

Dislipidemias e índice aterogénico elevado relacionado con el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto

Tte. Cor. M.C. Emmanuel **Martínez-Lara**,* Tte. Cor. M.C. Dínora **Olivares-Alvarado**,**
Mayor M.C. Juan Camerino **Mendoza-Soto**,*** Mayor M.C. Ángel **Millán-Juárez*****

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Objetivo. El presente trabajo busca la relación entre la presencia de dislipidemias y el desarrollo del glaucoma primario de ángulo abierto.

Diseño. Es un estudio analítico de casos y controles pareados por edad y sexo, realizado en el Hospital Central Militar de mayo del 2002 a mayo del 2003.

Sujetos de estudio. Treinta y tres pacientes que acuden por primera ocasión al gabinete de glaucoma con diagnóstico de la enfermedad al momento de la primera consulta y 16 voluntarios sanos de la misma edad y sexo.

Método. Se realizaron los estudios necesarios para diagnosticar glaucoma a pacientes con y sin factores de riesgo de la enfermedad, al término de los cuales se enviaron estudios de laboratorio (química sanguínea, perfil de lípidos).

Resultados. De los 49 pacientes estudiados en el Hospital Central Militar, 33 presentaron glaucoma y 16 pacientes resultaron sanos; el índice aterogénico promedio fue 3.46 y 2.83, respectivamente, comparados por medio de t de Student ($t = 2.345$; $p < 0.05$), existiendo diferencia estadísticamente significativa, de igual forma en los triglicéridos ($t = 2.029$; $p < 0.05$).

Conclusiones. El índice aterogénico elevado y la hipertrigliceridemia podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto, aunque se requiere de un estudio poblacional prospectivo y a largo plazo para poder afirmar categóricamente esta relación.

Palabras clave: dislipidemias, índice aterogénico, glaucoma primario de ángulo abierto, hipertrigliceridemia.

Dislipidemias and elevated atherogenic index related with the development of primary glaucoma of open-angle

SUMMARY

Objective. The present work looks for the relation between the presence of dislipidemias and the development of primary glaucoma of open-angle.

Design. It is an analytical study of cases and twin controls by age and sex, made in the Military Central Hospital from May, 2002 to May, 2003.

Subjects of study. Thirty three patients who come for the first time into the glaucoma cabinet with diagnosis of the disease at the time of their first consultation and 16 healthy volunteers of the same age and sex.

Method. The necessary studies were made to diagnose glaucoma to patients with and without risk factors of the disease, at the end of them lab studies were sent (blood chemistry, lipid profile).

Results. Out of the 49 patients studied in the Military Central Hospital, 33 presented glaucoma and 16 were healthy patients; the average atherogenic index was 3.46 and 2.83, respectively, compared by means of t Student ($t = 2.345$; $p < 0,05$), exist finding out and statistically significant difference, similarly in triglycerides (the $t = 2.029$; $p < 0,05$).

Conclusions. The high atherogenic index and hipertrigliceridemia could be factors of risk for the development of primary glaucoma of opened-angle, although it is required of a prospective and long term population study to be able to affirm this relation categorically.

Key words: Dislipidemias, atherogenic index, primary glaucoma, open-angle glaucoma, hipertrigliceridemia.

* Jefe del Departamento de Endocrinología y Nutrición. ** Jefe del Departamento de Glaucoma. *** Médicos Rotatorios. Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Emmanuel Martínez-Lara

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Central Militar. Blvd. Manuel Ávila Camacho Esq. Ejército Nacional. Col. Lomas de Sotelo. C.P. 11664. México, D.F.

Recibido: Diciembre 6, 2004.

Aceptado: Enero 17, 2005.

Introducción

El glaucoma primario de ángulo abierto se define como una neuropatía óptica lentamente progresiva, caracterizada por atrofia y aumento de la excavación de la cabeza del nervio óptico; está asociado con patrones característicos de pérdida del campo visual.

La presión intraocular (PIO) es un factor de riesgo importante para esta enfermedad, aunque se presupone existen otros factores no definidos en el desarrollo de la enfermedad. Se reconoce el aumento de la presión intraocular como el principal factor de riesgo en el desarrollo del glaucoma.^{1,2}

Una de las teorías actuales es que el glaucoma de baja tensión es el resultado de una disminución de la perfusión del nervio óptico, con base en enfermedad vascular o con otros factores, tales como la viscosidad de la sangre.³

Pacientes glaucomatosos con PIO normal demuestran evidencia de isquemia cerebral y ocular; el envejecimiento y la aterosclerosis reducen la capacidad del ojo para la autorregulación del flujo sanguíneo cuando cambia la presión de perfusión ocular.⁴

La PIO normal está determinada por tres factores:

1. Tasa de secreción de humor acuoso.
2. Resistencia encontrada en los canales de drenaje.
3. Valor de presión venosa episcleral.

En la población general tiene un rango de oscilación normal entre 10-21 mm Hg.⁵

Se ha demostrado que la insuficiencia vascular en la cabeza del nervio óptico juega un papel importante en la patogénesis de la neuropatía óptica glaucomatosa y que ésta es una enfermedad multifactorial, esto mediante estudios de flujometría láser.^{6,7}

La disminución en el flujo en los sospechosos de glaucoma es similar en magnitud a los sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto. Estos datos sugieren que el daño al flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico se desarrolla tempranamente en el proceso glaucomatoso y no sólo como resultado del daño glaucomatoso.⁷

La neuropatía óptica glaucomatosa está relacionada con una caída en la perfusión del lecho vascular de la cabeza del nervio óptico. El mismo mecanismo está relacionado con el glaucoma de tensión normal y en el de baja tensión, por lo tanto la insuficiencia vascular en la cabeza del nervio óptico juega un papel importante en la aparición de la neuropatía óptica glaucomatosa. El flujo a la cabeza del nervio óptico depende de tres factores: resistencia vascular, presión arterial sistémica y presión intraocular.⁸

La resistencia vascular está regulada fisiológicamente por un cambio en el diámetro de las arteriolas. Un número de sistemas y factores reguladores como las hormonas circulantes, así como factores metabólicos, biogénicos y neurogénicos participan en la regulación del tono vascular.⁹

En la neuropatía óptica glaucomatosa hay una relación con la eventual caída en los mecanismos autorreguladores

vasculares de la cabeza del nervio óptico, especialmente en el glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma de tensión normal, debido a una autorregulación vascular anormal de la retina macular, lo cual causa una disminución en el flujo sanguíneo. Dicho desorden puede estar relacionado con vasos anormales o con sustancias vasoactivas.⁷

De hecho, la autorregulación vascular sólo opera sobre un rango crítico en la presión de perfusión; si ésta aumenta o disminuye más allá de este rango, la autorregulación vascular decrece y es inefectiva. Bajo estas circunstancias, el flujo sanguíneo es directamente proporcional con la presión de perfusión, entonces es esencial conocer que la autorregulación vascular no protege la cabeza del nervio óptico siempre.⁸

Las causas de la variación en el rango de la autorregulación vascular pueden asociarse a muchas causas locales y sistémicas, incluidas la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotensión de cualquier etiología, vasoespasmo y probablemente desórdenes endoteliales vasculares regionales; también los nacidos con defectos de la autorregulación vascular como los pacientes con hipotensión arterial ortostática idiopática.¹⁰

Se ha encontrado que en el glaucoma primario de ángulo abierto la oclusión venosa retiniana constituye un factor agravante; ambos factores se relacionan mutuamente, de hecho existe la evidencia de un índice más alto de hipertrigliceridemia en la obstrucción de la vena retiniana. También se han encontrado cambios histológicos ateroscleróticos en los vasos de pacientes quienes en vida padecieron glaucoma, y una relación estrecha entre niveles elevados de lipoproteínas y oclusión de la vena central de la retina, lo cual sugiere otro mecanismo por el que las dislipidemias desempeñan un papel en la fisiopatología del glaucoma primario de ángulo abierto.¹¹ El glaucoma sospechoso se encuentra asociado con la oclusión de la vena central de la retina y representa un factor de riesgo para el glaucoma neovascular y el primario de ángulo abierto. En estudios histoquímicos e histológicos de la coroides, realizados en autopsias de individuos que cuando vivos presentaron glaucoma, se estableció que la hipertensión arterial y la aterosclerosis indujeron cambios peculiares en el estroma de los vasos coroideos, lo que ocasionó congestión de los mismos, siendo al parecer uno de los factores patogénicos en el desarrollo del glaucoma.¹²⁻¹⁶

Los desórdenes isquémicos de la retina y de la cabeza del nervio óptico constituyen una causa común de pérdida de la visión en la población de mediana y mayor edad; estos desórdenes tienen una alta asociación con aterosclerosis. Estudios experimentales en monos con aterosclerosis han demostrado que aunque la serotonina no tiene ningún efecto en la vasculatura ocular en monos normales, en los que presentan aterosclerosis produce vasoespasmo de la arteria central de la retina y/o de la arteria ciliar posterior.¹⁷

Dentro de algunos de los factores de riesgo implicados en el daño al endotelio vascular, se encuentran las dislipidemias y un índice aterogénico elevado; se ha usado para evaluar el riesgo de enfermedad coronaria el índice aterogénico con base en la relación entre APO B/APO A1 y en-

tre LDL/HDL [la apolipoproteína B se encuentra en partículas aterogénicas, principalmente en LDL, VLDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína (a), y la apolipoproteína A1 se encuentra en partículas antiaterogénicas como las HDL]; esta última relación se recomienda en aquellos pacientes con riesgo aterogénico intermedio, estableciendo que un paciente con índice mayor de 5 es considerado como de riesgo elevado, entre 2.5 y 5 como riesgo moderado y más de 2 como de riesgo bajo; en el presente estudio se utilizó el índice aterogénico (LDL/HDL) con la finalidad de establecer un parámetro de riesgo vascular en pacientes con glaucoma.¹⁸⁻²⁰

Material y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico de casos y controles, pareados por edad y sexo, en el Hospital Central Militar de México del mes de mayo del 2002 al mes de mayo del 2003. Las cartas de consentimiento informado fueron obtenidas de todos los voluntarios.

Población

Se formaron dos grupos de estudio, el grupo problema con diagnóstico reciente de glaucoma primario de ángulo abierto con 33 pacientes y el grupo control con 16 voluntarios sanos.

Método

A todos los voluntarios que acudieron a la consulta externa de Oftalmología del Hospital Central Militar se les realizaron los estudios diagnósticos de glaucoma y estudios de laboratorio:

1. Tonometría.
2. Campimetría.
3. Gonioscopia.
4. Fondo de ojo.

El diagnóstico se llevó a cabo al cumplir dos de los tres criterios siguientes: PIO de más de 21 mm Hg, excavaciones amplias de la cabeza del nervio óptico (más de 40%) y/o alteraciones de la campimetría (escotoma paracentral, escotoma de Bjerrum, escalón nasal y/o cuña temporal). La gonioscopia se utiliza para clasificar el glaucoma. Los estudios de laboratorio que se realizaron fueron: determinación de glucosa, urea y creatinina, colesterol total, triglicéridos, colesterol de HDL y colesterol de LDL. Se obtuvieron muestras de sangre en la mañana, después de más de ocho horas de ayuno, de la vena antecubital con un dispositivo Vacutainer para la recolección de la sangre venosa de cada voluntario, con aguja Vacutainer estéril calibre 21; se enviaron las muestras al laboratorio central del Hospital Central Militar en dos tubos Vacutainer de recolección de sangre sin anticoagulante. La muestra se centrifugó 10 minutos de 2,500 a 3,000 r.p.m. Posteriormente la muestra se procesó en un equipo Synchron CX7 RTS de laboratorios Beckmann.

Método estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS-PC (SPSS Inc, Chicago III), mediante la prueba de comparación de dos promedios pareados a través de la distribución de "t" de Student. Se organizaron dos grupos de pacientes: el grupo de pacientes que presentaron la enfermedad de glaucoma y el grupo de individuos sanos; se analizaron la variable independiente cualitativa nominal (glaucoma) y la dependiente cuantitativa continua (concentración sérica de lípidos).

Resultados

Los estudios se realizaron en 49 pacientes que cubrieron de manera adecuada los criterios de inclusión, quedando divididos en 33 pacientes con glaucoma en el grupo de estudio y 16 pacientes sin glaucoma considerados como grupo control.

De los 33 pacientes del grupo de estudio, 25 de ellos correspondieron al sexo femenino, ocho al sexo masculino. De los 16 pacientes del grupo control, 13 fueron del sexo femenino y tres del sexo masculino. Encontramos presencia de glaucoma de los 40 a los 89 años, la mayor prevalencia de glaucoma es entre los 40 y 70 años en 73% de los casos.

En relación con dislipidemias tenemos un promedio mayor de triglicéridos (202 mg/dL vs. 161 mg/dL), colesterol total 218 mg/dL vs. 214 mg/dL, colesterol de HDL fue mayor en controles sanos en relación con pacientes (47.2 mg/dL vs. 42.5 mg/dL), el colesterol de LDL es mayor en pacientes con glaucoma 141 mg/dL vs. 133 mg/dL, el colesterol No HDL fue superior en pacientes con glaucoma en relación con controles sanos (175.8 mg/dL vs. 167.6 mg/dL), el índice aterogénico fue mayor en pacientes con glaucoma en relación con los controles (3.4 vs. 2.8) y es de llamar la atención que las cifras de glucosa sérica en los pacientes con glaucoma fue de 113 mg/dL, muy por arriba de la glucosa obtenida en sujetos sanos (88 mg/dL).

Cuando comparamos triglicéridos en ambos grupos se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos de ambos grupos ($p < 0.05$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa cuando comparamos colesterol total, colesterol de HDL, colesterol de LDL y colesterol No HDL en ambos grupos.

Los niveles de glucosa sérica tampoco presentaron una diferencia significativa, aunque el promedio de glucosa en el grupo de pacientes casi alcanzó el nivel de significancia.

A pesar de que los niveles de colesterol de HDL y LDL no presentaron una diferencia significativa en ambos grupos, al realizar la relación del índice aterogénico, sí se pudo establecer que en el grupo de pacientes con glaucoma es significativamente mayor a 95% de confianza, en relación con el grupo control ($p < 0.05$).

Discusión

Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de coleste-

rol, triglicéridos y/o colesterol de HDL. Su aterogenicidad se debe, principalmente, a dos mecanismos: primero, acumulación de partículas en el plasma (como las lipoproteínas que contienen apoproteína B) que tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma y, segundo, a una concentración insuficiente de partículas (como las lipoproteínas de alta densidad-HDL) que protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis.²⁰ Encontramos una mayor prevalencia de lipoproteínas aterogénicas y de colesterol No HDL; este último parámetro asume que todo el colesterol que no es transportado en las HDL es potencialmente aterogénico, excepto en pacientes con cifras de triglicéridos por arriba de 1,000 mg/dL,²¹ sin embargo, se requiere una muestra mayor y seguimiento a largo plazo para poder definir si existe relación de causa-efecto entre la presencia de dislipidemias y glaucoma; en este estudio únicamente se pretende buscar la relación entre la presencia de dislipidemias, índice aterogénico elevado como causa de lesión vascular y la presencia de glaucoma.

Por otro lado, la presencia de hiperglucemia de ayuno en cifras promedio por arriba de los 100 mg/dL, hace sospechoso a este grupo de pacientes portadores de intolerancia a la glucosa, diabetes temprana o bien deberá descartarse la presencia de síndrome metabólico como factor causal en la presencia de glaucoma. Sin querer conjeturar de la presencia de síndrome metabólico como génesis del daño endotelial en la formación de glaucoma, se deberán realizar estudios a largo plazo con monitorización de los componentes de este síndrome.²²

Conclusiones

1. Los grupos de estudio en su distribución por grupos de edad y sexo se mostraron muy homogéneos.
2. Los niveles de triglicéridos y de colesterol No HDL en el grupo de estudio, es decir, los que presentaron la enfermedad de glaucoma primario de ángulo abierto, en comparación con el grupo control, sí presentó una diferencia significativa.
3. Los niveles de HDL, LDL, colesterol total y glucosa no presentaron diferencia significativa en ambos grupos.
4. Cifras de glucosa sérica por arriba de 100 mg/dL fueron encontradas en pacientes con glaucoma en rangos significativos en relación con la población de controles sanos.
5. El índice aterogénico en el grupo de estudio es significativamente mayor que en el grupo control de sujetos sanos.

Referencias

1. Weingeist TA, Liesegang TJ, Gilbert M. Glaucoma, Curso de Ciencias Básicas y Clínicas. American Academy of Ophthalmology: Lifelong Education of the Ophthalmologist Pharmacia & Upjohn, 1998-1999.
2. Newell FW. Oftalmología. Fundamentos y Conceptos. 7a. Ed. España: Mosby; 1993, p. 368-9.
3. Carter CJ, Brooks DE, Doyle DL, Drance SM. Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1990; 97: 838-9.
4. Harris A, Jonescu-Cuyper C, Martin B, Kagemann L, et al. Simultaneous management of blood flow and IOP in glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001; 79: 336-41.
5. Kanski JJ. Oftalmología Clínica. 4a. Ed. España: Harcourt; 2000.
6. Hayreh SS. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy, survey of ophthalmology. EUA: Department of Visual Sciences, University of Iowa; 1999, Sup 1, 43.
7. Piltz-Seymour JR, Graunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve flow is diminished in eyes of primary open angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmology* 2001; 132: 63-9.
8. Sohan SH. Blood flow in the optic nerve head and factors may influence it. EUA: Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Iowa; 2001.
9. Orgul S, Konstantin G, Flammer J. Physiology of perfusion as it relates to the optic nerve head; survey of ophthalmology. Switzerland: University Eye Clinic Basel; 1999, Sup 1, 43.
10. Fraser S. Deprivation and late presentation of glaucoma-case-control study. *Brit Med J* 2001; 17.
11. Bucay M, Nguy J, Barrios R, Chen CH, Henry PD. Impaired adaptive vascular growth in hypercholesterolemic rabbit. *Atherosclerosis* 1998; 139(2): 243-51.
12. Weiser M, Serog P, Apfelbaum M, Rousselle F. Incidence of lipid changes in rhegmatogenous retinal detachment, retinal vein occlusion and primary chronic glaucoma. *J Franç Ophtalmol* 1985; 8(10): 619-22.
13. Zakharova GP, Kaliteevski PF, Kaufman O. Comparative pathology of the choroids vessels in glaucoma, hypotension and atherosclerosis. *Arkhiv Patologii Russian* 1976; 38(11): 12-6.
14. Ribadeau SF, et al. Retinal vein occlusion and lipoprotein (a). *J Franç Ophtalmol* 1998; 21(4): 245-50.
15. Saninoiu M. The relation between retinal venous occlusions and glaucoma. *Oftalmología* 1992; 36: 163-71.
16. Chewey, Trope GE, Mitchell BJ. Diurnal intraocular pressure in young adults with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1987; 94: 1545-9.
17. Retinal and optic nerve head ischemic disorders and atherosclerosis: role of serotonin. *Progress in Retinal & Eye Research* 1999; 18(2): 191-221.
18. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (Eds.). *Atherosclerosis and coronary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996, p. 441-60.
19. Yañez LA, Solari S, Badui E, Velásquez J, Verduzco R, Robles A. Valor predictivo del índice LDL/Apo A-1 en la aterosclerosis coronaria. *Rev Méd IMSS* 1995; 33(4): 375-80.
20. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Harrison TR, Kasper DL, et al (Eds.). *Principles of internal medicine*. 16a. Ed. McGraw Hill; 2005, p. 1425-30.
21. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (Posición). *Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias* 2004; 12(1): 7-41.
22. Martínez Lara E. Síndrome metabólico. *Rev Sanid Milit Mex* 2003; 57(5): 318-24.