

El glaucoma y las enfermedades sistémicas con compromiso vascular

Glaucoma and systemic diseases of vascular involvement

Yuderkys Díaz Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8915-5062>

Isabel Obret Mendive¹ <https://orcid.org/0000-0003-3826-0919>

Gelen Chaviano León¹ <https://orcid.org/0000-0001-6449-5725>

Francisco Y. Fumero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5300-2216>

Marenerda Domínguez Randulfe¹ <https://orcid.org/0000-0003-4597-5912>

¹Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yuderkysda@gmail.com; yuderkysda@infomed.sld.cu

RESUMEN

La presión intraocular es considerada el único factor causal potencialmente modificable con el propósito de prevenir la ceguera por glaucoma. Esta es una enfermedad multifactorial y, aunque es el factor de riesgo más importante en su desarrollo, la reducción de sus valores no garantiza el cese de la progresión del daño glaucomatoso. El glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma de presión normal comparten factores de riesgo similares en la patogénesis y se pueden clasificar en categorías mecánicas y vasculares. La evidencia científica actual ha logrado demostrar que existe una importante asociación entre las enfermedades sistémicas con compromiso vascular, como la migraña, la apnea obstructiva del sueño, la hipotensión arterial de diferentes causas, la hipertensión arterial, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus con los hallazgos a nivel ocular en pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa. Esta correlación orienta a considerar estas enfermedades en conjunto para que cada profesional dedicado a la salud visual considere siempre imprescindible la evaluación de los aspectos

que vinculan estas enfermedades para actuar en consecuencia. Se realiza una búsqueda sobre el glaucoma y las enfermedades sistémicas con compromiso vascular.

Palabras clave: Glaucoma; enfermedades sistémicas; riesgo vascular.

ABSTRACT

Intraocular pressure is considered to be the only potentially modifiable causative factor to prevent glaucoma blindness. However, glaucoma is a multifactorial disease, and true as it is that its main risk factor is intraocular pressure, its reduction does not ensure cessation of the progress of glaucomatous damage. Primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma share similar pathogenetic risk factors, and may be classified as mechanical or vascular. According to current scientific evidence, an important association exists between systemic diseases with vascular involvement, such as migraine, obstructive sleep apnea, arterial hypotension of various causes, arterial hypertension, cerebrovascular disease, ischemic heart disease and diabetes mellitus, and ocular findings in patients with glaucomatous optic neuropathy. In view of this correlation, these diseases should be considered jointly, so that visual health professionals always bear in mind the evaluation of their common characteristics and act in consequence. A search was carried out on glaucoma and systemic diseases with vascular compromise.

Key words: Glaucoma; systemic diseases; vascular risk.

Recibido: 04/06/2020

Aceptado: 15/06/2020

Introducción

El glaucoma afecta a más de 66 millones de personas en todo el mundo, y aproximadamente 6,8 millones de ellos presentan ceguera bilateral. La pérdida de visión causada por esta enfermedad es irreversible, y constituye la segunda causa de ceguera a nivel mundial.⁽¹⁾

La presión intraocular (PIO) es considerada el único factor causal potencialmente modificable con el propósito de prevenir la ceguera por glaucoma. El ensayo clínico

multicéntrico, *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS), demostró la efectividad de la reducción de la PIO en la prevención de la progresión del daño glaucomatoso, mientras el *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) evidenció el beneficio de la reducción de la PIO para evitar la conversión del paciente hipertenso ocular a glaucomatoso. El tratamiento médico ha experimentado una evolución sorprendente; aparecen nuevos colirios hipotensores y diferentes firmas investigan actualmente opciones terapéuticas más sencillas, eficaces y tolerables por los pacientes.⁽²⁾

El glaucoma es una enfermedad multifactorial, pero su patogenia precisa aún no está clara. Aunque la presión intraocular es el factor de riesgo más importante en su desarrollo, su reducción no garantiza el cese de la progresión del daño. Algunos pacientes muestran avance de la enfermedad a pesar de mantener la estabilidad de la PIO, y otros con PIO más alta de lo normal se mantienen estables sin deterioro del campo visual.⁽³⁾

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y el glaucoma de presión normal (GPN) comparten factores de riesgo similares en la patogénesis, que se pueden clasificar en gran medida en categorías mecánicas y vasculares. Además de la PIO, la edad, las características sospechosas de la excavación del nervio óptico, la miopía elevada, el espesor corneal central disminuído, la piel negra y los antecedentes hereditarios familiares, entre otros, son factores implicados en la génesis del daño glaucomatoso.⁽²⁾

A medida que la población mundial envejece, esta enfermedad tendrá una mayor prevalencia y los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la neuropatía óptica glaucomatosa (NOG) serán de suma importancia para proteger y mejorar la calidad de vida de nuestra población en proceso de envejecimiento.⁽¹⁾

Se ha intentado dilucidar desde hace algunos años la etiología del deterioro de la NOG a pesar de los niveles adecuados de PIO. En las últimas décadas el déficit en la circulación ocular de pacientes con esta enfermedad ha sido bien establecido, lo que podría explicar la progresión continua en estos casos.⁽¹⁾

La evidencia científica actual ha logrado demostrar que existe una importante asociación entre las enfermedades sistémicas con compromiso vascular y los hallazgos a nivel ocular en pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa. Esta correlación orienta a considerar estas enfermedades en conjunto. Se trata de “un ojo enfermo en un cuerpo enfermo”. Con

la revisión de este tema, nos proponemos evidenciar con más claridad la estrecha relación que entre ellas existe y la importancia de que cada profesional dedicado a la salud visual considere siempre imprescindible la evaluación de estos aspectos para actuar en consecuencia.

El diagnóstico del GPAA está basado en la triada elevación de la PIO, degeneración progresiva de la cabeza del nervio óptico y defectos en el campo visual. Sin embargo, hasta el 50 % de los pacientes con esta enfermedad cursan con PIO normal. En estos casos, hablamos de glaucoma de presión normal GPN. Actualmente existen varias teorías que nos ayudan a comprender la etiopatogenia de la NOG en estos dos tipos de glaucoma. Estas teorías explican los distintos aspectos relacionados con el desarrollo de esta enfermedad.⁽⁴⁾ Se realiza una búsqueda sobre el glaucoma y las enfermedades sistémicas con compromiso vascular.

Teorías que explican los distintos aspectos del desarrollo de esta enfermedad

Como hipótesis más novedosas encontramos el estrés oxidativo como causa de neurodegeneración axonal del nervio óptico, aunque su relación no es clara. Otra teoría se basa en las alteraciones genéticas y los cambios en la PIO. Las variaciones de esta última determinan modificaciones en la expresión genética de los astrocitos del nervio óptico.⁽⁴⁾ El estrés iónico generado en la cabeza del nervio óptico por el diferente gradiente de calcio proveniente del humor acuoso que puede incrementar la apoptosis celular y contribuir al GPAA es una hipótesis en desarrollo.⁽⁴⁾

Dentro de las teorías clásicas encontramos una teoría mecánica que explica que el incremento de la PIO determina que el gradiente de presión en la lámina cribosa y en los axones de las células ganglionares genera deformación y estrés mecánico, lo que les causa profundas alteraciones estructurales, funcionales y moleculares. Por otro lado, la teoría vascular sugiere que la pérdida axonal en el glaucoma es predominantemente resultado de la isquemia. De esta forma, estudios recientes indican que la inestabilidad en la perfusión del nervio óptico y la reducción del flujo sanguíneo ocular (FSO) podrían

contribuir en gran medida al desarrollo y/o progresión de la NOG. Se piensa que la PIO elevada compromete la perfusión de la cabeza del nervio óptico y causa daño isquémico, con la consiguiente activación de la muerte celular programada (apoptosis).⁽⁴⁾

Otra hipótesis plantea que la perfusión reducida puede conducir a la acumulación de excitotoxinas, como el glutamato, que causa toxicidad y muerte celular. Una fase de isquemia, seguida de la restauración del suplemento sanguíneo normal (hipoperfusión nocturna o postural) puede causar daño con repercusión en las células ganglionares retinianas con producción de radicales libres.⁽¹⁾

El flujo sanguíneo de la cabeza del nervio óptico depende de varios factores como: la resistencia al flujo, la presión sanguínea, la presión intraocular y la viscosidad de la sangre. Defectos de autorregulación vascular o una circulación vaso espástica han sido encontrados más frecuentemente en pacientes con glaucoma. El vasoespasmo producido intermitentemente por el frío, el estrés y el hábito de fumar puede interferir con la autorregulación de la retina y la circulación del nervio óptico.^(1,2)

En el síndrome de disregulación vascular se plantea que la regulación local no puede ser realizada en relación con las necesidades del órgano o tejido. Esto puede responder a un daño en las células endoteliales causado por la ruptura de una placa de ateroma o por la irritación mecánica de un vaso. En adición a esto, la inflamación de la pared de un vaso puede también alterar la regulación efectiva. Las formas sistémicas de disregulación pueden ser agrupadas en disregulación vascular primaria (DVP) y en disregulación vascular secundaria (DVS). En el contexto del glaucoma la DVP es la más importante.⁽⁴⁾

Disregulación vascular primaria

La DVP se refiere a una predisposición genética para responder de forma diferente a un número determinado de estímulos tales como el frío, estímulos mecánicos o el estrés emocional. Los factores que están ampliamente involucrados, pero que no son exclusivos de estos, pertenecen al sistema vascular y le han dado nombre al síndrome. Por otra parte, debido a que no está causado por otra enfermedad y presenta un componente hereditario, se reconoce como primario. El vasoespasmo es un signo muy prominente pero no

exclusivo, razón por la que en el pasado este síndrome fue conocido como síndrome primario vasoespástico.^(1,2,3)

Este síndrome ocurre más en mujeres que en hombres y en personas migrañosas, lo que nos indica que las hormonas sexuales deben realizar alguna función. Es más frecuente en la población japonesa que en la población caucásica y en académicos que en el resto de los trabajadores. Los síntomas normalmente se manifiestan en la pubertad y van mitigándose con la edad.⁽⁴⁾

En la práctica clínica hay ciertos signos y síntomas que apuntan claramente hacia la DVP. Estos incluyen: baja presión sanguínea, especialmente en los más jóvenes y en la noche; frío en las extremidades (en las manos y en los pies); reducida sensación de sed; a menudo un índice de masa corporal reducido; frecuentemente presentan migrañas y una sensibilidad alterada a los fármacos (tales como los antagonistas del calcio o los beta bloqueantes), debido a que estos sujetos presentan una alteración en la expresión de las proteínas involucradas en el transporte de estos. En general, el periodo de conciliación del sueño es más prolongado, especialmente cuando están fríos y necesitan alcanzar una buena temperatura en los pies como requisito indispensable. Tienen a menudo una personalidad muy meticulosa. Se conoce que ciertos sujetos en situaciones de estrés responden con enrojecimiento o puntos blancos en el tórax o en la cara. Estos individuos presentan una capacidad normal para producir adenosina trifosfato (ATP), pero en determinadas circunstancias (estando sentados en un ambiente frío) no son capaces de producir tanto ATP independiente de calor. Esta es una de las razones que explican la frialdad de la piel, y para reducir esa pérdida de calor se produce vasoconstricción en sus extremidades. Los vasos oculares son muy similares a los de la piel; de ahí que la medida del flujo sanguíneo en los capilares de las uñas nos puede ofrecer información indirecta acerca del flujo vascular ocular.⁽⁴⁾

En la práctica clínica diaria, algunos de estos síntomas no son mencionados de forma espontánea por estos pacientes en la consulta, pero si se les pregunta, suelen responder afirmativamente. Algunos de ellos llegan a sufrir hipotensión ortostática, lo que se corresponde con la baja reabsorción de sodio en el túbulo proximal de los riñones. Esta alteración depende fundamentalmente de la endotelina 1, que también ha sido demostrada

en pacientes con GPN. La falta del descanso nocturno no solo es consecuencia de la DVP, sino también una manifestación de una disfunción del sistema nervioso autónomo.⁽⁴⁾

Los vasos retinianos son más rígidos e irregulares, y tanto el acoplamiento neurovascular como la capacidad de autorregulación se reducen, mientras que la presión venosa retiniana a menudo aumenta. La inestabilidad del flujo sanguíneo ocular en estos individuos con un rango limitado de autorregulación parece predisponer a las estructuras del disco óptico al riesgo de daño por isquemia-reperfusión.⁽³⁾

El daño por perfusión se produce por la recirculación sanguínea en un tejido tras un período de isquemia. La ausencia de oxígeno y nutrientes desde la sangre al tejido crea un ambiente en el que el restablecimiento de la circulación sanguínea termina produciendo inflamación y daño por estrés oxidativo en lugar de una restauración funcional normal. Desde el punto de vista experimental, este daño en la retina es causado cuando la circulación sanguínea es bloqueada reversiblemente debido a un marcado incremento en la PIO y de manera recurrente. Las mitocondrias, que son abundantes en las fibras no mielinizadas de la cabeza del nervio óptico (por el alto consumo de energía) se encuentran cada vez más dañadas como consecuencia del estrés oxidativo, lo que implica que la producción de energía llegue a ser insuficiente. De este modo, los compartimentos celulares sufren, lo que provoca un envejecimiento acelerado.⁽⁴⁾

La combinación de la DVP con un grupo de signos y síntomas vasculares y no vasculares adicionales se conoce también como síndrome de Flammer.⁽⁵⁾ La mayoría de los sujetos con este síndrome son sanos; sin embargo, tienen un alto riesgo de desarrollar GPN.⁽⁶⁾

Disregulación vascular secundaria

En este caso se trata de una situación donde la disregulación ocurre como consecuencia de otra enfermedad. Los niveles de sustancias vasoactivas en la sangre, particularmente de endotelina, se elevan; por ejemplo, en pacientes con artritis, las células sinoviales la producen; así como también los linfocitos en la esclerosis múltiple y los macrófagos en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La consecuencia de las elevaciones de endotelina en la sangre varían de unos órganos a otros. De esta forma, al tratarse de sustancias vasoactivas solo tienen acceso al músculo liso y a los pericitos en

aquellos capilares que se encuentren fenestrados (coroides). Si la barrera hematorretiniana se encuentra intacta, el efecto es mínimo; pero si está alterada, la endotelina conduce a la vasoconstricción, y en la coroides se produce una reducción del flujo vascular ocular significativo. La endotelina puede también circular dentro de la cabeza del nervio óptico.⁽⁴⁾

La evidencia científica actual ha logrado demostrar que existe una importante asociación entre las enfermedades sistémicas con compromiso vascular, como la migraña, la apnea obstructiva del sueño (AOS), la hipotensión arterial de diferentes causas, la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad cerebrovascular (ECV) la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus, las cuales comparten factores de riesgo vascular con la neuropatía óptica glaucomatosa motivado por una interrelación de los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Migraña

La migraña es considerada un factor de riesgo para el glaucoma porque su prevalencia es mayor en pacientes glaucomatosos, especialmente en aquellos que sufren de glaucoma de presión normal. Tradicionalmente se ha pensado que la migraña es un fenómeno vascular, causado específicamente por una vasoconstricción inadecuada de los vasos sanguíneos craneales. El dolor de cabeza pulsátil asociado con la migraña parece corroborar esta teoría. Aunque ahora se piensa que la etiología de la migraña es un fenómeno neural, el componente vascular todavía desempeña un rol importante en su fisiopatología.

La fisiopatología de la migraña es complicada, y muchos detalles aún están siendo investigados. El sistema trigémino-vascular juega un papel central en la sensación de dolor. Los vasos sanguíneos craneales están inervados por la rama oftálmica del nervio trigémino. La vasoconstricción de estos activa los nervios aferentes del trigémino y conduce a una activación del núcleo trigémino en el tronco cerebral. El núcleo entonces ordena la liberación de sustancias que causan vasodilatación y mayor permeabilidad vascular en los vasos sanguíneos craneales. Esto provoca que los vasos pierdan plasma, lo que puede causar inflamación en la duramadre y consecuentemente una percepción de

dolor. Alternativamente, la activación del núcleo trigémino puede ser percibida de una forma anormal por el cerebro, lo que puede originar el dolor.⁽⁶⁾

El sistema trigémino-vascular se activa durante las migrañas por dos razones posibles. La primera es que las personas que sufren de migraña pueden tener un sistema trigémino-vascular inherentemente inestable debido a una disfunción del tronco cerebral o de los núcleos diencefálicos. La segunda es un fenómeno llamado depresión cortical expansiva que puede causar vasoconstricción en los vasos sanguíneos craneales y así activar el sistema.⁽⁷⁾

La teoría de la depresión cortical expansiva postula que una onda autopropagante de despolarización neuronal y glial que se expande a través de la corteza causa el aura migrañosa. A medida que la onda progresa, las neuronas de la corteza se tornan inactivas, por lo que necesitan un flujo sanguíneo menor para satisfacer sus demandas metabólicas. Esto desencadena la constricción de los vasos craneales y dispara el sistema trigémino-vascular.⁽⁷⁾

El vasoespasmo ha sido asociado con varias enfermedades oculares, como el edema corneal, la oclusión de arterias y las venas retinianas, la amaurosis fugax, y la neuropatía óptica isquémica anterior. La evidencia indica que el vasoespasmo también puede desempeñar un rol en la etiología del glaucoma.⁽⁷⁾

La patogénesis del vasoespasmo puede estar relacionada con una perturbación de los factores vasoactivos derivados del endotelio. Los pacientes que sufren de migraña o de la enfermedad de Raynaud, (ambas causadas por desórdenes vasoespásticos), tienen un nivel elevado de endotelina-1 en plasma. También se ha demostrado que esta se encuentra elevada en pacientes con glaucoma de presión normal.^(6,7)

Numerosos datos muestran que la prevalencia de la migraña es significativamente mayor en sujetos con GPN que en sujetos con GPAA y en los normales. Esto fue demostrado por primera vez por *Phelps* y otros,⁽⁸⁾ y muchos estudios subsiguientes han confirmado sus resultados.

Pacientes con migraña, en general, sufren más frecuentemente de DVP y viceversa. Sin embargo, existen personas con DVP que nunca han presentado migrañas, y con migrañas que no han presentado síntomas de DVP. Si un paciente con DVP sufre de migrañas, la

posibilidad de tener auras migrañosas es más elevada. Estas se pueden presentar en forma de síntomas visuales, manos frías o en raros casos en forma de parálisis transitorias. Un ataque de migraña puede ser desencadenado desde un estrés emocional, físico o incluso por un orgasmo. El vasoespasma conduce a la producción de síntomas visuales que se encuentran normalmente localizados en el área de visión del córtex y raramente en la retina. Los espasmos, sin embargo, pueden ocurrir en algunos vasos como la arteria basilar media.⁽⁷⁾

Apnea obstructiva del sueño

La AOS es una condición crónica caracterizada por episodios frecuentes de colapso de las vías respiratorias superiores durante el sueño que provoca perturbaciones en el patrón respiratorio normal, perturbaciones del intercambio de gases, esfuerzo incrementado de ventilación, picos de la presión sistólica y despertares abruptos. Este ciclo está caracterizado por períodos de hipoxia, hipercapnia y presión intratorácica negativa.⁽⁶⁾

Los estudios han revelado una actividad neural simpática aumentada y mayor sensibilidad a las catecolaminas relacionadas con la hipoxemia cíclica, la hipercapnia, los despertares, la activación tónica y el control anormal de los quimorreflejos.⁽⁷⁾

La AOS perturba significativamente la calidad del sueño y causa fatiga diurna y letargo. En el curso de meses y años, estos despertares y períodos de hipoxemia repetidos conducen a un rendimiento neurocognitivo empobrecido y a una disfunción de los órganos. Aunque varias características de pacientes, incluyendo la circunferencia del cuello, el ronquido habitual, la hipertensión, la asfixia y los jadeos nocturnos, han sido utilizadas para hacer un modelo para estimar las probabilidades de un paciente de sufrir de AOS, el mejor método para diagnosticar la AOS es la polisomnografía nocturna.^(6,7)

Los hombres son tres veces más propensos a padecerla que las mujeres; no obstante, la diferencia de sexo disminuye tras la menopausia. La prevalencia aumenta con la edad; se duplica y hasta se triplica en pacientes de 65 años o más comparado con aquellos entre 30 y 64.⁽⁷⁾

En pacientes con AOS se ha encontrado una relación muy clara, sobre todo en el caso de pacientes de GTN. Se cree que el daño glaucomatoso sería por perfusión alterada del

nervio óptico secundaria a períodos prolongados y repetidos de apneas o, de manera alternativa, por la inducción de HTA o arterioesclerosis por este síndrome. Alrededor del 7,2 % de los pacientes con apnea obstructiva del sueño pueden tener GPAA y el 2,8 % GTN.⁽⁴⁾

Los pacientes con AOS pueden tener una vasodilatación endotelio-dependiente defectuosa secundaria al daño endotelial de la hipoxia inducida por la apnea. Una segunda explicación que se ha sugerido es un fenómeno llamado robo. La hipercapnia induce la dilatación de las arterias cerebrales, reduce la resistencia cerebral, y aumenta el flujo sanguíneo cerebral. En pacientes de glaucoma con autorregulación anormal, dicha dilatación podría redirigir el flujo sanguíneo de manera que este se aleje de la cabeza del nervio óptico.⁽⁷⁾

En el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá D.C. se realizó el primer estudio en Colombia que examinó la prevalencia de GPN en pacientes sometidos a estudio polisomnográfico, donde se encontró una frecuencia del 2,7 % de asociación entre GPN y AOS, cifra que se asemeja a lo reportado en la literatura.⁽⁹⁾

Las fluctuaciones circadianas de la PIO han sido estudiadas por muchos años; pero solo recientemente los investigadores han descubierto que la presión sanguínea, la presión de perfusión ocular, y el flujo sanguíneo ocular también fluctúan a lo largo del día. Varios estudios han indicado que las fluctuaciones de la presión de perfusión pueden ser más significativas que los cambios absolutos de esta.⁽⁶⁾

En ojos normales, la PIO nocturna alcanza un pico al fin de la noche, justo antes de despertar. Cuando se pasa de estar parado a estar recostado, el suministro de la sangre al ojo se redistribuye. Esto resulta en un aumento de la presión venosa orbital y consecuentemente en un aumento de la PIO. En sujetos sanos, la posición acostada también causa un aumento de la presión en la arteria oftálmica que sobrepasa al aumento de la PIO.⁽⁷⁾

Hipotensión arterial sistémica

Dentro de un examen oftalmológico es común que no se realice de manera rutinaria la toma de presión arterial; sin embargo, es recomendable calcular la presión de la perfusión

diastólica. Esto puede ofrecer una valiosa información acerca del progreso de este padecimiento. Se han encontrado estudios en los cuales existe una relación inversamente proporcional entre la presión de la perfusión diastólica y el glaucoma primario de ángulo abierto. El valor crítico de la presión de perfusión diastólica está entre 50 y 70 mmHg. Debajo de estos valores se cree que la progresión de glaucoma se incrementa de manera importante.⁽¹⁰⁾

Se ha demostrado que la hipotensión sistémica perjudica la respuesta autorregulatoria a las fluctuaciones de la PIO. Esto puede contribuir a que los pacientes con hipotensión tienen una mayor excavación de la cabeza del nervio óptico.⁽⁶⁾

En algunos estudios se ha determinado que la hipotensión arterial combinada con hipertensión intraocular es un factor de riesgo mucho más importante que la HTA en sí. En general se acepta que los extremos de la presión arterial afectan la perfusión sanguínea del nervio óptico, por lo que la HTA solo es uno de los mecanismos que participan en el daño del nervio óptico.⁽¹⁰⁾

Existe evidencia creciente para apoyar la noción de que la hipotensión nocturna aumenta el riesgo de GPAA. Secundariamente a una reducción de la actividad simpática, la presión arterial baja durante el sueño, y el descenso más marcado ocurre usualmente entre las 2 y las 4 am. Estos niveles están normalmente entre el 10 y el 20 % por debajo del promedio diurno, y le sigue un pico transitorio en las primeras horas de la mañana. El hecho de que esta reducción de la presión arterial ocurra en momentos cuando la PIO puede aumentar, causa reducciones significativas de la presión de perfusión ocular y de la circulación ocular correspondiente, lo que provoca una isquemia ligera crónica y daño del nervio óptico si los mecanismos autorregulatorios son insuficientes para mantener el flujo sanguíneo por encima del nivel crítico.⁽⁷⁾

Los pacientes con glaucoma progresivo tienden a tener una presión arterial más baja durante la noche que los pacientes con glaucoma estable. En un estudio prospectivo de cohorte longitudinal, la hipotensión nocturna acumulativa predijo la pérdida campimétrica. Demostraron que cuando la presión arterial media nocturna durante el sueño era de 10 mmHg por debajo de la presión arterial media diurna era un predictor significativo de la progresión global del daño campimétrico por análisis multivariante

($P < 0,02$).⁽¹¹⁾ Los pacientes que experimentan grandes fluctuaciones de la presión arterial en la noche podrían tener un mayor riesgo de progresión glaucomatosa comparada con individuos cuya presión arterial fluctúa dentro de límites normales.⁽⁷⁾

Considerando que la hipertensión sistémica se trata generalmente con medicación antihipertensiva oral, es necesario distinguir el efecto de la medicación antihipertensiva sistémica de la hipertensión sistémica misma. El uso de fármacos antihipertensivos se considera uno de los principales factores que contribuyen a la prevalencia de la hipotensión postural, aunque otros estudios no han podido encontrar una asociación causal significativa. Se ha investigado la relación entre la hipotensión ortostática y la variabilidad circadiana de la presión arterial. Hay algunas evidencias que muestran que los cambios estructurales pueden ser inducidos por el consumo de medicamentos antihipertensivos sistémicos.⁽¹²⁾

Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión sistémica causa daño a órganos diana como la vasculatura, el corazón, el cerebro y los riñones. Complejos mecanismos bioquímicos, hormonales y hemodinámicos están involucrados en la patogénesis.

En la etapa inicial de la hipertensión, el flujo sanguíneo puede aumentar en correspondencia con el aumento de la presión arterial. Sin embargo, a medida que el daño irreversible de la pared del vaso y la hipertrofia endotelial progresan, el flujo sanguíneo finalmente disminuye. Esta enfermedad compromete más significativamente la función del vaso en las personas mayores; por eso tienen un riesgo mucho mayor de complicaciones cardiovasculares y un rango estrecho de autorregulación.⁽¹²⁾

Hay estudios que reportan que el GPAA tiene una frecuencia de 3 a 10 veces más alta en pacientes mayores de 80 años de edad que en pacientes entre 40 y 50 años.⁽¹³⁾ La HTA es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo del glaucoma, en especial en pacientes con edad avanzada. Esto indica que el daño que causa sobre el ojo varía con la edad en pacientes jóvenes. De hecho, puede llegar a ser un factor protector contra el glaucoma, ya que en este grupo de edad aún no hay cambios en la microvasculatura que

puedan causar daño; por el contrario, en el adulto mayor la angioesclerosis favorece la isquemia de tejidos, como la cabeza del nervio óptico.⁽¹⁴⁾

La asociación entre la HTA y el glaucoma se ha estudiado extensamente. Se tiene evidencia de que esta interfiere en la autorregulación de la circulación ciliar posterior que ya se encuentra comprometida en el glaucoma. Un grupo de investigadores apoya la teoría de que la presión arterial elevada afecta la progresión y la incidencia del glaucoma, y otros afirman que lo importante sería la presión de perfusión.⁽¹⁴⁾

La asociación entre ambas enfermedades fue más fuerte en estudios transversales en comparación con estudios de casos y controles longitudinales, los cuales apoyan el papel del aumento de la HTA en la elevación de la PIO y posiblemente en el desarrollo de glaucoma. La HTA puede contribuir al aumento de la PIO a través de la sobreproducción o la alteración del flujo de salida del humor acuoso.⁽¹⁴⁾

El estudio de *Caprioli y Colemn*,⁽¹⁵⁾ quienes estudiaron a más de 3,000 pacientes, demostró que sí existen cambios significativos de la presión intraocular en los pacientes hipertensos.

El mecanismo fisiopatológico que subyace a la relación entre HTA y la PIO no es comprendido del todo. Una teoría propuesta es que la presión sistémica elevada aumenta la fracción de filtración del humor acuoso secundario a una presión elevada de la arteria ciliar, que causa un pequeño, pero sostenido aumento de la PIO. Otras explicaciones para estos hallazgos incluyen los mecanismos comunes que pueden justificar los aumentos tanto de presión sistémica como de la PIO, como el tono simpático generalizado, los corticoesteroides plasmáticos, o los cambios escleróticos que se dan tanto en la vasculatura como en los canales de salida del ojo.^(6,7)

En un artículo de una clínica oftalmológica de Alemania concluyeron que la HTA es la causa más común de la enfermedad sistémica asociada al glaucoma, que afecta la perfusión ocular. En especial hay disfunción del endotelio capilar que alteran los mecanismos de autorregulación retiniana, y aconsejan la revisión periódica de los pacientes hipertensos arteriales con el oftalmólogo.⁽¹⁶⁾

Es importante considerar que, aunque existe una correlación positiva entre ambas presiones (la sistémica y la ocular), la correlación entre el aumento de la presión sistémica

y el desarrollo del GPAA es pequeña. La razón de probabilidad (odds ratio) para el desarrollo de esta última se relaciona con el aumento por cada 10 mmHg de presión arterial sistólica o presión arterial diastólica, que fluctúa entre 1,08 y 1,12 y 1,00 a 1,09, respectivamente. Esta relación es inherentemente difícil de estudiar, por motivo de los distintos criterios por los cuales los estudios definen la hipertensión. A pesar de dichas limitaciones, varios estudios han encontrado que los individuos hipertensos tienen de 50 a 100 % mayor riesgo de desarrollar GAA que los individuos con PIO normal.⁽⁷⁾

Enfermedad cerebrovascular

La ateromatosis carotídea y los accidentes cerebrovasculares isquémicos son más prevalentes en pacientes con glaucoma. La aterosclerosis sistémica y la esclerosis de los vasos del nervio óptico pueden comprometer el flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, como se ha demostrado en múltiples estudios dinámicos de perfusión ocular con ecografía Doppler.⁽²⁾

La asociación de glaucoma con el ictus es particularmente significativa. Esto podría explicarse porque en ambas enfermedades hay unos factores que podrían ser de confusión, tales como la edad y la HTA, que son los factores más frecuentemente asociados en la enfermedad cerebrovascular. Se ha demostrado la relación del glaucoma con la ateromatosis carotídea que podría apoyar la etiopatogenia común de ambos procesos, lo que justifica la asociación clínica encontrada.⁽²⁾

La asociación entre el GPN y la ECV es más estrecha que en el GPAA. Así, la mitad de los pacientes con GPN, según ciertos estudios, presentan historial de ECV. También queda demostrado que las enfermedades cerebrovasculares se asocian más directamente con el GPN que con sujetos sin glaucoma.⁽³⁾

El infarto cerebral silencioso (ICS) es provocado por oclusión vascular y se descubre casualmente en una resonancia magnética o tomografía, sin que existan signos neurológicos detectables en pacientes aparentemente sanos. En personas mayores de 60 años existe una prevalencia de ICS de 10,7 %, mientras que en pacientes sintomáticos la prevalencia es de 10 a 38 %.⁽⁴⁾

En un estudio que incluyó 94 pacientes con GPN, el ICS estuvo presente en 34 % de ellos; y en otro estudio de 20 pacientes con GPN se encontraron cambios isquémicos de pequeños vasos cerebrales en la resonancia magnética, en comparación con los controles. Estos cambios indicarían un componente vascular en el GPN. La migraña y la hipoxia nocturna por AOS aparecieron asociadas con ICS y ambas están asociadas con GPN.⁽⁴⁾

Cardiopatía isquémica

La rigidez arterial o pérdida de su elasticidad, es uno de los principales signos de envejecimiento vascular. El aumento de esta ha sido reconocido como un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares.⁽¹⁷⁾

Algunos científicos han investigado la asociación entre la rigidez arterial y el glaucoma. Sin embargo, el papel de ella en la patogénesis del glaucoma es aún controvertido.

Un estudio transversal en el que se compararon a pacientes con GPAA y controles pareados por edad y sexo mostró que no había diferencia en la frecuencia cardíaca y la presión del pulso entre los pacientes con glaucoma y los sujetos control. Sin embargo, tanto el coeficiente de distensibilidad de la arteria carótida común como la sensibilidad barorrefleja se redujeron en pacientes con GPAA, y la rigidez de las paredes de los vasos fue mayor en los pacientes con GPAA que en los controles que utilizan el sistema de seguimiento de la pared por ultrasonido.⁽¹⁸⁾

En el estudio desarrollado por *Jau* y otros, en el que se incluyeron 4 032 pacientes con GPAA, se demostró que estos presentaban un mayor riesgo de padecer un accidente cardiovascular (ACV) a lo largo de los 5 años de seguimiento que el grupo control. Después de realizar un ajuste por edad, género, ubicación geográfica y comorbilidades (HTA, diabetes mellitus, dislipidemia y enfermedades coronarias), concluyeron que el GPAA sigue siendo un importante predictor para el desarrollo del ACV.⁽¹⁹⁾

Lin y otros encuentran mayores estancias hospitalarias y mayor mortalidad en sujetos con GPAA.⁽²⁰⁾ Estos resultados se corroboran en el *Barbados Eye Study*, donde encontraron igualmente asociaciones estadísticamente significativas entre presentar mortalidad cardiovascular y el GPAA tratado con timolol ($p=0,04$). Los dos estudios anteriormente

descritos para evitar sesgos recopilaron y verificaron sus datos para evidenciar interacciones de cualquier medicamento.⁽¹⁹⁾

Diabetes mellitus

La DM es un síndrome endocrino-metabólico que cursa con complicaciones vasculares y neurológicas. Diferentes estudios han descrito la relación que existe entre esta y el glaucoma, pero otros trabajos niegan esa relación.⁽⁴⁾

A partir de los años 60 comenzó una controversia que continúa en la actualidad. Se ha comprobado que ambas enfermedades, en un mismo sujeto, tienen un componente multigénico, pero hasta la actualidad los estudios no apoyan que exista un componente genético común.⁽⁴⁾

La presencia del GPAA aumenta en pacientes con DM tipo 2, y aumenta también con el tiempo de evolución de esta. La causa no se conoce bien, pero pudiera relacionarse con cambios en el trabéculo.⁽⁴⁾

Existen factores en la diabetes que pueden acelerar la aparición o agravar las características del glaucoma, como el aumento del factor B de transformación de crecimiento. El aumento de ese factor en el humor acuoso con formación de glucoproteoglicanos en el ángulo iridocorneal, así como los depósitos de fibronectina, favorecen el GPAA.^(3,4)

En el contexto del glaucoma, la diabetes es generalmente considerada un factor de riesgo vascular, motivado por las muchas y complejas maneras en las que perturba los vasos sanguíneos. En el ojo, los cambios vasculares por diabetes que contribuyen a la retinopatía han sido bien documentados. Son el resultado de la hiperglicemia, e incluyen un flujo vascular aberrante, alteraciones de la permeabilidad, e incapacidad de perfundir los capilares.⁽⁷⁾

Inicialmente, el daño a los pericitos provoca una autorregulación disfuncional del flujo sanguíneo y contribuye a la formación de microaneurismas. La deposición de materiales en la matriz extracelular y el engrosamiento de la membrana basal de los capilares también juegan un papel en la autorregulación defectuosa. Además de estos factores, la leucostasis en los vasos retinianos puede contribuir a la no perfusión capilar, al daño de

las células endoteliales, así como al aumento de la permeabilidad vascular y la angiogénesis. La isquemia que resulta de estos capilares ocluidos estimula la liberación de factores angiogénicos, incluido el factor de crecimiento vascular endotelial. Estos factores provocan una neovascularización en la retina que puede acarrear complicaciones devastadoras y también causar un glaucoma neovascular debido a la neovascularización del iris. A través de mecanismos similares, incluyendo los productos finales de la glicación avanzada, la hiperglucemia crónica causa complicaciones vasculares en otras partes del cuerpo, que contribuyen a la nefropatía, la neuropatía y las enfermedades cardiovasculares.⁽⁷⁾

Existe una relación positiva entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la PIO en individuos con retinopatía diabética (RD). Los pacientes con mayores niveles de glucosa en el humor acuoso incrementan la síntesis de fibronectina, que se acumula en la malla trabecular y ofrece mayor resistencia al paso del acuoso, y por consiguiente, mayor elevación de la PIO. Está confirmado que la hiperglicemia crónica se asocia con un incremento de la PIO en diabéticos.⁽²¹⁾

En el año 2003, en un estudio en el que se siguieron 10 479 pacientes durante 8 años, se encontró un incremento de la prevalencia de la diabetes del 14 al 25 %, y del 4,6 al 13,8 % en el caso de glaucoma en un grupo de pacientes mayores. Esto no apoya la asociación entre estas entidades.⁽²²⁾

Los diabéticos tienen más elevada la PIO al realizar la tonometría por aplanación, pues en ellos se afectan algunos parámetros biomecánicos corneales. Entre estos están el factor de resistencia y el espesor corneal central. Los valores obtenidos al realizar la tonometría deben ser siempre corregidos. Muchos estudios excluyen la PIO como criterio, y encuentran que no hay mayor riesgo de glaucoma en diabéticos.⁽²³⁾

Lin⁽²⁰⁾ estableció la asociación entre el GPAA y los pacientes diabéticos, donde el glaucoma fue 1,8 veces más frecuente en pacientes con DM que en sujetos control. Los que apoyan la relación entre ambas enfermedades señalan que en la diabetes se incrementa la susceptibilidad de las células de la retina (incluyendo las ganglionares) a la apoptosis desencadenada por el estrés adicional, como es la PIO elevada. El descontrol metabólico de la DM y la PIO elevada, de forma mantenida, afectan al grosor de la capa

de fibras nerviosas de la retina, por lo que estos pacientes son más propensos a sufrir daño neuronal. En la RD existe un incremento de los productos finales de la glicación que justifica una mayor sensibilidad al daño neuronal en situación de PIO elevada.⁽²³⁾

Hay estudios que apoyan la hipótesis de que el GPAA protege de la RD. La PIO elevada se asocia con las retinopatías menos graves. *Williams* y otros investigaron la asociación entre GPAA, HTO y el radio elevado copa/disco, con la progresión de la RD proliferativa, y los resultados obtenidos demostraron un efecto protector del glaucoma sobre la RD. El menor número de células ganglionares en retinas glaucomatosas produce un menor metabolismo retiniano, y esto una menor probabilidad de padecer RDP, o un efecto beneficioso sobre su progresión.⁽²⁴⁾

Sato y *Roy* encontraron que la alta concentración de glucosa resulta en una sobrerregulación de la síntesis fibroconectiva y su acumulación en células de la malla trabecular bovinas.⁽²⁵⁾

Los avances en la comprensión de la etiopatogenia del glaucoma permiten reconocerlo como una enfermedad multifactorial. No se trata de una enfermedad circunscrita al ojo; es más bien la manifestación a nivel ocular de una disfunción sistémica. La consideración tradicional del glaucoma como una enfermedad causada por el aumento de la PIO es simplista e incompleta.

La interacción compleja de eventos vasculares, genéticos, inmunológicos y degenerativos continúa en estudio. El compromiso para expandir el conocimiento de las causas que originan el glaucoma debe ser orientado hacia la búsqueda de nuevas terapias.

Aunque la relación subyacente entre los factores de riesgo todavía no está clara y el tratamiento basado en la evidencia aún no se basa en la etiología vascular, los médicos y los investigadores siempre deben conocer el origen vascular de la patogénesis del glaucoma.

Referencias bibliográficas

1. Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:83-91.

2. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
3. Musch DC, Gillespie BW, Niziol LM, Lichter PR, Varma R. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the collaborative initial glaucoma treatment study. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1766-73.
4. Lukas TJ, Du P, Miao H, Lin S. Differential effects of elevate hydrostatic pressure on gene expression and protein phosphorylation in optic nerve head astrocytes. En: Kubena Rijeka C, editor. *The mystery of glaucoma*; 2011. p. 19-40.
5. Konieczka K, Ritch R, Traverso CE, et al. Flammer syndrome. *EPMA J.* 2014;5:2.
6. Konieczka K, Fränkl S, Todorova MG, Henrich PB. Unstable oxygen supply and glaucoma. *Klin Monatsb Augenheilk.* 2014;231(2):121-6.
7. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *Br Med J.* 2006;332:25-9.
8. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *IOVS.* 1985;26:1105-8.
9. De Vivero C, Ruiz A, Urrea-Victoria T, Hidalgo-Martínez P, Briceño-Montoya M. Prevalencia de glaucoma en pacientes con síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño. *Hospital San Ignacio de Bogotá*; 2016.
10. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:704-12.
11. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2004-12.
12. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypert.* 2012;25(2):159-64.
13. Gilbert-Lucido ME, García-Huerta M, Ruiz-Quintero N, et al. Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol.* 2010;84:86-90.
14. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(3):615-27.

15. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;149:704-12.
16. Erb C, Predel HG. Relevance of arterial hypertension in primary open-angle glaucoma. *Klin Monbl Augenh.* 2014;231:136-43.
17. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, et al. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension.* 2010;55(2):319-26.
18. Graham SL, Butlin M, Lee M, Avolio AP. Central blood pressure, arterial waveform analysis, and vascular risk factors in glaucoma. *J Glauc.* 2013;22(2):98-103.
19. Jau Der H, Chao Chien H, Herng Ching L. Open angle glaucoma and the risk of stroke development. *Stroke.* 2009;40:2685-90.
20. Lin HC, Chien CW, Hu CC, Ho JD. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. *Ophthalmology.* 2010;117:2088-95.
21. Rey BN, Varela E, Alba Y, Bibianes MC, García M. Glaucoma y retinopatía en pacientes con diabetes mellitus. *MEDISAN.* 2007 [acceso: 28/10/2012];11(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol11_2_07/san07207.htm
22. Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(9):1303-10.
23. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(4):715-9.
24. Williams PD, He Y, Konner KS, Mitchell K. The suppressive effect of glaucoma on diabetic retinopathy. *IOVS.* 2004;45(Suppl. 2):367.
25. Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *IOVS.* 2002;43:170-5.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.



Contribución de los autores

Yuderkys Díaz Águila: Autora principal del artículo, selección del tema, búsqueda y procesamiento de la información más actualizada, supervisión de todos los aspectos y elaboración del informe final.

Isabel Obret Mendive: Participó en la elección del tema. Se dedicó a la búsqueda de información, participó en el proceso de acotación y revisión de la bibliografía según las normas establecidas y en la elaboración del informe final.

Gelen Chaviano León: Buscó parte de la información utilizada, participó en el proceso de acotado y en la elaboración del informe final.

Francisco Y. Fumero González: Participó en la elaboración del informe final y realizó la revisión crítica del artículo.

Marerneda Domínguez Randulfe: Redactó el borrador del trabajo y realizó revisión crítica del informe final.

Todos los autores aprueban la versión final del artículo.