en ordenadas) y la PIO (en abscisas)

Asimismo se observó una correlación significativa directa entre los niveles de MDA y los valores del cociente excavación/papila. En la figura siguiente se muestra la nube de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de MDA y los valores del CDR en el grupo de pacientes con glaucoma y en el grupo catarata, donde se aprecia gráficamente que la presencia de excavaciones papilares mayores presentaban a su vez valores mayores de MDA en el grupo de pacientes con glaucoma, mientras que esta correlación no era evidente en los pacientes del grupo catarata.

RESULTADOS

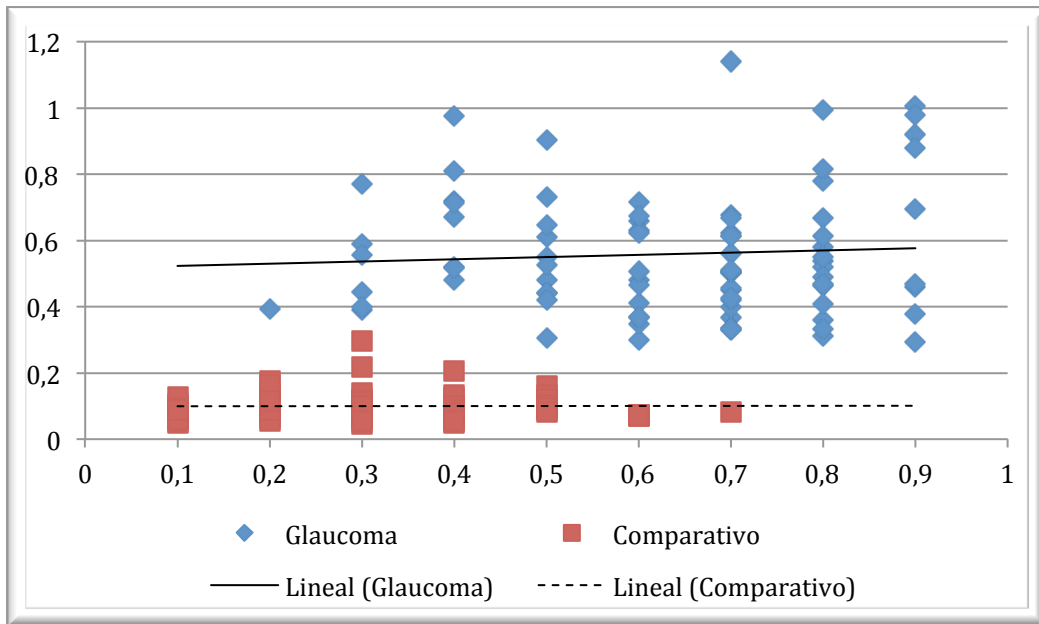


Fig. 28. Relación entre los valores de MDA (en ordenadas) y el CDR (en abscisas)

Por su parte, los niveles de AOXT presentaron una correlación inversa con la PIO y con el CDR, de forma que a mayor PIO y CDR menores niveles de AOXT. En la figura siguiente se muestra la nube de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de AOXT y los valores de PIO en el grupo de pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, donde se aprecia gráficamente que los pacientes con glaucoma presentaban valores claramente inferiores de AOXT que los pacientes del grupo catarata.

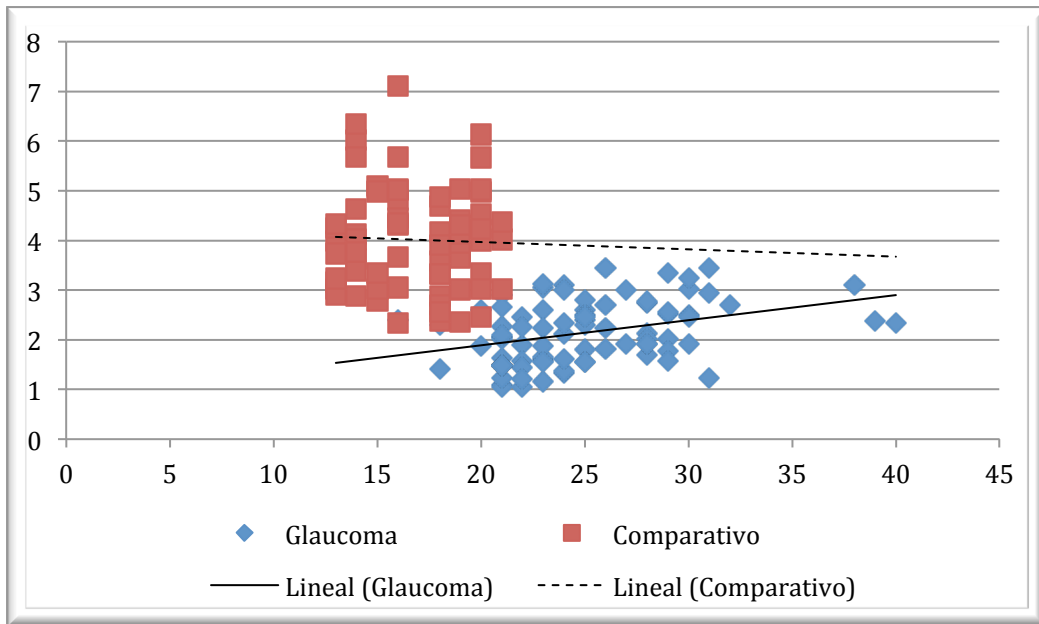


Fig. 29. Relación entre los valores de AOXT (en ordenadas) y la PIO (en abscisas)

Del mismo modo, los niveles de AOXT presentaron una correlación inversa con el CDR, de forma que valores mayores de CDR se correlacionaban con menores niveles de AOXT. En la figura siguiente se muestra la nube de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de AOXT y los valores del CDR en el grupo de pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo, donde se aprecia que los pacientes con glaucoma presentaban valores claramente inferiores de AOXT que los pacientes del grupo catarata.

RESULTADOS

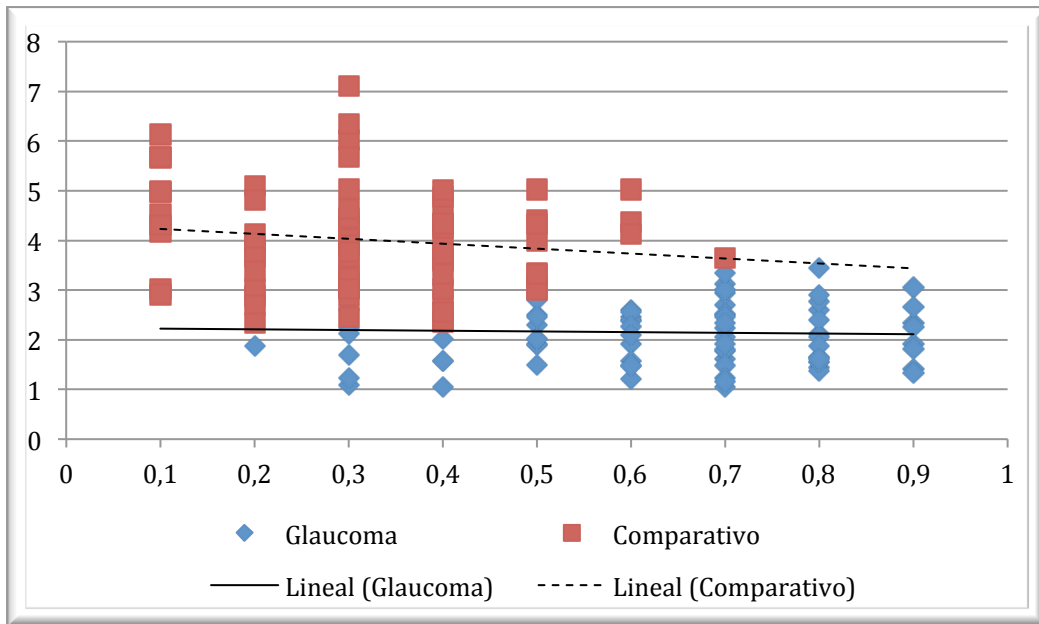


Fig. 30. Relación entre los valores de AOXT (en ordenadas) y el CDR (en abscisas)

La PIO presentó una correlación significativa directa con el valor de la CDR, de forma que a mayor PIO mayor valor de la CDR, como es lógico suponer en función de la neuropatía óptica glaucomatosa que presentaban los pacientes del grupo glaucoma.

Finalmente, la AV presentó una correlación significativa inversa con la EDAD, de forma que a mayor edad menores valores promedios de AV encontramos en nuestro estudio. El resto de las correlaciones analizadas no fueron significativas. En la tabla siguiente se exponen los valores de las correlaciones bivariadas analizadas.

		MDA	AOXT	IMC	PIO	CDR	AÑOS TTO	EDAD	AV
MDA	Pearson	1	-.636(**)	,067	,578(**)	,612(**)	-.073	-.058	,115
	Sig. (2-colas)	.	,000	,396	,000	,000	,765	,448	,547
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
AOXT	Pearson	-.636(**)	1	-.016	-.480(**)	-.544(**)	-.067	,061	-.264
	Sig. (2-colas)	,000	.	,836	,000	,000	,786	,429	,158
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
IMC	Pearson	,067	-.016	1	,055	,093	,023	,013	-.167
	Sig. (2-colas)	,396	,836	.	,491	,244	,925	,866	,377
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
PIO	Pearson	,578(**)	-.480(**)	,055	1	,468(**)	-.385	-.132	,342
	Sig. (2-colas)	,000	,000	,491	.	,000	,103	,099	,152
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
CDR	Pearson	,612(**)	-.544(**)	,093	,468(**)	1	-.157	-.099	-.077
	Sig. (2-colas)	,000	,000	,244	,000	.	,521	,218	,755
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
AÑOS TTO	Pearson	-.073	-.067	,023	-.385	-.157	1	,223	,147
	Sig. (2-colas)	,765	,786	,925	,103	,521	.	,358	,549
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
EDAD	Pearson	-.058	,061	,013	-.132	-.099	,223	1	-.557(**)
	Sig. (2-colas)	,448	,429	,866	,099	,218	,358	.	,001
	N	175	175	175	175	175	175	175	175
AV	Pearson	,115	-.264	-.167	,342	-.077	,147	-.557(**)	1
	Sig. (2-colas)	,547	,158	,377	,152	,755	,549	,001	.
	N	175	175	175	175	175	175	175	175

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (2-colas).

Tabla 15. Correlelaciones bivariadas analizadas muestra total

4.2. ANÁLISIS DE CORRELACIONES. GRUPO GLAUCOMA

Las correlaciones significativas en el subgrupo de pacientes con glaucoma obtenidas fueron: para el IMC, que presentó una relación directa con el CDR, es decir cuánto más alto es el índice de masa

RESULTADOS

corporal mayor será el CDR. En la figura siguiente se visualiza la nube de dispersión de puntos de la correlación entre los valores de IMC y los valores de CDR en el grupo de pacientes con glaucoma y en el grupo comparativo. En los pacientes con glaucoma presentaban valores superiores de IMC, y la recta de ajuste ascendente define una relación positiva (como indicaba el signo del coeficiente), mostrando que, en los pacientes con glaucoma, a mayor CDR se corresponde un mayor IMC, mientras que en los pacientes del grupo comparativo, la línea de tendencia es descendente, resultado que indica que en los pacientes del grupo comparativo la correlación entre la CDR y el valor del IMC es negativa, encontrándose los IMC más altos con los CDR más bajos, como se expondrá más adelante.

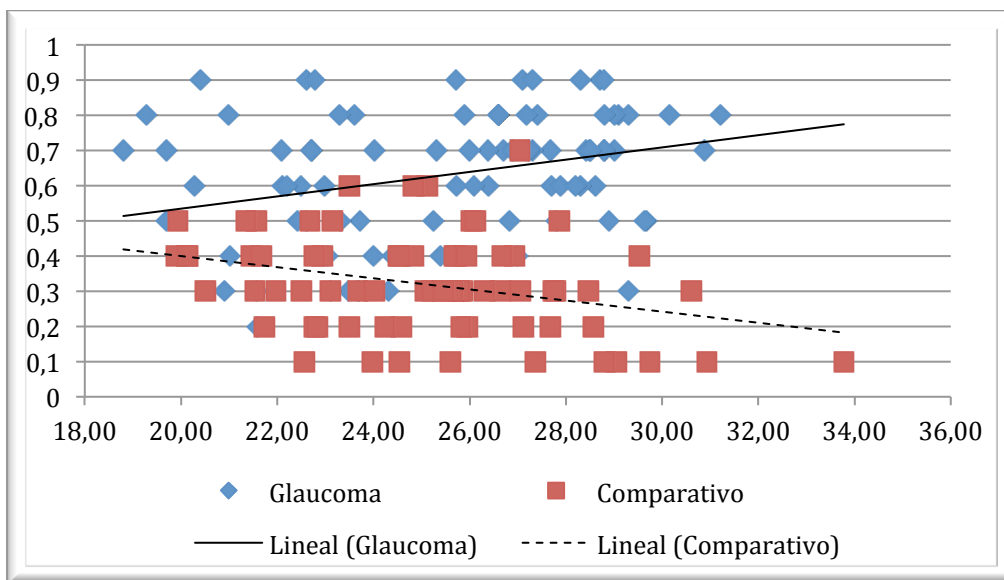


Fig. 31. Relación entre los valores de CDR (ordenadas) y el IMC (abscisas)

La PIO presentó una correlación directa con el AOXT, es decir las PIOs más altas se correlacionan con niveles más altos de AOXT e inversamente con la edad, es decir en nuestra serie las PIOs más altas las tenían los pacientes más jóvenes. El resto de las correlaciones analizadas no fueron significativas.

En la siguiente página podemos ver la tabla donde se exponen los valores de las correlaciones bivariadas analizadas.

RESULTADOS

		MDA	AOXT	IMC	PIO	CDR	AÑOS TTO	EDAD	AV
MDA	Pearson	1	-,110	,073	-,123	,064	-,073	,148	-,344
	Sig. (2-colas)	.	,327	,508	,265	,565	,765	,175	,149
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
AOXT	Pearson	-,110	1	,059	,360(**)	-,042	-,067	-,171	,029
	Sig. (2-colas)	,327	.	,596	,001	,709	,786	,121	,908
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
IMC	Pearson	,073	,059	1	-,007	,299(**)	,023	,073	-,165
	Sig. (2-colas)	,508	,596	.	,951	,005	,925	,504	,499
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
PIO	Pearson	-,123	,360(**)	-,007	1	-,107	-,385	-,211(*)	,342
	Sig. (2-colas)	,265	,001	,951	.	,326	,103	,050	,152
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
CDR	Pearson	,064	-,042	,299(**)	-,107	1	-,157	,058	-,077
	Sig. (2-colas)	,565	,709	,005	,326	.	,521	,596	,755
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
AÑOS TTO	Pearson	-,073	-,067	,023	-,385	-,157	1	,223	,147
	Sig. (2-colas)	,765	,786	,925	,103	,521	.	,358	,549
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
EDAD	Pearson	,148	-,171	,073	-,211(*)	,058	,223	1	-,434
	Sig. (2-colas)	,175	,121	,504	,050	,596	,358	.	,064
	N	88	88	88	88	88	88	88	88
AV	Pearson	-,344	,029	-,165	,342	-,077	,147	-,434	1
	Sig. (2-colas)	,149	,908	,499	,152	,755	,549	,064	.
	N	88	88	88	88	88	88	88	88

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (2-colas). (*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (2-colas). Grupo = Glaucoma

Tabla 16. Correlaciones bivariadas analizadas muestra glaucoma

4.3. ANÁLISIS DE LA CORRELACIONES EN EL GRUPO COMPARATIVO CATARATA

Las correlaciones significativas en el subgrupo de pacientes del grupo catarata se encontraron para el IMC, que presentó una relación inversa con el CDR, es decir cuanto más alto es el índice de masa corporal menor será el CDR. La edad presentó una relación inversa con la AV, de modo que a mayor edad los pacientes presentaban menores valores promedios de AV. El resto de las correlaciones analizadas no fueron significativas. En la tabla siguiente se exponen los valores de las correlaciones bivariadas analizadas. En este subgrupo no se incluyó como variable la duración del tratamiento antiglaucomatoso, pues estos pacientes no tenían glaucoma y no estaban sometidos a éste tipo de tratamiento.

RESULTADOS

		MDA	AOXT	IMC	PIO	CDR	EDAD	AV
MDA	Pearson	1	-,142	-,041	-,115	,006	,024	,157
	Sig. (2-colas)	.	,191	,716	,343	,959	,827	,645
	N	87	87	87	87	87	87	87
AOXT	Pearson	-,142	1	-,027	-,036	-,137	-,005	-,425
	Sig. (2-colas)	,191	.	,808	,766	,260	,966	,193
	N	87	87	87	87	87	87	87
IMC	Pearson	-,041	-,027	1	,090	-,318(**)	-,055	-,242
	Sig. (2-colas)	,716	,808	.	,459	,007	,624	,474
	N	87	87	87	87	87	87	87
PIO	Pearson	-,115	-,036	,090	1	,065	,196	,067
	Sig. (2-colas)	,343	,766	,459	.	,593	,103	,692
	N	87	87	87	87	87	87	87
CDR	Pearson	,006	-,137	-,318(**)	,065	1	-,221	,147
	Sig. (2-colas)	,959	,260	,007	,593	.	,066	,698
	N	87	87	87	87	87	87	87
EDAD	Pearson	,024	-,005	-,055	,196	-,221	1	-,823(* *)
	Sig. (2-colas)	,827	,966	,624	,103	,066	.	,002
	N	87	87	87	87	87	87	87
AV	Pearson	,157	-,425	-,242	,067	,147	-,823(**)	1
	Sig. (2-colas)	,645	,193	,474	,692	,698	,002	.
	N	87	87	87	87	87	87	87

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (2-colas).

Grupo = Comparativo

Tabla 17. Correlaciones bivariadas analizadas muestra comparativa

4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Seguidamente se presentan los resultados de un análisis de regresión logística, en el que la variable dependiente es la variable “subgrupo glaucoma” frente al “subgrupo comparativo”. En resumen, la regresión logística aproxima la probabilidad de obtener un suceso, definido como "0" (no ocurre cierto suceso, en nuestro caso no es un paciente con glaucoma) frente a "1" (ocurre el suceso, en nuestro caso se trata de un paciente con glaucoma), evaluando el valor de las diversas variables explicativas. Además, con este modelo pretendemos estimar la ecuación de la recta de regresión, a la vez que estudiar el posible efecto confusor de las otras variables.

Como expusimos previamente, se introdujeron las variables por pasos, según un criterio de probabilidad de F para entrar menor o igual a 0,050, y un criterio de probabilidad de F para salir mayor o igual a 0,100; y se fueron eliminando, hasta conseguir el modelo predictor con mayor significación estadística, determinado por el ajuste de la recta de regresión, según el coeficiente de correlación de Pearson.

Las variables introducidas fueron, entre las variables continuas, la edad (expresada en años), la presión intraocular (expresada en mmHg), la relación excavación/papila (expresada en cociente decimal) los valores en humor acuoso de MDA (expresados en $\mu\text{moles/L}$), los valores en humor acuoso de AOXT (expresados en mmoles/L), el índice de masa corporal

RESULTADOS

(expresado en kg/m^2), y entre la variables categóricas dicotómicas el sexo, y los factores de riesgo exógeno y endógeno investigados, que fueron la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, la presencia de cardiopatía, la obesidad, el consumo habitual de alcohol y tabaco, la realización de actividad física y la presencia de ansiedad o depresión. Las variables categóricas dicotómicas fueron transformadas internamente por el programa de análisis estadístico empleado, en forma de variables dummy, para poder realizar el análisis con un procesamiento correcto.

De acuerdo con los Score test realizados por el programa, el modelo predictivo para la variable dependiente analizada que mejor coeficiente de relación de Pearson presentaba incluía las siguientes variables predictoras: MDA (en $\mu\text{moles/L}$), PIO (en mmHg), AOXT (en mmoles/L), relación excavación/papila (en valores decimales) y depresión, cuyo coeficiente de Pearson $R = 0,934$, y en consecuencia el coeficiente de correlación R^2 corregido = $0,868$ con un error típico de la estimación = $0,182$. Por lo tanto, los resultados del análisis de regresión logística múltiple mostraron que, en nuestra serie, estas 5 variables pueden predecir con efectividad la presencia de Glaucoma.

Se realizó, asimismo, el contraste F del análisis de varianza (ANOVA) del modelo predictor de la regresión, que en el presente estudio presenta un nivel de significación $p < 0,001$, como se observa en la siguiente tabla:

Modelo		Suma de cuadrados	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión		32,275	8,069	231,307	<0,001
Residual		5,058	0,035		
Total		37,333			

**Tabla 18. Análisis de varianza (ANOVA) del modelo predictor de la
regresión**

Por otra parte, la tabla de coeficientes estimados en el modelo de regresión ajustado para la variables predictoras del modelo fueron las siguientes:

RESULTADOS

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta	Orden cero	Parcial
(Constante)	2,457	,134		18,362	,000
MDA (μ moles/L)	-,916	,097	-,490	-9,421	,000
PIO (mmHg)	-,026	,003	-,284	-7,469	,000
AOXT (mmoles/L)	,093	,017	,233	5,624	,000
Relación excavación/papila	-,309	,089	-,139	-3,484	,001
Depresión	-,139	,046	-,105	-3,026	,003

Tabla 19. Coeficientes estimados para la variables predictoras del modelo

Ofrecemos también la tabla de coeficientes del modelo de regresión de las variables que no se comportaron como predictoras en el modelo, que fueron las siguientes:

Modelo	Beta In	Error típico	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
					Tolerancia
Edad	,030(e)	,982	,328	,082	,969
Sexo	,018(e)	,583	,561	,049	,957
Índice de masa corporal	,014(e)	,455	,650	,038	,978
Obesidad	- ,013(e)	-,428	,669	-,036	,935
Cardiopatía	,031(e)	1,030	,305	,086	,974
Consumo de alcohol	- ,037(e)	-1,166	,246	-,097	,899
Consumo de tabaco	- ,013(e)	-,443	,658	-,037	,992
Actividad física	,012(e)	,387	,699	,032	,951
Ansiedad	,050(e)	1,562	,120	,130	,845
Hipertensión arterial	,030(e)	1,005	,317	,084	,980
Dislipemia	,025(e)	,829	,409	,069	,969
Diabetes Mellitus	,009(e)	,303	,762	,025	,955

Tabla 20. Variables que no se comportaron como predictores en el modelo

RESULTADOS

La obtención de los citados coeficientes no estandarizados de las variables predictoras nos permite formular la siguiente ecuación de regresión para la variable “subgrupo Glaucoma” frente a “subgrupo Comparativo” en función de las variables explicativas:

$$\text{Variable dependiente} = 2,457 - (0,916 \times \text{MDA}) - (0,026 \times \text{PIO}) + (0,093 \times \text{AOXT}) - (0,309 \times \text{relación excavación/papila}) - (0,139 \times \text{depresión}).$$

Finalmente, se han estudiado los residuos no tipificados de la regresión, para comprobar que estos siguen una distribución normal, sin demostrarse la existencia de autocorrelación, y cumpliendo la hipótesis del análisis de regresión lineal homocedástico (*nota: un modelo predictivo presenta **homocedasticidad** cuando la varianza del error de la variable endógena se mantiene a lo largo de las observaciones. En otras palabras, la varianza de los errores es constante*). Se ha obtenido que efectivamente son Normales (p-valor igual a 0.584), como además se puede comprobar en el gráfico P-P siguiente.

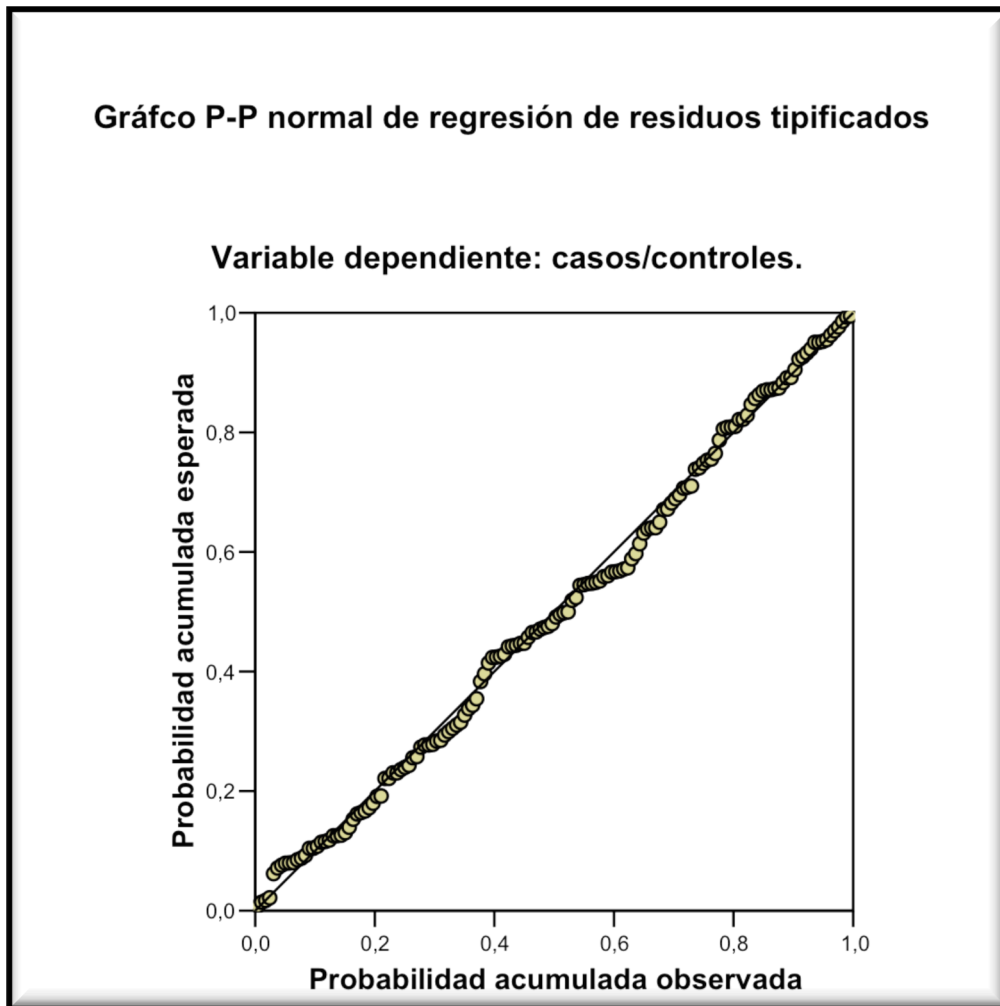


Fig. 32. Gráfico P-P normal de regresión de residuos tipificados

5. PRESENTACIÓN: SÍNTESIS DE RESULTADOS

- 1. La media de las agudezas visuales fue significativamente menor en el grupo comparativo que en el grupo Glaucoma, probablemente en función de la presencia de opacidades de cristalino en los pacientes del grupo catarata.**
- 2. Las medias de presiones intraoculares y cocientes excavación/papila fueron significativamente mayores en el grupo Glaucoma que en el grupo comparativo, dado que los pacientes del grupo glaucoma fueron reclutados a partir de pacientes que iban a ser intervenidos de ésta patología por insuficiente control o progresión con tratamientos tópicos.**
- 3. Los índices visuales globales DM y DSM determinados por perimetría automatizada Humphrey presentan valores medios significativa diferentes entre el grupo de pacientes con Glaucoma y el grupo comparativo.**
- 4. Las medias de los parámetros de valoración del estrés oxidativo, MDA y AOXT en las muestras de humor acuoso fueron significativamente diferentes entre los pacientes del grupo Glaucoma y los pacientes del grupo comparativo.**

- 5. No se encontraron diferencias significativas entre las medias del Índice de masa corporal entre los pacientes del grupo Glaucoma y los pacientes del grupo comparativo.**
- 6. Entre los factores de riesgo endógeno y exógeno analizados, se observa diferencia en la homogeneidad de las muestras entre los grupos de pacientes con Glaucoma y el grupo comparativo para la presencia de obesidad (mayor en los glaucomas que en los comparativos), para la existencia de consumo de bebidas alcohólicas (mayor en el grupo control que en los pacientes con glaucoma), la existencia de ansiedad (mayor en los pacientes con Glaucoma que en el grupo comparativo) y la existencia de depresión (mayor en los pacientes con Glaucoma que en el grupo comparativo), así mismo hallamos una relación con la realización de actividad física (menor en los pacientes con Glaucoma que en el grupo comparativo),**
- 7. La presencia de obesidad, ansiedad o de depresión presenta una razón de riesgo u odds ratio superior entre los pacientes del grupo con Glaucoma y los pacientes del grupo comparativo.**

- 8. Se detecta una correlación lineal directa entre los valores de MDA en humor acuoso y los valores de presión intraocular y del cociente excavación/papila, tanto en los pacientes del grupo Glaucoma como del grupo comparativo.**
- 9. Se observa una correlación lineal inversa entre los valores de AOXT en humor acuoso y los valores de presión intraocular y del cociente excavación/papila, tanto en los pacientes del grupo Glaucoma como del grupo comparativo.**
- 10. Se aprecia una correlación directa entre el índice de masa corporal y el cociente excavación/papila en los pacientes del grupo con Glaucoma, mientras que en los pacientes del grupo comparativo se aprecia también una correlación lineal, pero en este caso es inversa.**
- 11. En el análisis multivariante de la regresión logística para el análisis discriminante entre los pacientes del grupo Glaucoma y del grupo comparativo, las variables que presentan una mejor capacidad predictora son el MDA, la PIO, el AOXT la relación excavación/papila, y la presencia de la variable depresión como factor endógeno.**

DISCUSIÓN

DISCUSSION

1. GENERALIDADES SOBRE EL GLAUCOMA Y EL ESTRÉS OXIDATIVO. COMENTARIOS SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO

El glaucoma es una neuropatía óptica que cursa con cambios progresivos en el campo visual y cuyo principal factor de riesgo conocido es el incremento de la PIO ^(7,8,13-20,63,64,101,254,268,269). El GPAA se asocia con una pérdida asintomática e irreversible de la visión, y aunque su causa es desconocida, se sabe que en presencia de PIO elevada se produce de forma secuencial la muerte de las células ganglionares retinianas por apoptosis y de las fibras del nervio óptico que en su evolución provocan la atrofia óptica glaucomatosa y pérdida definitiva de la visión ^(113,115,118,270,271). Nunca ha existido unanimidad para establecer cuál de las dos lesiones, la estructural o la funcional, puede detectarse primero. Sin embargo, los especialistas coinciden en general en que el diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente glaucomatoso.

Bien es cierto que las últimas adquisiciones en tecnología de análisis de imágenes (OCT) han permitido obtener datos objetivos y cuantificables del daño morfológico, que de cualquier forma elimina la subjetividad y variabilidad de los métodos anteriormente empleados. Si hablamos desde el punto de vista funcional, la perimetría computarizada sigue siendo el método de exploración de daño glaucomatoso más empleado en todo el mundo. Aunque la exploración de la papila óptica sigue siendo la forma

DISCUSION

más sencilla de evaluar el daño al nervio óptico, por la gran variabilidad en la interpretación y los errores derivados del mismo, la OCT ha adquirido una importancia fundamental en el seguimiento del paciente con glaucoma.

No obstante, no se emplean en clínica habitualmente los datos obtenidos de los análisis bioquímicos para manejar la progresión del glaucoma, pese a las moléculas que se han relacionado con esta enfermedad a través de procesos etiopatogénicos tales como inflamación, citotoxicidad, apoptosis, daño vascular, y estrés oxidativo, entre otros. Este hecho se debe a que los mecanismos celulares y moleculares por los que la HTO que se produce en el segmento anterior ocular induce un proceso neurodegenerativo irreductible con daño a las estructuras nobles del segmento posterior ocular y de la vía óptica, están aún sin elucidar. Por tanto, este ha sido uno de los objetivos de nuestro estudio, encontrar factores de riesgo que puedan monitorizar la progresión del glaucoma mediante la utilización de biomarcadores aplicables de forma sencilla en la clínica diaria.

Como hemos comentado, existen evidencias en la literatura científica de la conexión entre estrés oxidativo y GPAA ^(156-158,162-164). Sabemos que el estrés oxidativo provoca daño a biomoléculas, principalmente a los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Nuestro grupo de investigación ha trabajado durante los últimos 12 años en este tema, demostrando el

aumento de metabolitos de la peroxidación lipídica y disminución de las enzimas antioxidantes SOD, CAT y enzimas del sistema glutatión, y de la actividad antioxidante total en los humores acuosos de pacientes con GPAA, respecto a los sujetos del grupo comparativo ^(25,27,272-279). Otros autores han demostrado el daño oxidativo a ADN en el curso del glaucoma, mediante la determinación del incremento de la 8-hidroxi-2-deoxiguanosina ⁽²⁷²⁾. Además, el daño oxidativo a proteínas tiene una química compleja. Los sistemas formadores de EROx, como los de Cl_2Fe /ácido ascórbico, el de xantina/xantina oxidasa y el H_2O_2 , provocan la aparición de numerosos grupos carbonilo y otras alteraciones en diferentes proteínas, y aunque los mecanismos difieren en cada uno de estos sistemas, también pueden variar en razón del tipo de proteína afectada. De hecho, a partir de las proteínas dañadas se generan productos intermedios como los hidroperóxidos proteicos que son relativamente estables y pueden generar nuevas EROx al reaccionar con metales de transición. Por ejemplo, en cristalinopacificados se ha visto la menor actividad quimotríptica de los proteosomas, lo que puede ocasionar la acumulación de proteínas alteradas que se han descrito en el cristalino en relación a la edad ^(280,281). Existen diversos métodos para determinación de las proteínas oxidadas, entre los que cabe destacar la medida de las proteínas carboniladas, generadas por la oxidación de

DISCUSION

muchas cadenas laterales de aminoácidos. Este es el marcador de oxidación proteica severa más utilizado.

Por otro lado, avalando la hipótesis del daño oxidativo en pacientes glaucomatosos están las descripciones de un aumento a la resistencia de la salida del humor acuoso de la cámara anterior en presencia de altos niveles de H_2O_2 , la intensa actividad antioxidante detectada en la malla trabecular, el incremento de actividad de la SOD y GSHPx en humor acuoso de los pacientes con glaucoma y las lesiones que induce el estrés oxidativo sobre la malla trabecular⁽²⁸²⁾.

Como hemos comentado anteriormente, además de los peróxidos, también se sabe que los isoprostanos, productos de la acción de lipoperoxidación catalítica de los EROx sobre el ácido araquidónico, pueden afectar la neurotransmisión sináptica en los tejidos del segmento anterior ocular. En la actualidad la determinación de los F2 isoprostanos (debido a su estabilidad) se considera uno de los mejores métodos para determinar el estrés oxidativo mediante espectrometría de masas, aunque también se realizan determinaciones mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los F2 Isoprostanos son compuestos que contienen un anillo F prostano (de tipo F2 prostaglandinas) y se forman a partir de EROx por reacciones no enzimáticas. De hecho, se produce la peroxidación de ácido araquidónico esterificado y se secreta en la circulación. Después actúan las

fosfolipasas antes de eliminarse en orina como isoprostanos libres. Su vida media es muy corta y son antagonistas de prostaglandinas ⁽²⁸³⁾.

Se ha descrito que también se liberan EROx en los procesos donde ocurre activación de polimorfonucleares. Estos liberan distintos tipos de EROx que interactúan con las pro-metaloproteinasas de la matriz extracelular activándolas y produciendo el daño celular y tisular ⁽²⁸⁴⁾. De esta información se deduce que la remodelación de la matriz extracelular de la malla trabecular se correlaciona con el aumento de la PIO, aunque este proceso parece ser controlado de manera exógena por los antioxidantes hidrosolubles como el GSH, al haberse identificado presencia de este tripéptido y de sus enzimas relacionadas en iris, cuerpo ciliar y malla trabecular.

Además de los antioxidantes enzimáticos (SOD, CAT, GSHPx, etc.) hay que considerar la importancia de los antioxidantes que pueden aportarse de forma exógena, como las vitaminas y minerales que ingerimos con nuestros alimentos ⁽²⁸⁵⁾. En los últimos años han aparecido distintos trabajos en relación a la nutrición y su influencia en el desarrollo y progresión del glaucoma. Además de los estudios observacionales e intervencionistas sobre el tema, en una revisión acerca de las vitaminas y minerales, carotenoides y ácidos grasos esenciales en relación con la salud ocular realizada por Brown y cols., en la Universidad de Oxford (UK) se confirma que las vitaminas A, C y E tienen un efecto protector sobre el

DISCUSION

daño oxidativo del cristalino ⁽²⁸⁶⁾. Estudios epidemiológicos llevados a cabo por West y Oren ⁽²⁸⁷⁾ sostienen que el consumo de frutas y verduras que contengan nutrientes como las vitaminas C, E y diversos carotenoides está inversamente relacionado con el riesgo de padecer cataratas. De cualquier forma, hay que tener en cuenta que dichos estudios estaban basados en la observación del consumo, y de hecho no pudieron probar que la ingesta de estos alimentos en la dieta pueda realmente prevenir las cataratas. Respecto al glaucoma, hay grupos de investigación en todo el mundo que han relacionado la dieta y la suplementación nutricional con el curso del glaucoma ⁽²⁸⁸⁻²⁹⁰⁾.

Es difícil, desde el punto de vista molecular abordar el papel de la nutrición en el manejo del paciente con GPAA. Ramdas et al. ⁽²⁹¹⁾ demostraron que una dieta con una baja ingesta de antioxidantes, en particular retinol y vitamina B1, se asociaba con un elevado riesgo de padecer el glaucoma. Coleman et al., ⁽⁷⁶⁾ evaluaron el riesgo de progresión del glaucoma (por análisis de fotografías del disco óptico y el campo visual) en 95 mujeres diagnosticadas entre los 1.155 participantes del estudio de fracturas osteoporóticas, a las que se estudiaba la influencia del consumo de frutas y verduras. El estudio mostró una menor progresión del glaucoma en las mujeres que consumían frecuentemente zanahorias, repollo, verduras de hoja verde y albaricoques, frente a las que no lo hicieron. Estos resultados son realmente interesantes y apoyan

el interés de la nutrición y el sistema de defensa antioxidante en el glaucoma. Otro estudio analizó la relación entre el consumo de grasa de la dieta y el GPAA, incluyendo 76.199 mujeres del Estudio de Salud de los Estados Unidos en las enfermeras, y 40.306 hombres escogidos entre los Profesionales de la Salud ⁽²⁹²⁾ concluyendo que el aumento de la proporción de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) w-3/w-6 parece aumentar el riesgo de GPAA.

Nuestro grupo investigador ha estudiado la actividad de los enzimas transportadores de vitaminas antioxidantes en los pacientes con GPAA ⁽²⁹³⁻²⁹⁴⁾. Zanón-Moreno et al., propusieron que los factores genéticos pueden desempeñar una función esencial en el efecto de la ingesta de antioxidantes procedentes de la dieta, sobre el glaucoma. Estudiaron en primer lugar la asociación entre polimorfismos en proteínas transportadoras clave de las vitaminas A y C y el GPAA. Incluyeron a 300 sujetos (150 casos con GPAA y 150 controles) de una población mediterránea para determinarles las concentraciones plasmáticas de las vitaminas C y A y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes relacionados con estas concentraciones de vitaminas: rs176990 y rs190910 en el gen 1 de la proteína de unión al retinol (RBP1); y rs10063949 y rs1279683 en los genes 1 y 2 de transportadores de ácido L-ascórbico Na⁺ dependientes, respectivamente genes SLC23A1 y SLC23A2). Los sujetos del grupo GPAA tenían concentraciones

DISCUSION

significativamente más bajas de vitamina C en plasma que los controles en asociación con los SNPs asociados a los genes que codifican para los transportadores de dicha vitamina. El mismo grupo analizó la asociación de polimorfismos en genes relacionados con vitamina E, vitamina C y GSHPx con biomarcadores séricos y el riesgo del GPAA. En este estudio se seleccionaron 250 casos y 250 controles con GPAA también de una población mediterránea. Pacientes con GPAA tenían valores plasmáticos significativamente inferiores de la vitamina E ($p < 0,001$) y la vitamina C ($p < 0,001$) que los sujetos control. Sin embargo, se encontró una actividad en plasma significativamente mayor de la enzima GPx en sujetos con GPAA respecto a los controles ($p < 0,001$). También se analizaron los polimorfismos rs1279683 en el gen 2 del transportador de ácido L-ascórbico dependiente de Na^+ (SLC23A2), rs6994076 en el gen de la proteína de transferencia de alfa tocoferol (TTPA), rs737723 en el gen de la proteína asociada a tocoferol (SEC14L2/TAP) gen, y rs757228 en el gen de la glutatión peroxidasa 4 (GPX4). También se analizó la expresión del gen SLC23A2 en una submuestra. Los resultados muestran un aumento del riesgo de GPAA asociado al polimorfismo rs1279683 y también al polimorfismo rs737723. Así mismo, los resultados también sugieren una interacción gen-gen entre ambos polimorfismos que aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar el GPAA.

Teniendo en cuenta que en ciertos aspectos aún existe polémica alrededor de la teoría del estrés oxidativo en el desarrollo y progresión de las enfermedades crónicas, y quedan por resolver muchas cuestiones sobre todo en relación a la secuencia de hechos que implica el momento en el que la formación de EROx altera el equilibrio entre las fuerzas pro-oxidantes y antioxidantes a favor de las primeras y comienza la reacción en cadena y el daño celular y tisular en el GPAA, hemos diseñado este proyecto de tesis doctoral con el objetivo principal de analizar la presencia de biomarcadores de estrés oxidativo, cuantificando la concentración de MDA/TBARS y el estado antioxidante total en el humor acuoso de una población de pacientes con GPAA y comparar con los resultados obtenidos de un grupo de sujetos no glaucomatosos intervenidos de cataratas no complicadas (considerado como grupo comparativo).

Esta investigación se ha diseñado como un estudio, observacional, transversal, analítico y no experimental de casos y controles incluyendo un grupo de pacientes diagnosticados de GPAA y un grupo comparativo (que no control sano) constituido por pacientes con cataratas no patológicas (GC). Ambos grupos de participantes se eligieron por ajustarse a los criterios de inclusión y exclusión definidos en el apartado Material y Métodos y precisar cirugía por causa de su enfermedad ocular (glaucoma vs cataratas), ya que pretendemos encontrar nuevos factores de riesgo para el glaucoma, y por tanto uno de nuestros objetivos ha sido

DISCUSION

la identificación de biomarcadores de estrés oxidativo en el humor acuoso, que lógicamente no se puede extraer en pacientes sanos por cuestiones éticas. Nuestro objetivo principal ha sido identificar nuevos factores de riesgo para la progresión del glaucoma, para poderlos introducir como biomarcadores aplicables en la práctica oftalmológica y mejorar el seguimiento del paciente glaucomatoso.

Para conseguir unificar todos estos criterios, y facilitar la lectura de este apartado de discusión, será estructurado de la misma forma en la que se presentan los datos en la sección de resultados, tal como aparecen a continuación.

2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Como hemos comentado, los participantes en el estudio se han seleccionado entre los asistentes a las consultas de Glaucoma del hospital de referencia (Hospital San Juan de Dios, Consorcio sanitario público del Aljarafe), y se fueron incluyendo de forma sucesiva, según se ajustasen o no a los criterios establecidos de inclusión y exclusión. Después se realizó la selección depurando todos los factores establecidos como esenciales para el reclutamiento. Como hemos comentado, la imposibilidad de obtener un grupo control puro que nos permitiera procesar el humor acuoso frente al grupo experimental, nos ha hecho utilizar el grupo comparativo de pacientes programados para cirugía de

cataratas no complicadas como tal. Debido a que también se ha demostrado la presencia de estrés oxidativo en relación a las cataratas ^(280,281), se han realizado todos los procesamientos en paralelo para evitar incluir factores de confusión, al menos todos los que se pueden controlar, con el fin de analizar diferencias entre grupos con mayores garantías para nuestros resultados.

Hemos manejado una muestra de 175 participantes, distribuidos en 88 con GPAA y 87 pertenecientes al GC. Es conveniente comentar que al segmentar la muestra por subgrupos de acuerdo con el género, el GG está constituido por 45 hombres y 43 mujeres, y el GC por 29 hombres y 58 mujeres. Pese a diferencias en número de participantes en cada uno de los grupos, las edades presentaban distribuciones homogéneas en el GG, y algo menos en el GC, lo que ha sido un punto positivo para nuestro estudio. Con esto hemos intentado evitar las diferencias que podrían derivarse de incluir pacientes muy mayores o muy jóvenes, que podrían alterar los resultados de las determinaciones de estrés oxidativo, como se deduce del hecho de que el GPAA es una enfermedad ligada al envejecimiento ^(154,155), lo que “per sé” ya es un inductor de la formación de EROx ^(25,27,295). Nuestra muestra, sin contar con un número excepcionalmente grande de participantes, se asemeja a las cifras de la muestra de participantes que han utilizado muchos autores sobre el tema propuesto ^(3,7,13,14,15,17,18,20,21,34,35,40,41).

DISCUSION

Los grandes estudios sobre glaucoma, como el “Estudio del tratamiento de la hipertensión ocular” (*Ocular hypertension treatment study*: OHTS), con 1636 pacientes)⁽²²⁾, “El ensayo sobre las manifestaciones precoces del glaucoma” (*Early Manifest Glaucoma Trial*; EMGT) con 255 pacientes^(47,296), “El estudio intervencionista sobre el glaucoma avanzado” (*The Advanced Glaucoma Intervention Study*; AGIS) con 591 pacientes⁽²⁹⁷⁾, “El estudio colaborativo sobre el tratamiento inicial del glaucoma” (*The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study*; CIGTS) que incluía 607 pacientes⁽²⁹⁸⁾, o los estudios poblacionales como “El Estudio ocular Beaver Dam” (*The Beaver Dam Eye Study*; BDES)^(16,299), “El Estudio ocular de Barbados” (*Barbados eye study*:BES)^(46,300), o “El estudio ocular Los Angeles-Latino” (*Los Angeles-Latino eye study*; LALES)^(19,301) y “El estudio italiano de Ponza” (*The Ponza eye study*)⁽³⁰²⁾ reclutaron un número elevado de participantes, pero no todos distinguen entre los resultados obtenidos de hombres o mujeres. Con ese objetivo se diseñó “El Estudio canadiense sobre glaucoma” (*The Canadian Glaucoma Study*: CGS), que es un estudio longitudinal prospectivo multicéntrico en el que intervinieron 258 pacientes (131 hombres y 127 mujeres, de edad media 65 años) y encontraron que los niveles anormales de atc anticardiolipina, mayor edad al comienzo, sexo femenino, y mayor PIO media al seguimiento estaban asociados a progresión del glaucoma⁽³⁰³⁾.

En lo referente a la predisposición en razón de sexo la opinión de los diferentes autores no es unánime, si bien la mayoría coincide en que ninguno de los sexos está especialmente predispuesto a desarrollar GPAA. Sin embargo, otros tipos de glaucoma son reconocidamente más frecuentes en mujeres, como en el caso del glaucoma de ángulo cerrado que se presenta en una proporción de alrededor de 4:1.

En general, en la mayoría de las series revisadas sobre glaucoma, los autores consideran que existen diferencias raciales y étnicas para padecerlo e incluso según los diferentes tipos de Glaucoma (18,41,46,54,55,304). En un interesante análisis bayesiano llevado a cabo por Tham et al (305) sobre 50 estudios poblacionales con 3.770 casos de GPAA entre 140.496 individuos, se describe que la prevalencia mundial para la población de 40- 80 años es de 3.54%, y que la prevalencia de GPAA es mayor en África (mientras que el glaucoma de ángulo cerrado predomina en Asia). Estos autores estiman que en esta franja etaria, el número de glaucomatosos en todo el mundo será de 76 millones en 2020 y 111,8 millones en 2040. De acuerdo con el modelo de mega-regresión bayesiana, los hombres eran más propensos desarrollar GPAA que las mujeres. Tras ajustar por edad, sexo, tipo de vivienda, y el año en que se realizó el estudio, los de ascendencia africana eran más propensos a desarrollar GPAA que los de europea, y además los que viven en zonas urbanas eran más propensos que los de zonas rurales. En otra

DISCUSION

publicación similar de meta-análisis bayesiano incluyendo 46 estudios y 103.567 participantes entre los que había 2509 casos de GPAA, tras ajustes por edad, raza, año de publicación del estudio y métodos de investigación, se demostró que los hombres estaban 1.37 veces (95% intervalo de confianza, 1.22 a 1.53) más predispuestos a tener GPAA que las mujeres. Y este estudio también concluyó que la prevalencia del GPAA fue 1/3 menor en estudios donde no se hacían campos visuales de control y usaron la IOP como el criterio de definir el glaucoma ⁽³⁰⁶⁾. Y también Cedrone et al., sobre 56 estudios publicados sobre el tema ⁽³⁰⁷⁾ afirma que la prevalencia del glaucoma es mayor en mujeres y en ambos géneros cuando aumenta la edad.

Pese a todo, los resultados de nuestro estudio no nos permiten concluir que el GPAA sea más prevalente en uno y otro sexo ya que la muestra no es grande y además la diferencia de la muestra de participantes entre mujeres y hombres en el grupo de sujetos con GPAA solo es de un 2,2% (51,1% hombres vs 48,9% mujeres). Además, la raza predominante de estos participantes era la caucásica, como lo es en el área mediterránea estudiada, por lo que es obvio que no se pueden realizar comparaciones con otras etnias.

Nuestra muestra de glaucomatosos se subdividió de acuerdo con la clasificación en estadios de severidad de Hodapp-Parrish-Anderson ⁽³⁰⁸⁾ distribuyéndose de la siguiente manera: 5,7% en estadio I, 36,4% en

estadio II, 26,1% en estadio III y 32% en estadio IV. De acuerdo con esta subdivisión podemos apreciar que el 42,1% de nuestros participantes padecía un glaucoma leve-moderado, mientras que el 58% restante se encontraba en un estadio avanzado-severo de la progresión de su enfermedad glaucomatosa. Este último dato, además también está relacionado con la duración del GPAA, que por término medio era de 9 años de padecimiento de la enfermedad en los pacientes del presente estudio.

Otro dato interesante derivado de nuestro estudio, es la cifra media del espesor corneal central que fue en el GG de 535 micras, frente a 536 micras que presentaban los individuos del GC. Obviamente esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Alfas et al.,⁽³⁰⁹⁾ seleccionaron de forma prospectiva y consecutiva 61 ojos normales, 131 ojos con hipertensión intraocular, 62 sospechosos de glaucoma por la morfología papilar y 36 glaucomas pre-perimétricos (perimetría automatizada de longitud de onda corta alterada) y trazando los diagramas de dispersión para el espesor corneal central y la PIO encontraron que los sujetos con HTO presentaron en la paquimetría valores significativamente más altos que el GC ($p=0,009$). Por el contrario no se encontraron diferencias significativas del espesor corneal central entre los pacientes normales y los glaucomas pre-perimétricos. Estos autores concluyen que la HTO cursa con córneas más gruesas que el

DISCUSION

resto de los grupos estudiados y que los sospechosos de glaucoma y los glaucomas pre-perimétricos tenían espesores corneales similares al grupo control.

En cuanto a las características del tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con GPAA, dos colirios era la media de tratamiento hipotensor que precisaban los pacientes, y los procedimientos quirúrgicos más empleados fueron la EPNP (62,5%) y la trabeculectomía (37,5%), las dos técnicas que más frecuentemente se utilizan en todo el mundo para cirugía anti-glaucomatosa, como demuestra un estudio comparativo entre las técnicas quirúrgicas clásicas y las más actuales ⁽³¹⁰⁾.

Todos los participantes del GC fueron intervenidos mediante facoemulsificación e implante de lente intraocular, en una cirugía no complicada en ninguno de los casos. Los sujetos incluidos como grupo comparativo no padecían HTO ni neuropatía óptica glaucomatosa.

3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA BÁSICA

En este apartado se exponen las características de la comparación de medias entre las variables estudiadas en los dos grupos de participantes en el estudio.

Comenzamos por los datos de la exploración oftalmológica.

El promedio de la variable agudeza visual fue en GG de 0,4 y en el GC de 0,2. No podemos afirmar que este dato tenga relevancia para nuestro

estudio sobre las características de los pacientes con GPAA, ya que los individuos del GC padecían cataratas y por lo tanto era esperable una disminución ostensible de la visión.

La cifra media de PIO fue de 25 mm de Hg en el GG vs 17 mm de Hg en el GC, y la diferencia fue estadísticamente significativa entre grupos, lo que era de esperar, puesto que la PIO elevada en el GG se explica por la necesidad de incluir los pacientes en programación quirúrgica para el glaucoma, en los que a pesar del tratamiento médico óptimo, no se consiguió un control satisfactorio de la misma.

También el cociente E/P mostró cifras medias de 0,6 en el ojo intervenido de los pacientes glaucomatosos, frente a 0,1-0,2 del ojo intervenido de los sujetos con cataratas, lo que era lógico ya que los sujetos sanos no padecían neuropatía óptica glaucomatosa y por tanto la E/P no era de forma alguna un parámetro valorable para la comparación entre grupos.

En cuanto a los parámetros del campo visual hemos comparado los dos grupos de estudio, y los datos fueron los que se cabía esperar, y similares a las descripciones correspondientes a campos visuales patológicos en el curso del glaucoma ^(7,29). Si analizamos los datos por separado, respecto al parámetro de la DM éste fue significativamente superior en los pacientes del GG frente a los individuos del Grupo Catarata ($-17,39 \pm 7,80$ dB vs $-5,55 \pm 3,36$ dB; $p < 0,001$; test t de Student de datos independientes), y respecto a la DSM, este dato fue significativamente

DISCUSION

mayor en el GG frente al GC ($8,71 \pm 2,94$ dB vs $2,03 \pm 0,66$ dB; $p < 0,001$; test t de Student de datos independientes). En este punto debemos recordar que más de la mitad de los pacientes con glaucoma del presente estudio estaban clasificados como GPAA en estadio avanzado, de acuerdo con los criterios de severidad del glaucoma de Hodapp-Parrish-Anderson ⁽³⁰⁸⁾. Este dato también era esperable, ya que es uno de los criterios para programar la cirugía antiglaucomatosa, como en el caso de los pacientes del GG incluidos en este estudio. Y aquí debemos enfatizar que en estos pacientes el criterio quirúrgico fue: 1) presentar un glaucoma de larga duración, 2) que no estaba bien controlado con la medicación hipotensora o que esta era igual o superior a tres fármacos, 3) que el campo visual hubiese empeorado, y 4) que hubiera dudas razonables sobre el cumplimiento (voluntario/involuntario) de la medicación prescrita. Continuaremos revisando este apartado en relación a los datos antropométricos. De hecho, los valores de la variable IMC en los glaucomatosos fue muy similar a los correspondientes al GC. Sin embargo el peso de los participantes en este estudio fue superior en el GG que en el GC. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como el IMC igual o mayor de 30 kg/m^2 y el sobrepeso como aquellos individuos que tienen entre 25 kg/m^2 y 29.9 kg/m^2 ⁽³¹¹⁾. Además, Cheung y Wong, ⁽³¹²⁾ en un estudio de revisión sobre la influencia de la obesidad en las enfermedades oculares, afirman que la obesidad está

asociada con aumento de la PIO, pero no existen datos para sostener una asociación directa entre obesidad y neuropatía óptica glaucomatosa. En nuestro estudio tampoco hemos establecido las causas por las que el sobrepeso puede influir en el GPAA, no obstante podemos hipotetizar que la alteración general del metabolismo y su frecuente asociación con trastornos nutricionales y falta de ejercicio físico puede provocar anomalías generales, y por ello pensamos que también puede repercutir en la homeostasis del humor acuoso favoreciendo el incremento de PIO. Se necesitan más estudios y con muestras mayores para alcanzar resultados definitivos en relación al glaucoma, dada la influencia del sobrepeso en la salud en general. Este tema es de fuerte actualidad, debido a que cada vez existen más personas con sobrepeso (incluyendo los niños y adolescentes) constituyendo un problema sociosanitario en los países desarrollados. En este contexto, una publicación reciente de Pacheco-Cervera et al.,⁽³¹³⁾ asevera que los niños con obesidad mórbida presentan una reducción significativa del espesor de la capa retiniana de fibras del nervio óptico a la exploración mediante OCT y que este parámetro está relacionado con los biomarcadores de obesidad y estrés oxidativo en sangre.

Vamos a comentar a continuación los parámetros obtenidos de los análisis hematológicos de los participantes en nuestro estudio. Los valores relacionados con el estado REDOX, obtenidos en humor acuoso

DISCUSION

de los metabolitos intermedios de la peroxidación lipídica (MDA/TBARS) mostraron cifras significativamente superiores en el GG que en el GC. Además, las cifras relacionadas con la actividad antioxidante mostraron que los pacientes con GPAA tenían una disminución significativa de AOXT frente a los del GC. Estos datos indican de forma inequívoca que en el humor acuoso de los glaucomatosos existe estrés oxidativo (mayor presencia de oxidantes y menor actividad de las defensas antioxidantes), y que este puede medirse por la técnica utilizada en este estudio, las determinaciones enzimático-colorimétricas. Otros trabajos similares han llegado también a esta conclusión. Ferreira et al.,⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾ describieron una disminución significativa de los valores de antioxidantes y aumento de actividad de SOD y GSHPx en pacientes con glaucoma. Tras estos trabajos surgieron varios grupos que investigaban la función del estrés oxidativo en el glaucoma, con resultados dispares⁽³¹⁴⁻³¹⁷⁾. Y también nuestro grupo de investigación ha estudiado los procesos implicados en la producción de especies reactivas del oxígeno y de la actividad de los mecanismos de defensa antioxidante en el GPAA^(25,27,294). Osborne et al., sugiere que las mitocondrias enferman en el curso del glaucoma, y que como consecuencia generan una mayor cantidad de EROx induciendo el estrés mitocondrial⁽³¹⁸⁾. En una revisión reciente Pinazo-Durán et al., sostiene que la disfunción mitocondrial tiene una función relevante como fuente de formación de EROX⁽³¹⁹⁾.

Mención aparte merece el tema de los suplementos orales con antioxidantes para el glaucoma. Las combinaciones de vitaminas antioxidantes (A, C, E), metales participantes en las reacciones redox (manganeso, selenio, zinc) o la incorporación de diversos oligoelementos y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 (docosahexaenóico -DHA-, eicosapentaenóico -EPA-) que forman parte de los suplementos son muy variadas. Casi todos se basan en las formulaciones AREDS-1 y AREDS-2 ^(320,321). Sin ser tan numerosos como los que se han ensayado en otras patologías oculares (DMAE, retinopatía diabética, ojo seco, etc), la suplementación con vitaminas antioxidantes, y/o AGPI omega 3 ha demostrado resultados contradictorios según los diferentes estudios llevados a cabo en todo el mundo ⁽³²²⁻³³⁵⁾.

4. FACTORES DE RIESGO ENDÓGENOS Y EXÓGENOS

Entre los principales factores de riesgo conocidos para el desarrollo del GPAA están: el aumento de la PIO, los antecedentes familiares de glaucoma, los mayores de 40 años, miopía, tratamiento con corticoides de forma prolongada, hipertensión arterial, diabetes mellitus y traumatismos oculares o cirugía ocular previa ^(8,20,21,34,42-44,58,64,115,336-340). No obstante otras muchas causas se han analizado en relación al GPAA, entre ellas la insuficiencia cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño, migraña, obesidad, alteración emocional, etc. ⁽³⁴¹⁻³⁴⁵⁾.

DISCUSION

Los resultados siempre difieren en cuanto al establecimiento de la relación entre el factor causal y el desarrollo o progresión del glaucoma, por lo que este tema aún está por concluir, y nuestro interés radica precisamente en intentar establecer la relación entre algunos de estos factores y encontrar biomarcadores que también estén relacionados con los mismos con el fin de proponer mediante la evidencia científica su utilización en clínica para mejorar el seguimiento de los pacientes con glaucoma.

Revisando los factores de riesgo conocidos para el glaucoma, varios de ellos han sido también confirmados como tales en el transcurso de este estudio. Vamos a volver a comentar los más importantes a continuación.

Comenzando por el factor “riesgo vascular”, se sabe que las alteraciones en el riesgo sanguíneo pueden condicionar la viabilidad del nervio óptico y su susceptibilidad al daño glaucomatoso. Diversos autores demuestran que los trastornos de la perfusión sanguínea influyen directamente en la progresión del glaucoma, sobresaliendo la aportación de Martínez y Sánchez-Salorio ⁽³⁴⁶⁾ sobre las exploraciones con doppler de la circulación ocular en pacientes glaucomatosos. Dichos autores incluyeron 49 ojos de glaucomatosos para evaluar el examen Doppler color de la arteria oftálmica y las arterias ciliares cortas posteriores en el pronóstico de la progresión del GPAA, en un seguimiento a 36 meses. Concluyeron que en aquellos pacientes con PIO elevada, el análisis de imágenes Doppler-

color puede predecir la progresión campimétrica, actuando como coadyuvante del manejo de los pacientes con glaucoma. Cuando analizamos nuestra serie de participantes, no incluimos esta prueba, aunque analizamos las cifras de presión arterial, apreciando que no existían diferencias entre grupos respecto al riesgo de padecer glaucoma o progresar en la enfermedad glaucomatosa como consecuencia de tener hipertensión.

Lo mismo ocurrió cuando se analizó la variable categórica “dislipemia”, sin poder llegar a datos conclusivos.

Además, no hemos encontrado relación entre la “DM y el glaucoma” en la muestra estudiada. En este sentido cabe recordar que el OHTS ⁽²²⁾, plantea que padecer la DM no constituye un factor de riesgo para la progresión de HTO a glaucoma, e incluso se postula que el desarrollo de RD, se comporta como un factor protector en estos casos. En nuestra opinión, pese a la falta de conclusión de los resultados de nuestro estudio, creemos que la DM puede incrementar la vulnerabilidad del nervio óptico y comprometer no solo la nutrición de los axones y el flujo axoplásmico, induciendo una microneuropatía óptica vascular, sino también el desarrollo de la propia microangiopatía a nivel retiniano. Y sobre este particular, precisaríamos realizar estudios concretos en diabéticos glaucomatosos para poder alcanzar resultados objetivables, igualmente

DISCUSION

en grupos mayores de hipertensos glaucomatosos, como comentábamos anteriormente.

En el análisis de los datos correspondientes a padecer “enfermedad cardiovascular” hemos podido observar que este dato no representa un factor de riesgo adicional frente al glaucoma, en los participantes de nuestra muestra. Sin embargo, en una revisión muy interesante de Belzunce y Casellas ⁽³⁴⁷⁾ sobre los factores de riesgo vascular en el GPAA, en 50 pacientes ingresados por cualquier causa que tuvieran GPAA y 50 pacientes ingresados y no glaucomatosos, llegando a la conclusión de que el glaucoma está asociado con la enfermedad cerebrovascular y con las variaciones de la presión arterial (bien sea por hiper/hipotensión). Estos autores enfatizan que las enfermedades del sistema respiratorio (neumonía y EPOC) y del sistema circulatorio (insuficiencia cardiaca congestiva–ICC– y cardiopatía isquémica) son la causa de morbilidad más prevalente en este grupo, recordando que en el tratamiento médico del glaucoma, uno de los fármacos más utilizados son los betabloqueantes que precisamente se hallan contraindicados en pacientes con EPOC e ICC. Esta misma publicación también refleja que otros factores como la migraña, la cardiopatía isquémica y la diabetes aunque parecen ser factores de riesgo no presentan asociación estadísticamente significativa para la muestra estudiada en relación al GPAA. Por nuestra parte, pensamos pues, que quizás los criterios

estrictos de exclusión de los participantes en nuestro estudio pudo haber influido en los resultados obtenidos, descartando que la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o enfermedad cardiovascular estuvieran relacionados con el GPAA. Otros autores también enumeran diversas causas de riesgo vascular en relación al glaucoma (46,60,62,63,65,348).

Y en relación a “los hábitos tabáquico y alcohólico” de los participantes en el estudio, tampoco se han recogido datos que hicieran pensar que podrían ser factores de riesgo adicional para el glaucoma. Sin embargo, Khang et al.,⁽³⁴⁹⁾ utilizando los pacientes del estudio de las enfermeras de USA (77.157 mujeres) y del estudio de los profesionales de sanidad de USA (42.773 hombres) y una base de datos que confirmaba pacientes con GPAA y daño en campo visual paracentral (n=440) y periférico (n=865) describieron que el IMC estaba más inversamente asociado con la pérdida de CV paracentral que periférico (por cada 10 kg/m²; hazard ratio [HR]=0.67 [95% int. confianza [CI]: 0.52, 0.86] vs. HR=0.93 [95% CI: 0.78, 1.10]; P-het=0.03) igualmente ocurrió para el hábito tabáquico (por cada 10 años de fumar al menos 1 cajetilla diaria; HR=0.92 [95% CI: 0.87, 0.98] vs. HR=0.98 [95% CI: 0.94, 1.01]; P-het=0.09). Además el trabajo de Chirotoroiu et al.,⁽³⁵⁰⁾ demuestra que la progresión del glaucoma está fuertemente influida por el consumo de tabaco más que por el alcohol, concluyendo que ambos tóxicos suponen un riesgo elevado para la

DISCUSION

progresión del glaucoma. Nuestro grupo de investigación también afirma que las mujeres de la tercera edad fumadoras tienen mayor riesgo de progresión del glaucoma que las no fumadoras o las ex fumadoras, resaltando que los biomarcadores relacionados con inflamación/respuesta inmune y con apoptosis estaban significativamente aumentados en plasma de estas fumadoras que en el resto de participantes en el mencionado estudio ⁽³⁵¹⁾.

Sin embargo, sí que encontramos una relación interesante cuando analizamos la realización de “ejercicio físico” y el GPAA en nuestra muestra, demostrando nuestros datos que la inactividad física (o el sedentarismo) era significativamente mayores en los glaucomatosos que en los sujetos del GC. Este dato refuerza muchos estudios desarrollados en los últimos años sobre la influencia del estilo de vida en la progresión del GPAA, entre ellos algunos que demuestran reducciones muy notables de la PIO en pacientes sedentarios tras realizar ejercicio físico reglado ^(52,53,78,79,352-354). Además, un estudio de la Universidad de Cambridge en Inglaterra, demuestra que realizando una encuesta validada y dando a conocer a los pacientes glaucomatosos su propio estado de salud es fundamental para que se beneficien de este particular, puesto que se dan cuenta de las deficiencias o excesos que realizan en su vida habitual ⁽³⁵⁴⁾. En cuanto a “la miopía” como factor de riesgo para el glaucoma, por nuestra parte consideramos más complicado el diagnóstico y seguimiento

del paciente con glaucoma en estos casos. Existen estudios de prevalencia de GPAA en pacientes miopes que plantean un riesgo hasta cinco veces mayor de padecer el glaucoma ^(50,51,66) lo que puede estar influido por el hecho de que estos pacientes son controlados oftalmológicamente de forma más frecuente que los amétropes y por ello es más fácil que se pueda diagnosticar un cambio de PIO o anomalías glaucomatosas en estos miopes. No obstante, la relación exacta entre ambas entidades no está clara. Se sugieren hipótesis sobre anatomía del nervio óptico y una patogenia común (alteraciones del tejido colágeno y de la matriz extracelular). Pensamos que los resultados obtenidos en relación a la miopía y el glaucoma, pueden haber estado influidos por el tamaño muestral.

El análisis de la relación entre “el estado emocional” y el glaucoma precisa una atención especial, según nuestra opinión. Las variables categóricas que relacionan el estado emocional (ansiedad y/o depresión) de los participantes en nuestro estudio, se han analizado en relación a la presentación o progresión del GPAA. Según los datos obtenidos podemos afirmar que la presencia del estado de ansiedad en el paciente glaucomatoso es un factor de riesgo para progresión de la enfermedad, como también lo es la depresión. Teniendo en cuenta la prevalencia y efectos colaterales que ejercen sobre los pacientes tanto la ansiedad como la depresión, y considerando que estos pacientes tiene una

DISCUSION

sobrecarga emocional derivada de la enfermedad glaucomatosa y la incertidumbre ante la conservación de su visión, creemos que la alteración del estado psicológico de los pacientes glaucomatosos puede interferir en el cumplimiento de las visitas médicas, del tratamiento prescrito y por ello adicionalmente contribuir al empeoramiento del proceso ⁽³⁵⁵⁻³⁵⁹⁾. Por ello, el estado emocional de los pacientes con glaucoma debe ser considerado en la anamnesis y tenido en cuenta en el seguimiento del paciente durante toda la enfermedad, tal como reflejan estudios similares.

Los avances en el conocimiento de las bases moleculares del glaucoma, han sido extraordinarios en los últimos años. Se plantean patrones de herencia autosómica, dominante y recesiva. En la actualidad lo más aceptado es el patrón de transmisión poligénica multifactorial ^(10,39,56,129-135). Y en el caso de nuestros resultados, coinciden con las publicaciones sobre este particular, aunque no hemos desarrollado estudios genéticos en nuestra muestra de participantes, sí que hemos apreciado el incremento de la susceptibilidad genética de desarrollar GPAA en pacientes con familiares de primera línea que padezcan la enfermedad. Los últimos aportes de las ciencias OMICAS han estado relacionados con el creciente interés por los microRNAs, los siRNAs y también por los datos que puede aportar el estudio de la epigenética, nutrigenética y farmacogenética, campos que arrancando del presente se encuentran ya

inmersos en una gran actividad que nos deparará muchas sorpresas en un futuro próximo en relación al GPAA y manejo del paciente glaucomatoso.

5. ANÁLISIS DE CORRELACIONES DE LAS VARIABLES CONTÍNUAS

Los resultados que se evalúan en este apartado demuestran la existencia de correlaciones entre diversos datos demográficos, del estilo de vida, oftalmológicos, antropométricos y bioquímicos que confirman a su vez la importancia de los factores exógenos y endógenos en el curso de la enfermedad glaucomatosa; por ejemplo, la evaluación de los resultados obtenidos del análisis bioquímico del humor acuoso pone de manifiesto que los pacientes con glaucoma poseían mayor concentración de metabolitos relacionados con la peroxidación lipídica que los controles. De igual forma, la actividad de las defensas antioxidantes fue inferior en el humor acuoso de los glaucomatosos. El resultado más importante en este apartado ha sido que la concentración en humor acuoso del MDA (marcador de peroxidación lipídica) correlacionaba directamente con la E/P en el curso del glaucoma, y que la AOXT (suma de las actividades antioxidantes en el humor acuoso) correlacionaba inversamente con la PIO y el CDR de los glaucomatosos. Además, observamos cómo la PIO correlacionaba directamente con la CDR. Y la AVMC correlacionaba

DISCUSION

inversamente con la edad. También hemos observado que el IMC correlacionaba directamente con el CDR.

Y el análisis multivariante de regresión logística mostró resultados muy interesantes, ya que introduciendo las siguientes variables predictoras del curso del glaucoma: PIO, E/P; las variables que objetivan la presencia de estrés oxidativo: MDA, AOXT, y el factor depresión, el estudio estadístico demostró que las cinco variables descritas pueden predecir con efectividad la presencia de glaucoma, y monitorizar su progresión.

Respecto al valor de estos últimos parámetros como biomarcadores del glaucoma, **PIO, E/P, MDA, AOXT y depresión**, nuestros resultados coinciden con los de otros autores en la misma línea de trabajo ⁽²⁷²⁻²⁷⁴⁾ y con los del grupo de investigación del que formamos parte ^(25,27,291-294).

6. CONSIDERACIONES FINALES Y OBJETIVOS FUTUROS DE INVESTIGACIÓN EN GLAUCOMA

En nuestros días no existe una cura definitiva para el GPAA. La PIO sigue siendo el factor de riesgo “objetivo” a tratar. Sin embargo, desde que en 1996 Pfizer Upjohn lanzara su producto estrella, el latanoprost (Xalatan®), no ha habido ningún nuevo descubrimiento para el tratamiento del glaucoma. Por ello, en un momento en el que el desarrollo farmacéutico en relación al glaucoma está detenido, cualquier opción terapéutica innovadora debe ser bienvenida. De hecho se han producido varios

ensayos en los últimos años que concluirán próximamente y que depararan nuevas expectativas para los pacientes con glaucoma.

Sabemos que en el año 2017 se introducirá el Nuevo tratamiento para el glaucoma: **Rhopressa**, un fármaco con triple acción (ROCK)/norepinephrine transporter (NET) inhibitory), y también otro nuevo fármaco antiglaucomatoso, el **Roclatan** que se planea lanzar en 2017, un análogo de las prostaglandinas de cuádruple acción, logrado mediante la combinación de Rhopressa y Latanoprost.

Por otra parte, Inotek Pharmaceuticals, está ensayando el **Trabodenoson**, cuyos estudios se completarán en 2017, y Ocular Therapeutix Inc, está desarrollando un microdispositivo que puede ser introducido en el interior del ojo para liberar medicación antiglaucomatosa. Este producto está en ensayos clínicos fase II. Bausch & Lomb también lanzará (pendiente de aprobación FDA) un nuevo producto análogo de las prostaglandinas y donante de Oxido Nitrico, denominado **Vesneo** del que ya se conocen los resultados del ensayo clínico al haber concluido la Fase III. También se han ensayado dispositivos de liberación lenta tanto a nivel epi-escleral como las lentes de contacto que liberan los fármacos hipotensores (Latanoprost) lo que han logrado que ocurra de forma constante pero en largos periodos de tiempo, y que está desarrollada en el Massachusetts Eye and Ear Infirmary de Boston.

DISCUSION

Entre las nuevas estrategias terapéuticas debe introducirse como prioritaria cualquier investigación que conduzca a lograr una **reducción en la periodicidad de las instilaciones y a la garantía del cumplimiento** de la medicación prescrita por parte de los pacientes glaucomatosos. Así Junqueira et al., ⁽³⁶⁰⁾ han desarrollado un dispositivo que facilita la instilación de los colirios hipotensores favoreciendo a su vez el cumplimiento de la medicación. Y hay que considerar también la utilización de los sistemas de liberación lenta consistentes en nanopartículas que evitarían las instilaciones frecuentes y favorecen también el cumplimiento por parte del paciente ^(361,362) .

Los nuevos avances en **tecnología informática y de telecomunicaciones** abren la posibilidad de enviar a los pacientes mensajes mediante telefonía móvil para recordarles el horario de su tratamiento antiglaucomatoso ⁽³⁶³⁻³⁶⁷⁾ . Y también mediante telefonía móvil (smarphones) se incluyen tests para autoevaluación del campo visual y del fondo de ojo. Básicamente Peek es una herramienta que se acopla a la cámara de un smartphone y ofrece imágenes de alta calidad del fondo de ojo ^(366, 368-369) . El dispositivo combina un oftalmoscopio tradicional con una cámara en un teléfono móvil, ofreciendo una forma portátil y económica de realizar exámenes oculares. Además también se están desarrollando dispositivos para informar de la PIO y de la AV.

No debemos olvidar la nueva era de **cirugía mínimamente invasiva para el glaucoma (MIGS)** y los dispositivos quirúrgicos para insertar en el ángulo camerular o en el interior del canal de Schlemm, y las nuevas aplicaciones de LASER ⁽³⁷⁰⁻³⁷²⁾.

Finalmente, los nuevos descubrimientos en genética, farmacogenética y epigenética, y las disciplinas OMICAS (metabolómica, proteómica, transcriptómica) permitirán diseñar **test genéticos para diagnóstico precoz** y monitorización del paciente glaucomatoso y de la terapia más adecuada ⁽³⁷³⁻³⁷⁴⁾.

Por otra parte, **la neuroprotección** y los mecanismos neuroprotectores endógenos y exógenos requieren un abordaje especial. La prevención de la muerte por apoptosis de las células ganglionares de la retina con terapias neuroprotectoras que se enfocan sobre otros factores diferentes a la PIO podría ser el futuro del tratamiento de glaucoma ⁽³⁷⁵⁻³⁸³⁾. Otros posibles tratamientos están en etapas menos avanzadas de desarrollo. Se están analizando nuevas vías para bloquear el daño al nervio óptico y su transcendencia a través de la vía óptica, tanto en etapas precoces como en glaucoma avanzado. Estas vías se basan en evitar la muerte de las células ganglionares. Sabemos que las terapias convencionales de glaucoma se dirigen sólo y exclusivamente a disminuir la PIO, aunque no previenen la pérdida de campo visual debida a otros factores, la mayoría desconocidos. En este sentido se reconoce que varios factores

DISCUSION

interdependientes contribuyen individualmente o colectivamente al establecimiento del daño primario que es seguido por una lesión progresiva. Existen fármacos antihipertensivos que han demostrado efectos neuroprotectores en modelos experimentales, como la brimonidina ⁽³⁸⁰⁻³⁸³⁾. No obstante, algunos pacientes con glaucoma pueden tener más de un factor que contribuya a la muerte de las células ganglionares, cada factor debe ser eficazmente tratado, aumentando la supervivencia de las células ganglionares. Los factores que podrían causar la muerte de células ganglionares incluyen la privación de factores de crecimiento neurotróficos, presencia de estrés oxidativo, y acción citotóxica del glutamato. Este último es el que más se ha demostrado (incrementa el flujo de calcio hacia las células, lesionándolas e induciendo la apoptosis). Bien conocido es el problema de la memantina, fármaco comercializado para tratar la enfermedad de Alzheimer, que fue investigado como un tratamiento potencial también para glaucoma, protegiendo las neuronas. En animales, el medicamento previene la pérdida de células ganglionares de la retina, fibras del nervio óptico, neuronas en el núcleo geniculado lateral y neuronas en la corteza visual. También se ensayan dispositivos de liberación de factores de crecimiento y sustancias neurotróficas que protejan las células y las fibras del nervio óptico de la lesión glaucomatosa.

Y ya con el desarrollo de los sistemas de obtención, mantenimiento y **trasplante de las células madre**, cuando sean una realidad traslacional los estudios actuales con sustitución de las células ganglionares lesionadas por células sanas ⁽³⁸⁴⁻³⁸⁷⁾, y otras estrategias en oftalmología regenerativa, la ceguera por glaucoma será quizás un recuerdo de la historia de la medicina.

Hemos concluido este trabajo de Tesis Doctoral y nuestra impresión es que no hemos hecho sino comenzar. Pero, ya que llevamos varios años preparando, realizando, organizando y finalmente escribiendo este documento, sería muy importante para nosotros poder continuar con la investigación pre-clínica y clínica del glaucoma. La búsqueda de biomarcadores es un tema apasionante. Posiblemente nos podamos apoyar en los resultados actuales y en la experiencia que hemos adquirido para mejorar el diseño de nuevos trabajos y lograr resultados de excelencia en un futuro no muy lejano.

Aquí queda nuestro trabajo por el momento.

DISCUSSION

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El humor acuoso es una muestra biológica muy útil para estudios experimentales sobre Glaucoma y también para conocer las características bioquímicas y moleculares individuales. Su obtención es rápida y sencilla por lo que debiera ser protocolizada para el seguimiento del propio paciente como para futuras investigaciones.

2. Existe una situación de estrés oxidativo en los pacientes con Glaucoma que se puede objetivar mediante la determinación del aumento de los pro-oxidantes y la disminución actividad de las defensas antioxidantes en las muestras de humor acuoso.

3. La disminución de la actividad antioxidante en el humor acuoso correlaciona inversamente con los valores de la presión intraocular y el cociente excavación/papila en los pacientes con Glaucoma, demostrando la importancia del estado de los mecanismos de defensa antioxidantes en la progresión de la enfermedad glaucomatosa.

4. La obesidad es un factor de riesgo para la progresión del Glaucoma en la población estudiada, correlacionando

CONCLUSIONES

directamente con el cociente excavación/papila de los pacientes glaucomatosos. De forma paralela, el sedentarismo se confirma como factor de riesgo para la progresión del Glaucoma en la población estudiada, confirmando así la relevancia del mantenimiento del peso corporal y la realización de ejercicio físico en la evolución del Glaucoma.

5.- El estado emocional del paciente glaucomatoso debe tenerse presente tanto en la anamnesis como en el seguimiento de los pacientes con glaucoma, ya que correlaciona con el cociente Excavación/Papila y el CV. La ansiedad psicofísica y la depresión han sido identificados como factores de riesgo para la progresión del Glaucoma.

6.- Este estudio ha conseguido identificar como marcadores predictivos del Glaucoma, con mayor potencia que el resto de parámetros analizados, la concentración en humor acuoso de malonildialdehído, la actividad antioxidante total, el cociente excavación/papila, la presión intraocular y la presencia de depresión por lo que proponemos utilizarlos como biomarcadores del riesgo de progresión del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. Publicom editors. 2014.
2. Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22 ed.). Madrid.
3. Von Graefe A. Vorläufige Nozhüber des wesen des glaucoms. Archives Ophthalmology. 1854;1:371:1.
4. Springelkamp H, Mishra A, Hysi PG, Gharahkhani P, Höhn R, Khor CC, Cooke Bailey JN, Luo X, Ramdas WD, Vithana E, Koh V, Yazar S. Meta-analysis of Genome-Wide Association identifies novel loci associated with optic disc morphology. Genet Epidemiol. 2015 Mar;39:207.
5. Cioffi GA, Duncan FJ, Girkin CA. (2009). Introducción al glaucoma: terminología, epidemiología y genética. En GL Skuta (ed) Curso de ciencias básicas y clínicas. Glaucoma (pp3-16). Barcelona, España: Elsevier España.
6. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. Curr Eye Res. 2015 Feb;40:191.
7. European Glaucoma Society (EGS). Terminología y Pautas para el Glaucoma. 3 ed. Dogma editores. 2008.
8. Antón A, Mújica V. Prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Spanish population: The Segovia Study. J Glaucoma. 2004;13:371.
9. Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas. Sociedad Española de neurología. 2002.
10. Stone EM FJ, Alward WLM. Identification of a gene that causes Primary open Angle Glaucoma. Science. 1997;275:668.
11. Group CN-TGS. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with Normal-tension Glaucoma and patients with therapeutically reduced-IOP. Am J Ophthalmol. 1998;126:487.
12. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, Febbraro JL, Azan E, Moulin-Tyrode C, Gatinel D. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension and normal eyes. J Glaucoma. 2012; 21:486.
13. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hipotensive medication

BIBLIOGRAFIA

delay or prevents the onset of Primary Open Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701.

14. Quigley HA. Number of People with Glaucoma Worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80:389.

15. Leibowitz HM, Mauser LR. The Framingham Eye Study Monograph. Surv Ophthalmol. 1980;24(suppl):335.

16. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T. Prevalence of Glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99:1499.

17. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobee DE, de Jong PT. The prevalence of Primary Open Angle Glaucoma in a Population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 1994;101: 1851.

18. Tielsch JM, Sommer A, Katz J. Racial variation in the prevalence of Primary Open Angle Glaucoma: The Baltimore Eye Survey. JAMA. 1991;266: 369.

19. Varma R, Wang D, Wu C. Four-Year Incidence of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hipertension: The Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol. 2012;154:315.

20. Vajaranant T, Wu S, Torres M, Varma R. The Changing Face of Primary Open-Angle Glaucoma in the United States: Demographic and Geographic Changes From 2011 to 2050. Am J Ophthalmol. 2012;154:303.

21. Mills RP. Glaucoma screening: The value is in the details. Am J Ophthalmol. 2008;145:3.

22. Gordon MO, Brandt JD. The Ocular Hipertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of Primary Open Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:714.

23. Stewart WC, Stewart JA, Nassar QJ. Cost-effectiveness of treating Ocular Hipertension. Ophthalmology. 2008;115:94.

24. Stern Y. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. Arch Neurol. 1993;50:1040.

25. Zanón-Moreno V, Marco-Ventura P, Lleó-Pérez A, Pons-Vázquez S, García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Moreno-Nadal MA, Pinazo-Durán MD. Oxidative stress in POAG. J Glaucoma. 2008;17:263.

26. Zanón-Moreno V, Mendes-Pinto MM, Alves CJ, García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Moreno-Nadal MA, Pinazo-Durán MD. Serotonin levels in aqueous humor of patients with POAG. *Mol Vis*. 2008;14:2143.
27. Zanón-Moreno V, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Vinuesa I, Vila-Bou V, Pinazo-Durán MD. Implicaciones del óxido nítrico y otras moléculas redox en GPAA. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:365.
28. Babizhayev MA, Yegorov YE. Senescent phenotype of trabecular meshwork cells displays biomarkers in primary open-angle glaucoma. *Curr Mol Med*. 2011 Oct;11(7):528-52
29. Medeiros FA. Biomarkers and surrogate endpoints in glaucoma clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:599.
30. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:Suppl 1:3.
31. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107:186.
32. Goñi F. La calculadora de riesgo de glaucoma: consideraciones prácticas *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:1.
33. Armaly MF. On the distribution of applanation pressure. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1965; 73: 11.
34. Leidhecker W, Neumann HG. Der intraoculare Druck gesunder menschlicher Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1958;133:662.
35. Loewen U, Redeker A. Results of a glaucoma mass screening program. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1976;169:754.
36. Gaasterland D, Kupfer C, Milton R, Ross K, McCain L. Effects of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eye. *Exp Eye Res*. 1978;26:651.
37. Armali Y MF. The genetic determination of ocular pressure in the normal eye. *Arch of Ophthalmol*. 1967;133:662.
38. Armali Y MF. On the distribution of applanation pressure statistical features and the effects of age, sex and family history of Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1965;73:11.

BIBLIOGRAFIA

39. Wolfs RC, Klaver CC, Ramratan SS. Genetic risk of Primary Open Angle Glaucoma: population based familial aggregation Study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1640.
40. Sommer A, Katz J, Quigley HA. Relationship between intraocular pressure and Primary open-angle Glaucoma among white and black Americans: The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1090.
41. Tielsh JM, Singh K. A population-based evaluation of glaucoma screening: The Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991;134:1102.
42. Asrani S, Wilensky J. Large diurnal fluctuation in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with Glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9:134.
43. González I, Pueyo M. Assesment of diurnal tension curve in early glaucoma damage. *Ophthalmology.* 1996;20:997.
44. Medeiros FA, Zangwill LM. Long-term IOP fluctuations and risk of conversion from Ocular Hypertension to Glaucoma. *Ophthalmology.* 2008;115:934.
45. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L. EMGT group: Fluctuation of intraocular pressure and Glaucoma progression in the EMGT. *Ophthalmology.* 2007;115:934.
46. Leske MC, Wu SY, Hennis A. Risk factors for incident Open Angle Glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008;115:85.
47. Leske MC, Hennis A, Hyman L. Predictors of long term progression in the. *Ophthalmology.* 2007;114:1965.
48. Weber AK, Price J. Pressure differential of Intraocular Pressure measured between supine and sitting position. *Ann Ophthalmol.* 1981;13:323.
49. Tsukchara S, Sasaki T. Postural changes of IOP in normal persons and in patients with Primary ope -angle Glaucoma and Low-tension Glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1984;68:389.
50. Tomlinson A. Applanation tension and axial lenght of the eyeball. *Br J Ophthalmol.* 1970;54:548.
51. Daubs JC, Crick RP. Effects of refractive error on the Risk of Ocular Hypertension and Open Angle Glaucoma. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1981;101:121.

52. Passo MS, Elliot DL. Exercise conditioning and Intraocular Pressure. *Am J Ophthalmol.* 1967;103:754.
53. Markus DF, Podos SM. The effects of exercise on Intraocular Pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1970;9:749.
54. Leske MC, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:821.
55. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Muñoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: proyecto VER. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1819.
56. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1640.
57. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A.. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology.* 2001;108:1015.
58. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B; BESs Study Group. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:918.
59. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:219.
60. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Kriegelstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefánsson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21:359.
61. Leske M, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology.* 2008;115:85.
62. Bonomi L, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000;107:1287.
63. Zheng Y, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. . Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;51:3399.

BIBLIOGRAFIA

64. Leske MC, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. . Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48.
65. Khawaja AP, Crabb D, Jansonius NM. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4619.
66. Mitchell P, Sandbach J, Wang JJ, . The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106:2010.
67. Jiang X, Wu S. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2012;119:2245.
68. Bonomi L, Marraffa M. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107:1287.
69. Lin P, Friedman M. Normal Tension Glaucoma in Patients With Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *J Glaucoma*. 2011;20:553.
70. Rockville MD. The Guide to Clinical Preventive Services 2012: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012 Oct. Report No.: 12-05154.
71. Stein J, Newman-Casey PA, Nidhi-Talwar MA. The Relationship between statin use and Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119:2074.
72. De Castro DK. Effect of statin drugs and aspirin on progression in OAG suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2007;35:506.
73. Mari Qiu et al. Association between Hysterectomy and Oophorectomy and Glaucoma prevalence in the United States. Paper 19 epidemiology AGS. Poster AAO. 2015.
74. Phelps OD. Migraine and low tension glaucoma: a case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1105.
75. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma. Findings from the Blue Mountains Study. *Ophthalmology*. 1997; 104 (10): 1714.
76. Coleman AL, Stone KL, Kodjebacheva G, Yu F, Pedula KL, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg MC, Topouzis F, Badala F, Mangione C. Study of

Osteoporotic Fractures Research Group. Glaucoma Risk and the Consumption of Fruits and Vegetables Among Older Women in the Study of Osteoporotic Fractures. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1081.

77. French DD, Margo C, Harman LE. Substance use Disorder and the risk of Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2011;20:452.

78. Paffenbarger RS j. Wing AL, Hyde R.T. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. 1978. *Am J Epidemiol*. 1995;142.

79. Kesaniemi YK, Jensen MD. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):341.

80. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.

81. Howley E.T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):364.

82. K Fox. Physical activity and health. Taking a closer look at the other side of energy balance. European Found Information Council, 2003. Available from: http://www.eufic.org/sp/heal/img/Review_n10.pdf.

83. Bull F. Defining physical inactivity. *Lancet*. 2003;361:258.

84. Burton LC, Paglia MJ, German PS, Shapiro S, Domiano AM. The Medicare Preventive Services Research Team. The Effect among Older Persons of a General Preventive Visit on Three Health Behaviors: Smoking, Excessive Alcohol Drinking, and Sedentary Lifestyle. *Prev Med*. 1995;24:492.

85. Guirao-Goris JA. The expert nurse profile and diagnostic content validity of Sedentary Lifestyle: the Spanish validation. *International Journal of Nursing. Terminology Classification*. 2007;18:84.

86. Guirao-Goris JA, Martínez-Del Campo P. Validación de Contenido Diagnóstico de la Etiqueta Diagnóstica Enfermera Sedentarismo. *Enfermería Clínica*. 2001;11:135.

87. Encuesta Nacional de Salud. Personas de 16 y más años por sexo, edad y tipo de actividad física. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2011-2012. Disponible: www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm

BIBLIOGRAFIA

88. Pascual C, Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Martínez D, Calle M. Bienestar material de la provincia de residencia e inactividad física. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19:424.
89. Ainsworth BE, Leon AS. Validity and reliability of self-reported physical activity status: the Lipid Research Clinics questionnaire. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:92.
90. Shephard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*. 2003;37:197.
91. Ainsworth B.E. Haskell WL, Whitt MC, Schwartz A, Strath S, Leon AS. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:71.
92. Ekelund U, Ward H, Norat T, Luan J, May A, Weiderpass E, Sharp S et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J of Clin Nut*. 2015; 101:613.
93. Institute NC. Physical Activity Questionnaire 2002. Available from: <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/questionnaires/epaq2/epaq2.pdf>.
94. Institute NC. Epic-Norfolk Physical Activity Questionnaire 2002. Available from: <http://www.srl.cam.ac.uk/epic/questionnaires/epaq2/epaq2.pdf>.
95. Jennifer LY Yip, David C. Broadway, Robert Luben, David F. Garway-Heath, Shabina Hayat, Nichola Dalzell, Pak Sang Lee, Amit Bhaniani¹, Nicholas J. Wareham, Kay-Tee Khawan Paul J. Foster. Physical Activity and Ocular Perfusion Pressure: The EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8186.
96. Hayat SA, Keevil VL, Moore S, Dalzell N, Bhaniani A APK, Foster P, Brayne C, Wareham NJ, Khaw KT. Cohort Profile: A prospective cohort study of objective physical and cognitive capability and visual health in an ageing population of men and women in Norfolk (EPIC-Norfolk 3). *Int J Epidemiol*. 2014;43:1063.
97. Yip J, Luben R, Garway-Health D et al. Physical activity and ocular Perfusion Pressure: The EPIC-Norfolk Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8186.
98. Khawaja AP , Garway-Heath DF, Broadway DC, Luben R, Sherwin JC, Hayat S, Khaw KT, Foster PJ. Associations With Retinal Nerve Fiber Layer Measures in the EPIC-Norfolk Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2163.

99. Vidal D. Trastornos psicopatológicos y glaucoma crónico. Su incidencia en el incumplimiento terapéutico. *Rev Arg Neurop Clín.* 1995;4:286.
100. Yochim BP, Kane K. Prevalence of Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety Symptoms Among Older Adults With Glaucoma. *J Glaucoma.* 2012;21:250.
101. Weinreb RN, Fechtner RD, Cioffi GA, Coleman AL, Girkin CA, Liegmann JM, Sing HK, Wilson MR, Wilson R, Kannel WB. . Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:458.
102. Mills RP, Lee PP. Categorizing the Stage of Galucoma from Pre-diagnosis to End-stage Disease. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:24.
103. Lopez-Martinez F, Sanchez-Sanchez F, Campos-Mollo E, Coca-Prados M, Escribano J. Role of MYOC and OPTIN sequence variations i Spanish patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2007;13:862.
104. Rezaie T , Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Heon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295:1077.
105. Monemi S, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, Ritch R, Héon E, Cric , Child A, Sarfarazi M,. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet.* 2005;14:725.
106. Sitorius R , Lorenz B, Preising M. CYP1B1 gene analysis in primary congenital glaucoma in Indonesian and European patients. *J Med Genet.* 2003;40:1.
107. Copin B , Valtot F, Dascotte JC, Béchetolile A, Garchon H. Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphims affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demostrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1575.
108. Fernández-Martinez L , Mardin CY, Weisschuh N, Gramer E, Weber BHF, Rautenstrauss B, Ferreira PA, Kruse FE, Reis A, Roepman R, Pasutto F. Evidence for RPGRIP1 gene as risk factor for primary open angle glaucoma. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:445.
109. Lam DS , Chua JK, Baum L, Fans DS, Choy KW, Png CP. Truncations in the TIGR gene in individuals with and without primari open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1386.

BIBLIOGRAFIA

110. Zeisel SH. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:542.
111. Haga SB, Burke W. Genomic profiling to promote a healthy lifestyle: not ready for prime time. *Nat Genet.* 2003;34:347.
112. Quigley HA, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchels RD. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3460.
113. Agar A, Agarwal N, Coroneo MT, Hill MA. Retinal ganglion cell line apoptosis induced by hydrostatic pressure. *Br Research.* 2006;1086:191.
114. Ju WK, Kim KY, Crowston JG, Lindsey JD, Agarwal N, Ellisman MH, Perkins GA, Weinreb NR. Elevated hydrostatic pressure triggers mitochondrial dysfunction and decreases cellular ATP in differentiated RGC-5 cell. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2145.
115. Agarwal R, Agarwal P, Saxena R, Agarwal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Ind J Ophthalmol.* 2009;57:257.
116. Lee EJ, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. (beta)-zone Parapapillary Atrophy and the Rate of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:4422.
117. Nickells RW. Apoptosis of the retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol.* 1999;43:151.
118. Osborne N, Chidlow G, Bae J, Melena J, Nash N. Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol.* 1999;83:980.
119. Levkovitch-Verbin H, Vander S, Nisgav Y, Kalev-Landoy M, Melamed S. Experimental Glaucoma and optic Nerve transection induce simultaneous upregulation of proapoptotic and prosurvival genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2491.
120. Tatton WG, Tatton MA. Apoptosis and antiapoptosis signalling in glaucomatous retinopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2011;Suppl 2:12.
121. Cordeiro F, Coxon KM, Duggan J, Nizari S, Normando EM, Sensi SL, Sillito AM, Fitzke FW, Salt TE, Moss SE. Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell death in vivo. *Cell Death and Disease.* 2010; 1: e3. doi: 10.1038/cddis.2009.3

122. Zanón-Moreno V, Pinazo-Durán MD. Impacto de los biomarcadores en el glaucoma primario de angulo abierto. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:465
123. Schulte I TH, Selle H, Schulz-Knappe P. Peptides in body fluids and tissues as markers of disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5:145.
124. Bhattacharya SK, Lee RK, Grus FH. Molecular biomarkers in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:121.
125. Mischak H, Righetti P, Calvete J. Putting value in biomarker research and reporting. *J Proteomics*. 2014;96:A1-A3.
126. Ioanidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*. 2008;19:640.
127. Dakna M, Carpenter S, Kolch W, Schanstra JP. Addressing the challenge of defining valid proteomic biomarkers and classifiers. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:594.
128. Alingham RR, Hauser ER, . Early adult-onset POAG linked to 15q11-13 using ordered subset analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2002.
129. Ramdas WD, Cree AJ. Clinical implications of old and new genes for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118:2389.
130. Thorleifsson G, Sulem P. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397.
131. Challa P. Genetics of adult glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51:37.
132. Macgregor S, Hysi PG. Genomic-wide association identifies ATOH7 as a major gene determining human optic disc size. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2716.
133. Ramdas WD, Ikram MK. A genomic-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet*. 2010;6:e1000978.
134. Van Koolwijk L, Radas WD, Ikram MK. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002611.
135. Lu Y, Hysi PG. Common genetic variants near the Brittle Cornea Syndrome locus ZNF469 influence the blinding disease risk factors for primary open-angle glaucoma in a US caucasian population. *PLoS Genet*. 2010;6:e1000947.

BIBLIOGRAFIA

136. Wax MB. Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:145.
137. Tezel G. Glaucoma. *Chemistry and Immunology. Allergy.* 2007;92:221.
138. Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Autoantibodies in patients with glaucoma: a comparison of IgG serum antibodies against retinal, optic nerve, and optic nerve head antigens. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:817.
139. Grus FH, Wuenschig D, Rieck J. Autoimmunity and glaucoma. *J Glaucoma.* 2008;17:79.
140. Poletaev A, Osipenko L. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus). *Autoimmun Rev.* 2003;2:264.
141. Dodel R, Noelker C. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs.* 2010;70:513.
142. Dodel R, Keivani K. Naturally occurring autoantibodies against beta-amyloid: investigating their role in transgenic animal and in vitro models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2011;31:5487.
143. Relkin RL, Adamiak B. 18-month study of intravenous immunoglobulins for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30:1728.
144. Janciauskiene S, Grip O. Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:104.
145. Yoneda S, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. Vitreous fluid levels of beta amyloid (1-42) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 2005;49:106.
146. Guo L, Salt TE, Luong V. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:13444.
147. Grus FH, Wuenschig D, Rieck J. Complex autoantibody repertoires in patients with glaucoma. *Mol Vis.* 2004;10:132.
148. Grus FH, Joachim SC, Pfeiffer N. Analysis of complex autoantibody repertoires by surface-enhanced laser desorption/ionization-time of light mass spectrometry. *Proteomics.* 2003;3:957.
149. Limb GA, Martin KR. Current prospects in optic nerve protection and regeneration: sixth ARVO/Pfizer Ophthalmics Research Institute conference. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5941.

150. Shmerling RH. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus-there before you know it. *New Eng J Med*. 2003;349:1499.
151. Arbuckle MR, Rubertone MB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med*. 2003;349:1526.
152. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:262.
153. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL. Age-related compliance of the lamina cribosa in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:318.
154. Albon J, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. Age-related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribosa. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:311.
155. Harris A, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1491.
156. Kong GY, Troncone IA, Crowston JG. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18:93.
157. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11:298-300.
158. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Ret Eye Res*. 2006;25:490.
159. Troncone I, Markuzi S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet*. 1989;1:637.
160. Fiers W, Declercq W, Vandenabeele P. More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene*. 1999;18:7719.
161. Hayes JD, McLelland LI. Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defense against oxidative stress. *Free Radic Res* 1999;31:273.
162. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:62.
163. Ferreira SM, Brunzini R. Antioxidant status in the aqueous humour of patients with glaucoma associated with exfoliation syndrome. *Eye (Lond)*. 2009;23:1691.

BIBLIOGRAFIA

164. Ferreira SM, Lerner SF, Branzini R. Time courses changes of oxidative stress markers in rat experimental glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4635-40.
165. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Progr Ret Eye Res.* 2006;25:490-513.
166. Neufeld A, Sawada A, Becker B. Inhibition of oxide nitric synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA;* 1999;96:9944.
167. Aslan M, Yucel I. Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Rad Biol Med.* 2008;45:367.
168. Richer SP, Rose RC. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor. Interaction with UV and Hydrogen peroxide. *Vision Res.* 1998;38:2881.
169. Garland DL. Ascorbic acid in the eye. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1198S.
170. Erdurmus M, Yagci R, Atis O. Antioxidant status and oxidative stress in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011;36:713.
171. Evelson P, Travacio M, Repetto M, Escobar M. Evaluation of total reactive antioxidant potential (TRAP) of tissue homogenates and their cytosols. *Arch Biochem Biophys.* 2001;388:261.
172. Ni J, Yuan X, Gu J, . Plasma protein pentosidine and carboxymethyllysine, biomarkers for age-related macular degeneration. *Mol Cell Proteomics.* 2009;9:1338.
173. Chang CJ, Chiang CH, Chow JC, Lu DW. Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000;16:399.
174. Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:488.
175. Quigley HA, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchels RS. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3460.
176. Osborne NN. Mitochondria: their role in ganglion cell death and survival in primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 2010;90:750-7.

177. Zhang Y, Bhavnani BR. Glutamate-induced apoptosis in primary cortical neurons is inhibited by equine estrogens via down-regulation of caspase-3 and prevention of mitochondrial cytochrome c release. *BMC Neurosci*. 2005;6:13.
178. Kerr JF, Willie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239.
179. Walker NI HB, Gobé GC, Kerr FJ. Patterns of cell death. . *Methods Achieving Experimental Pathology*. 1988;13:18.
180. Wyllie AH. Death in normal and neoplastic cells. *J Clin Pathol. Suppl*. 1974;7:35-42.
181. Birge RB, Ucker DS . Innate apoptotic immunity: the calming touch of death. *Cell Death Differ*. 2008;15:1096.
182. Morrison JC, Nilander KB, Lauer AK. Glaucoma, apoptosis and neuroprotection. *Curr Op Ophthalmol*. 1997;8:28.
183. Thornberry NA. Caspases:enemies within. *Science*. 1998;281:1312.
184. Duan X, Xiao P, Wang N, Dong Z, Lu Q, Yang F. Proteomic analysis of aqueous humor from patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2010;16:2839.
185. Virag L. Structure and function of poly(ADP-ribose) polymerase-1: role in oxidative stress-related pathologies. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:209.
186. Aguilar-Quesada R, Muñoz-Gámez J, Martín-Oliva D, Peralta-Leal A, Quiles-Perez R, Rodríguez-Vargas JM, Ruiz de Almodovar M, Conde C, Ruiz-Extremera A, Oliver FJ. Modulation in trascription by PARP-1: consequences en carcinogenesis anfdinflammation. *Curr Med Chem*. 2007;14:1179.
187. Yorio T, Krishnamoorthy R, prasanna G, . Endothelin: Is it acontributor to glaucoma pathophysiology?. *J Glaucoma*. 2002;11:259.
188. Fernández-Durango R, Mediero A, Roldán-Pallarés M, García-Feijoó J, García-Sánchez J. Localizatin of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the anterior segment of human eye: expression of ETA and ETB receptors. *Mol Vis*. 2003;9:103.
189. Noske W, Wiederholt M. Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Opht*. 1997;235:551.

BIBLIOGRAFIA

190. Flammer J, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Erra LM. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progr Ret Eye Res.* 2002;21:319.
191. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007. 2007;37:S34 –S45.
192. Kuchtey J, Jaru-Ampornpan P, Sternberg P Jr, Kuchtey RW. Multiplex Cytokine Analysis Reveals Elevated Concentration of Interleukin-8 in Glaucomatous Aqueous Humor. *Invest Opht Vis Sci.* 2010;51:6441.
193. Namekata K, Guo X, Kikushima K, Kimura A, fusible N, Mitamura Y, Kohyama K, Matsumoto Y, Tanaka K , Harada T. Interleukin-1 attenuates normal tension glaucoma-like retinal degeneration in EAAC1-deficient mice. *Neurosci Lett* 2009; 465:160.
194. Sharif NA, McLaughlin M. Human trabecular meshwork cells express functional serotonin-2A (5HT2A) receptors: role in IOP reduction. *Invest Opht Vis Sci.* 2006;47:4001.
195. De Groef L, Dekeyster E, Stalmans I, Moons L. MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest Opht Vis Sci* 2013;54:7756.
196. Sivak JM. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. *Prog Ret Eye Res.* 2002; 21:1.
197. Dushku N, Schultz GS, Reid TW. Pterygia pathogenesis: corneal invasion by matrix metalloproteinase expressing altered limbal epithelial basal cells. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:695.
198. Das A, Song W, McGuire PG. Retinal neovascularization is suppressed with a matrix metalloproteinase inhibitor. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:498.
199. Plantner JJ, Smine A. Increase in interphotoreceptor matrix gelatinase A (MMP-2) associated with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 1998;67:637.
200. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Konstas AGP, Naumann GOH. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/ glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1117.
201. Fountoulakis N, Aristeidou A, Katsanos A, Tentes I, Kortsaris A, Kozobolis VP. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and

pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:69.

202. Nga AD, Yap SL, Samsudin A, Abdul-Rahman PS, Hashim OH. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in the aqueous humour of patients with primary angle closure glaucoma - a quantitative study. *BMC Ophthalmol.* 2014, 14:33.

203. Weinstein BI, Binstock JM, Hamby CV, Schwartz IS, Moy FH, Wandel T, Southren AL. Decreased 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes from patients with primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1996;62:39.

204. Katoh Y, Katoh M. Comparative integromics on Angiopoietin family members. *Int J Mol Med.* 2006;17:1145.

205. Camenisch G, Sherman D, Kowalski J, Nagel M, Hass P, Xie MH, Gurney A, Bodary S, Liang XH, Clark A, Beresini M, Ferrara N, Gerber HP. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin alpha vbeta 3 and induces blood vessel formation in vivo. *J Biol Chem.* 2002;277:17281.

206. Oike Y, Maekawa H, Morisada T, Kubota Y, Akao M, Urano T, Yasunaga K, Suda T. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes angiogenesis. *Blood.* 2004;103:3760.

207. Bhattacharya SK, Smith SD, Bonilha VL, Crabb JS, Kuchtey RW, Robertson RG, Peachey NS, Morton CC, Crabb JW. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. *J Biol Chem.* 2005;280:6080.

208. Castany M, Catala J, Gual A, Morales M, Gasull X, et al.. Glaucoma patients present increased levels of diadenosine tetraphosphate, Ap(4)A, in the aqueous humour. *Exp Eye Res.* 2011;92:221.

209. Bochner BR, Wilson SW, Cutler CW, Ames BN. AppppA and related adenylated nucleotides are synthesized as a consequence of oxidation stress. *Cell.* 1984;37:225.

210. Ghaffariyeh A, Heidari MH, Puyan S, Abasov F. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker in primary open-angle glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2011;88:80.

211. Entwistle J, Turley EA. HA receptors: regulators of signalling to the cytoskeleton. *J Cell Biochem.* 1996;61:569.

BIBLIOGRAFIA

212. Sherman L, Dall P, Hekele A, Moll J, Ponta H. The CD44 proteins in embryonic development and in cancer. *Cur Top Microbiol Immunol.* 1996;213:249.
213. Kaya G, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. *Genes Develop.* 1997;11:996.
214. Nishina S, Hirakata A, Hida T, Sawa H, Azuma N. CD44 expression in the developing human retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:92.
215. Knepper PA, Mayanil CS. CD44H localization in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophth Vis Sci.* 1998;39.
216. Knepper PA, Choi J, Wertz RD, Nolan MJ, Goossens W. Hypophosphorylation of aqueous humor sCD44 and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthmol Vis Sci.* 2005;46:2829.
217. Choi J, Nolan MJ, Yue BY, Thotz ST, Clark AF, Agarwal N, Knepper PA. Soluble CD44 is cytotoxic to trabecular meshwork and retinal ganglion cells in vitro. *Invest Ophthmol Vis Sci.* 2005;46:214-22.
218. Nolan MJ, Miller AM, Wertz RD, Ritch R, Liebmann JM, Allingham RR, Herndon LW, Wax MB, Smoliak R, Hasan F, Barnett EM, Samples JR, Knepper PA. Aqueous humor sCD44 concentration and visual field loss in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16:419.
219. Mokbel TH, Kishk H, Arafa LF, El-Baiomy AA. Erythropoietin and soluble CD44 levels in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:560.
220. Bäcklund A, Mattsson R, Håkansson K, Lindström V, Nandakumar KS. Cystatin C influences the autoimmune but not inflammatory response to cartilage type II collagen leading to chronic arthritis development. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R54.
221. Roberts AB. The transforming growth factor- β s. In: Sporn MB RA, editor. *Handbook of experimental pharmacology.* 95. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990. pp. 419-472.
222. Kokawa N, Nishida K, Kinoshita S. High total TGF-beta 2 levels in normal human tears. *Curr Eye Res.* 1996;15:341.

223. Nishida K, Adachi W, Yamamoto S, Yokoi N, Kinoshita S. Transforming growth factor-beta 1, -beta 2 and -beta 3 mRNA expression in human cornea. *Curr Eye Res.* 1995;14:235.
224. Inatani M, Katsuta H, Honjo M, Kido N, Honda Y. Transforming growth factor-beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Arch Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;239:109.
225. Fuchshofer R, Russell P, Tamm ER. Gene expression profiling of TGFbeta2 and/or BMP7-treated trabecular meshwork cells: identification of Smad7 as a critical inhibitor of TGF-beta2 signaling. *Exp Eye Res.* 2009;88:1020.
226. Yu AL, Moriniere J, Welge-Lüssen U. TGF- β 2 induces senescence associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5718.
227. Han H, Grehn F, Schlunck G. Elasticity-dependent modulation of TGF- β responses in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:2889.
228. Sakanaka M, Matsuda S, Masuda S, Morishita E, Nagao M, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:4635.
229. Cumurcu T, Demir HD, Yenisehirli G. Aqueous humor erythropoietin levels in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16:645.
230. Wang ZY, Zhao PQ. Erythropoietin is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. *Curr Eye Res.* 2010;35:680.
231. Shen X, Kaufman RJ. The unfolded protein response a stress signaling pathway of the endoplasmic reticulum. *J Chem Neur.* 2004;28:79.
232. Chai F, Li Y, Bai Y, He Y, Wei Y. Down-regulation of GRP78 in human glaucomatous trabecular meshwork cells. *Mol Vis.* 2010;16:1122.
233. Sorkhabi R, Javadzadeh A, Motlagh BF, Ahari SS. Aqueous humor hepcidin prohormone levels in patients with primary open angle glaucoma. *Mol Vis.* 2010;16:1832.
234. Turgut B, Arslan S, Demir T, Guler M, Kaya MK. Levels of circulating homocysteine, vitamin B6, vitamin B12, and folate in different types of open-angle glaucoma. *Clin Interv Ag.* 2010;5:133.

BIBLIOGRAFIA

235. Ghanem AA, El Awady HE, Arafa LF. Homocysteine and hydroxyproline levels in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2012; 37:712.
236. Howell KG , Chowdhury UR, Stamer WD, Fautsch MP. Myocilin levels in primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma human aqueous humor. *J Glaucoma.* 2010;19:569.
237. Jacobson N, Shepard AR, Nishimura D, Searby C, Fingert JH, Hageman G, Mullins R, Davidson BL, Kwon YH; Alward WL, Stone EM, Clarck AF, Sheffield VC. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Hum Mol Genet.* 2001;10:117.
238. Abu-Amero KK, Spaeth GL, Myers J, Katz LJ, Moster M, Bosley TM. Unaltered myocilin expression in the blood of primary open angle-glaucoma patients. *Mol Vis.* 2012;18 :1004-9.
239. Ragolia L, Paric E, Maesaka JK. Elevated L-PGDS activity contributes to PMA-induced apoptosis concomitant with downregulation of PI3-K. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2003;284:C119.
240. Rönkkö S, Kaarniranta K, Puustjarvi T, Teräsvirta M, Uusitalo H. Phospholipase A2 in chamber angle of normal eyes and patients with primary open angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2007;13:408.
241. Tripathi RC, Tripathi BJ, Gotsis SS. Quantitative and qualitative analyses of transferrin in aqueous humor from patients with primary and secondary glaucomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2866.
242. Monaco HL, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science.* 1995;268:1039.
243. Grus FH, Sandmann S, Thiel U, Bruns K, Lackner KJ. Transthyretin and complex protein pattern in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:1437.
244. Biobancos RVd. Consentimiento informado: Generalitat Valenciana; 2015. Available from:
<http://www.iislafe.es/Data/Sites/1/GalleryImages/Servicios/biobanco/ConsentimientoinformadoModelo4.pdf>.
245. Ruiz Comellas A. Validación de una versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM). *Rev Esp Sal Pub.* 2012.;86:495.

246. Ruiz Comellas A, Baena Díez JM. Guía del entrevistador 2012. Available from: <https://dl.dropbox.com/u/17515407/VREM.pdf>.
247. Ruiz Comellas A, Baena Díez JM. Cálculo del gasto energético VREM 2012. Available from: https://dl.dropbox.com/u/17515407/calculo_resultados_VREM.xlsx.
248. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Esp Cardiol. 2014;67:80.
249. Association AD. Standars on Medical Care in Diabetes 2014. Diabetes Care. 2014;37(supplement 1).
250. Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten Primaria. 2012; 44:3.
251. Ministerio de Sanidad SSeI. Clasificación internacional de enfermedades 10.^a revisión, modificación clínica edición española. 2014. Epub <http://www.msssi.gob.es>
252. Heijl A, Lindgren G. Test-retest variability in glaucomatous visual fields. Am J Ophthalmol. 1989;108:130.
253. Chauchan BC. Test-retest variability of frequency-doubling perimetry and conventional perimetry in glaucoma patients and normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:648.
254. Caprioli J. Automated perimetry in glaucoma. Am J Ophthalmol. 1991;111:235.
255. Caprioli J. Recognizing structural damage to the optic nerve head and nerve fiber layer in glaucoma. Am J Ophthalmol. 1997;124:516.
256. Hodapp E, Parrish, Anderson DR. Clinical Decisions in Glaucoma. St Louis, MO: Mosby; 1993: 3-204.
257. Perkins ES. Hand held applanation tonometer. Br J Ophthalmol 1965;49:591-3.
258. Baskett JS, Goen TM, Terry JE. A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. J Am Optom Assoc. 1986;57:832.

BIBLIOGRAFIA

259. Lester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology*. 1997;104:545.
260. Gloster J. Quantitative relationship between cupping of the optic disc and visual field loss in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1978;62:665.
261. Jentzsch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:251.
262. Lefevre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F, Nonnefont-Rouselot D, Crisol JP, Torreille J. Evaluation of lipid peroxidation by measuring thiobarbituric acid reactive substances. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1998;56:305.
263. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990;9:515.
264. McLauchlan WR, Sanderson J, Quinlan M, Williamson G. Measurement of the total antioxidant activity of human aqueous humor. *Clin Chem*. 1998;44:888.
265. Koracevic D, Koracevic G, Djorjevic V, Andrejevic S, Cosic V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *Clin Pathol*. 2001;54:356.
266. Semes'ko SG. Total antioxidant activity of the lacrimal fluid. *Clinical Laboratory Diagnosis*. 2002;5:33.
267. Young IS. Measurement of total antioxidant capacity. *J Clin Pathol*. 2001;54:339.
268. Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SW. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Ann Rev Neurosci*. 2012; 35:153.
269. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. A Review. *JAMA*. 2014; 311:1901.
270. Osborne NN. Pathogenesis of ganglion "cell death" in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Progr Brain Res*. 2008;173:339.
271. Osborne NN, Álvarez CN, del Olmo Aguado S. Targeting mitochondrial dysfunction as in aging and glaucoma. *Drug Discov Today*. 2014 Oct;19(10):1613.

272. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003; 114:638.
273. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mutation Research.* 2006 612, 105.
274. Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, Cartiglia C. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:5251.
275. Ghanem AA, Arafa LF, El-Baz A. Oxidative stress markers in patients with primary open-angle glaucoma. *Curr Eye Res.* 2010; 35:295.
276. Goyal A, Srivastava A, Sihota R, Kaur J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open-angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2014; 39:823.
277. Zanón-Moreno V, Garcia-Medina JJ, Gallego-Pinazo R, Vinuesa-Silva I, Moreno-Nadal MA, Pinazo-Duran MD. Antioxidant status modifications by topical administration of dorzolamide in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:565.
278. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Gallego-Pinazo R. Evaluation of presumptive biomarkers of oxidative stress, immune response and apoptosis in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:98.
279. Nucci C, Di Pierro D, Varesi C, Ciuffoletti E, Russo R, Gentile R, Cedrone C, Pinazo Duran MD, Coletta M, Mancino R. Increased malondialdehyde concentration and reduced total antioxidant capacity in aqueous humor and blood samples from patients with glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:1841.
280. Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Oxidative stress markers in aqueous humor of patients with senile cataracts. *Curr Eye Res.* 2009;34:36.
281. Chang D, Zhang X, Rong S, Sha Q, Liu P, Hongzhin P. Serum Antioxidative Enzymes Levels and Oxidative Stress Products in Age-Related Cataract Patients. *Ox Med Cell Long* 2013 (2013), Article ID 587826.
282. Babizhayev MA. Biomarkers and special features of oxidative stress in the anterior segment of the eye linked to lens cataract and the trabecular meshwork injury in primary open-angle glaucoma: challenges of dual combination therapy with N-acetylcarnosine lubricant eye drops and oral formulation of nonhydrolyzed carnosine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012; 26:86.

BIBLIOGRAFIA

283. Cracowski JI, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23:360.
284. Maeda H, Okamoto T, Akaike T. Human matrix metalloprotease activation by insults of bacterial infection involving proteases and free radicals. *Biol Chem.* 1998;379:193.
285. Sichi H. Cataract formation and prevention. *Expert Opin Invest Drugs.* 2004;13:691.
286. Brown NA, Bron AJ. Nutrition supplements and the eye. *Eye.* 1998;12(pt1):127.
287. West AL, Oren AG. Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:157.
288. García-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Zanón-Moreno V, Santos-Bueso E, Pinazo-Durán MD. What to eat and drink in glaucoma? Evidence from human studies. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014;89:89
289. García-Medina JJ, García-Medina M, Garrido-Fernández P, Galván-Espinosa J, García-Maturana C; Zanón-Moreno V, Pinazo-Durán MD. A two-year follow-up of oral antioxidant supplementation in primary open-angle glaucoma: an open-label, randomized, controlled trial. *Acta Ophthalmol.* Dec 28. doi: 10.1111/aos.12629. [Epub ahead of print].
290. Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012; 27: 385.
291. Kang JH, Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, Egan KM, Faberowski N, and Hankinson SE. Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am Soc Clin Nut.* 2004; 79:5755.
292. Zanón-Moreno V, Asencio-Marquez EM, Ciancotti-Oliver L, Garcia-Medina JJ, Sanz P, Ortega-Azorin C, Pinazo-Duran MD, Ordovás JM, Corella D. Effects of polymorphisms in vitamin E-, vitamin C-, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:231.
293. Zanón-Moreno V, Ciancotti-Olivares L, Asencio J, Sanz P, Ortega-Azorin C, Pinazo-Duran MD, Corella D. Association between a SLC23A2 gene variation, plasma vitamin C levels, and risk of glaucoma in a Mediterranean population. *Mol Vis.* 2011;17:2997.

294. Pinazo-Durán MD, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Zanón-Moreno V, Nucci C, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Galbis-Estrada C, Marco-Ramirez C, Lopez-Gálvez MI, Galarreta DJ, Díaz-Llopis M. Oxidative stress and its downstream signaling in aging eyes. *Clin Interv Aging*. 2014;9:637.
295. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW. Interim Clinical Outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). Comparing Initial Treatment Randomized to Medications or Surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943.
296. Heijl A, Bengtsson B, Oskarsdottir SE. Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology*. 2013 Aug;120(8):1541.
297. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. *Ophthalmology* 1998;105:1137.
298. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999; 106: 653.
299. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:1499.
- 300 Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Impact of glaucoma, lens opacities, and cataract surgery on visual functioning and related quality of life: the Barbados Eye Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1333.
301. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1439.
- 302 Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma*. 2012;21:1.
303. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Trope GE; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008 Aug;126(8):1030-6.
304. Asbirk PH. Age Variations, sex difference and Oculometric Correlations. *Acta Ophthalmologica* 2002; 56: 95.

BIBLIOGRAFIA

305. Tham Y, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081.
306. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4254.
307. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, Cesareo M, Nucci C. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Progr Brain Res*. 2008;173:3.
308. Hodapp E, Parrish RK II, Anderson DR. Clinical decisions in glaucoma. St. Louis: The CV Mosby Co. 1993; pp. 52-61.
309. Alías EG, Ferreras A, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V, Honrubia FM. Importancia del espesor corneal central en el estudio de hipertensos oculares, sospechosos de glaucoma y glaucomas preperimétricos. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Oct;82(10):615.
310. Mosaed S, Dustin L, Minckler DS. Comparative outcomes between newer and older surgeries for glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:127.
311. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. Geneva: World Health Organization; 2002
312. Cheung N, Wong TY. Obesity and Eye Diseases. *Surv Ophthalmol*. 2007; 52:180.
313. Pacheco-Cervera, P. Codoñer-Franch, R. Simó-Jordá, S. Pons-Vázquez, C. Galbis-Estrada, Pinazo-Durán MD. Reduced retinal nerve fibre layer thickness in children with severe obesity. *Pediatric Obesity* 2015.
314. Izzotti A, Bagnis A, Saccà SC. The role of oxidative stress in glaucoma. *Mut Research*. 2006; 612:105.
315. Saccà SC, Izzotti A. Oxidative stress and glaucoma: injury in the anterior segment of the eye. *Progr Brain Res*. 2008;173:385.
316. Malishevskaja TN, Dolgova IG. Options for correction of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmologe*. 2014;130:67.
317. Von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Kunst S, Pfeiffer N, Grus FH. Basic biochemical processes in glaucoma progression. *Ophthalmologe*. 2015;112:395.

318. Lee D, Shim MS, Kim KY, Noh YH, Kim H, Kim SY, Weinreb RN, Ju WK. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Feb 18;55(2):993.
319. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ. Oxidative stress and mitochondrial failure in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. Review. *Progr Brain Res.* 2015
320. Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417
321. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Effects of long-chain ω -3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes. *JAMA Internal Medicine.* 2014.328.
322. Bussel II, Aref AA. Dietary factors and the risk of glaucoma: a review. *Therapeutical Advances in Chronic Diseases.* 2014;5:188. Review.
323. Grover AK, Samson SE. Antioxidants and vision health: facts and fiction. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2014;388:173.
324. Galbis-Estrada C, Pinazo-Durán MD, Cantú-Dibildox J, Marco-Ramírez C, Díaz-Llópis M, Benítez-del-Castillo J. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging.* 2013;8:71.
325. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, Horner PJ. α -Lipoic acid antioxidant treatment limits glaucoma-related retinal ganglion cell death and dysfunction. *PLoS One.* 2013 Jun 5;8(6):e65389
326. Wang SY, Singh K, Lin SC. Glaucoma and vitamins A, C, and E supplement intake and serum levels in a population-based sample of the United States. *Eye (Lond).* 2013;27:487.
327. Longo-Mbenza B, Muaka M. The protective effect of phaseolus vulgaris on cataract in type 2 diabetes: a profitable hypothesis. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2:105.
328. Shim SH, Kim JM, Choi CY, Kim CY, Park KH. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. *J Med Food.* 2012;15:818.

BIBLIOGRAFIA

329. Ramdas WD, Wolfs RC, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:385.
330. Wilkinson JT, Fraunfelder FW. Use of herbal medicines and nutritional supplements in ocular disorders: an evidence-based review. *Drugs.* 2011;71:2421.
331. Pelletier AL, Thomas J, Shaw FR. Vision loss in older persons. *Am Fam Physician.* 2009;79:963.
332. Goldblum D, Meyenberg A, Mojon D, Tappeiner C, Frueh BE. Dietary tocopherol supplementation after trabeculectomy and phacotrabeculectomy: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Ophthalmologica.* 2009;223:228.
333. Bendala-Tufanisco E, Grisolfá S. Antioxidants treatment of ocular diseases. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82:673
334. Bartlett H, Eperjesi F. An ideal ocular nutritional supplement? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2004;24:339. Review.
335. Kang JH, Pasquale LR, Willett W, Rosner B, Egan KM, Faberowski N, Hankinson SE. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:337.
336. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:499.
337. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z; EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007 Nov;114(11):1965.
338. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1965;4:198.
339. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes Mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica.* 2005; 219(1):1.
340. Voug S, Ikaram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 2006;113:1827

341. Detry-Morel M. Is myopia a risk factor for glaucoma? *J French Ophthalmol.* 2011;34:392.
342. Chen SJ, Lu P, Zhang WF, Lu JH. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol.* 2012;5:750.
343. Tanuj D, Shalini M, Ramannjit S. Pathogenesis of Glaucoma. In: Garg A, Relamed SH, Mortensen J, Bovett JJ, Marchini G, Carassa RG et al. *Mastering the techniques of Glaucoma Diagnosis & Management.* 1st Ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2006. pp. 128-133.
344. Cussifien C, Wisse M, Cursifien S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129:102.
345. Comoglu S, Yamagumeli A, Koz OG, Elhan AH, Kural G. Glaucomatous visual field defects in patients with migraine. *J Neurol.* 2003; 250:201.
346. Martinez A, Sánchez-Salorio M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83:716.
347. Belzunce A, Casellas M. Factores de riesgo vascular en el glaucoma primario de ángulo abierto. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27(3):335.
348. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Gender differences in ocular blood flow. *Curr Eye Res.* 2015;40:201.
349. Kang JH, Loomis SJ, Rosner BA, Wiggs JL, Pasquale LR. Comparison of risk factor profiles for primary open angle glaucoma subtypes defined by pattern of visual field loss: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; Mar 10. pii: IOVS-14-16088. doi: 10.1167/iovs.14-16088.
350. Chitoroiu SM1, Pop de Popa D, Ștefăniu GI, Secureanu FA, Purcărea VL. The importance of alcohol abuse and smoking in the evolution of glaucoma disease. *J Med Life.* 2013;6:226.
351. Zanón-Moreno V, Melo P, Mendes-Pinto MM, Alves CJ, Garcia-Medina JJ, Vinuesa-Silva I, Moreno-Nadal MA, Pinazo-Duran MD. Serotonin levels in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma. *Molecular Vision.* 2008;14:2143.
352. Roddy G, Curnier D, Elleberg D. Reductions in intraocular pressure after acute aerobic exercise: a meta-analysis. *Clinical Journal of Sportive Medicine.* 2014;24:364

BIBLIOGRAFIA

353. Marc A, Stan C. Effect of physical and psychological stress on the course of primary open angle glaucoma. *Oftalmologia*. 2013;57:60.
354. Somner JE, Sii F, Bourne R, Cross V, Shah P. What do patients with glaucoma think about personal health records? *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013;33:627.
355. Pinazo-Durán MD, Lleó-Perez A, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, Pons-Vázquez S, Zanón-Moreno V, Vinuesa-Silva I. Emotional distress. A new perspective in glaucoma progression. Poster ARVO 2012.
356. Hibbeler H L. Personality patterns of white adults with POAG. *Am J Ophthalmol*. 1947;30:161.
357. Zymet CN, Berger AS. Psychological factors in POAG. *Psychosomatic Medicine* 1960;22:391
358. Altangerel U, SpaethGL, Rhee DJ. Visual function, disability and psychological impact of glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2003; 14:100.
359. Fasih U, Hamirarni MM, Jafri AR, Ria SU, S A Assessment of anxiety and depression in POAG patients. A study of 100 cases. *Pak J Ophthalmol* 2010;26:143
360. Junqueira DM, Lopes FS, de Souza FC, Dorairaj S, Prata TS. Evaluation of the efficacy and safety of a new device for eye drops instillation in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:367.
361. Farandos NM, Yetisen AK, Monteiro MJ, Lowe CR, Yun SH. Contact lens sensors in ocular diagnostics. *Adv Health Mater*. 2015;4:792.
362. Lavik E, Kuehn MH, Kwon YH. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye (Lond)*. 2011;25:578.
363. Lee RM, Oleszczuk JD, Hyer JN, Gazzard G. Patient acceptance to smartphone technology to monitor and improve glaucoma health-care outcomes. *Eye (Lond)*. 2014;28:496.
364. Maamari RN, D'Ambrosio MV, Joseph JM, Tao JP. The efficacy of a novel mobile phone application for goldmann ptosis visual field interpretation. *Ophthal Plas Recons Surg*. 2014;30:141.
365. McCartney M. How do we know whether medical apps work? *BMJ*. 2013;346:f1811.

366. Turalba AV, Grosskreutz C. A review of current technology used in evaluating visual function in glaucoma. *Seminars Ophthalmology*. 2010;25:309.
367. Chang R. The Role of Smartphones in Glaucoma Care. Where are we today, and where are we headed?. *Glaucoma Today*. June 2015.
368. Pastor S, Harbin T. Improving compliance with eye drop medications. *Mol Med*. 2013;110:52.
369. Kowing D, Messer D, Slagle S, Wasik A; V-POAG Study Group. Programs to optimize adherence in glaucoma. *Optometry*. 2010;81:339.
370. Dada T, Angmo D, Temkar S, Sharma R. Use of a 24 gauge intravenous cannula for minimally invasive trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10:87.
371. SooHoo JR, Seibold LK, Radcliffe NM, Kahook MY. Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Can J Ophthalmol*. 2014;49:528.
372. Piñas-García P., Hernández-Martínez FJ., Aznarez-López N., Castellón-Torre L., Trueba-Lawand A., Ruiz-Montero A., Portillo-Guerra E. Malignant Glaucoma After Cataract Surgery. Role of Neodimium-Yag Laser in the Treatment. *Ophthalmic Research* 2014;52:188.
373. Cohen CS, Allingham RR. The dawn of genetic testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:75.
374. Mayordomo-Febrer A, López-Murcia M, Morales-Tatay JM, Monleón-Salvado D, Pinazo-Durán MD. Metabolomics of the aqueous humor in the rat glaucoma model induced by a series of intracameral sodium hyaluronate injection. *Exp Eye Res*. 2015;131:84
375. Osborne NN, Chidlow G, Wood J, Casson R. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13 Suppl 3:S19.
376. Fogagnolo P, Rossetti L. Medical treatment of glaucoma: present and future. *Exp Op Invest Drugs*. 2011;20:947.
377. Lebrun-Julien F, Di Polo A. Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. *Optom Vis Sci*. 2008;85:417.
378. Stukenkemper T, Dose A, Caballo Gonzalez M, Groenen AJJ, Hehir S, Andrés-Guerrero V, Herrero-Vanrell R, Cameron NR. Block Copolyptide

BIBLIOGRAFIA

Nanoparticles for the Delivery of Ocular Therapeutics. *Macromol Biosci.* 2015;15:138.

379. Quinteros D, Vicario-de-la-Torre M, Andrés-Guerrero V, Palma S, Allemandi D, Herrero-Vanrell R, Molina-Martínez IT. Hybrid Formulations of Liposomes and Bioadhesive Polymers Improve the Hypotensive Effect of the Melatonin Analogue 5-MCA-NAT in Rabbit Eyes. *PLoS ONE* 10/2014; 9(10):e110344.

380. Herrero-Vanrell R, Bravo-Osuna I, Andrés-Guerrero V, Vicario-de-la-Torre M, Molina-Martínez IT. The potential of using biodegradable microspheres in retinal diseases and other intraocular pathologies. *Progr Ret Eye Res.* 2014;42:27.

381. Herrero-Vanrell R, Vicario de la Torre M, Andrés-Guerrero V, Barbosa-Alfaro D, Molina-Martínez IT, Bravo-Osuna I. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2013; 23:75.

382. Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, Tucker BA, Molina-Martínez IT, Young MJ, Herrero-Vanrell R. Preservation of biological activity of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) after microencapsulation and sterilization by gamma irradiation. *Int J Pharm.* 2012; 436:545.

383. Colligris B, Crooke A, Gasull X, Escribano J, Herrero-Vanrell R, Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Feijoo J, Pintor J. Recent patents and developments in glaucoma biomarkers. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2012; 6:224.

384. Gill KP, Hewitt AW, Davidson KC, Pébay A, Wong RC. Methods of Retinal Ganglion Cell Differentiation From Pluripotent Stem Cells. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3:7. eCollection.

385. Parameswaran S, Dravid SM, Teotia P, Krishnamoorthy RR, Qiu F, Toris C, Morrison J, Ahmad I. Continuous non-cell autonomous reprogramming to generate retinal ganglion cells for glaucomatous neuropathy. *Stem Cells.* 2015;33:1743.

386. Song WT, Zhang XY, Xia XB. Atoh7 promotes the differentiation of Müller cells-derived retinal stem cells into retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *Exp Biol Med.* 2015;240:682.

387. Emre E, Yüksel N, Duruksu G, Pirhan D, Subaşı C, Erman G, Karaöz E. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. *Cytotherapy.* 2015;17:543.

