

CONFERENCIA MAGISTRAL

"SOCIEDAD MEXICANA DE OFTALMOLOGÍA"

EN MEMORIA DEL DR. ENRIQUE GRAUE DÍAZ-GONZÁLEZ

DIABETES Y GLAUCOMA*

Dr. Juan Ignacio Babayán Mena

En el antiguo libro llamado *El Apocalipsis*, escrito por San Juan, el Evangelista, se mencionan a los universalmente conocidos Cuatro Jinetes que representaban las mayores calamidades para el género humano: la peste, la guerra, el hambre y la muerte, lo que inspiró a numerosos artistas del Renacimiento, como la hermosa xilografía del siglo XVI de Durero. Con el devenir del tiempo, cambia la apreciación de los flagelos humanos y desde el punto de vista médico y social, sin que hayan perdido su importancia estos antiguos azotes de nuestra naturaleza humana, han sido parcialmente sustituidos, o al menos hermanados, otros más modernos como el SIDA, las diferentes drogadicciones, el cáncer y la diabetes para cuyo combate se gastan cantidades astronómicas de dinero que, de cualquier manera, resultan insuficientes. Muchas exageraciones e imputaciones, algunas infundadas, se han hecho a estas enfermedades.

La profusión de la literatura que podemos encontrar respecto a ellas y los recursos financieros y humanos que se utilizan en buscar soluciones, ponen de manifiesto la importancia de estas enfermedades que se consideraran, con justa razón, como verdaderos problemas de salud. Se acepta generalmente que la diabetes es la principal causa de ceguera en el mundo, seguida por el glaucoma. En Israel, en el año pasado, la incidencia de ceguera entre la población general fue de 0.26% (1). En Alemania, la principal causa de nuevos ciegos es la maculopatía relacionada con la edad y el glaucoma, con 22%, mientras que a la retinopatía diabética le corresponde un 14% (2). En México no se tienen estadísticas referentes a la incidencia de estas enfermedades como causa de ceguera y menos aún sobre la importancia de su combinación (INEGI 2004).

La primera pregunta que debemos plantearnos es si existe realmente una asociación entre estas dos entidades, y aquí debemos hacer una clara distinción entre el glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma secundario a hipoxia. Con relación a este último no existe duda, ya que el glaucoma

hipóxico es una de las fases de la retinopatía diabética avanzada. Es al de ángulo abierto al que me referiré en esta primera parte, en cuyo caso la respuesta no es tan clara, si bien la mayoría de las publicaciones, sobre todo las menos recientes, parecen estar de acuerdo en que sí existe relación aunque algunos artículos bien elaborados rechazan esta aseveración.

Armaly realizó, en la década de 1960, estudios extensos en los Estados Unidos (3) y otros en algunas islas del Caribe y de la costa de Dinamarca (4), que fueron publicados desde 1970 por diversos autores, en los que establecieron una relación entre estas dos entidades dando inicio a una controversia que dura hasta nuestros días. El carácter insular de estos estudios permite estudiar de manera cabal a una población y de ahí que preferentemente se hayan repartido en estas localizaciones. En los años siguientes se han publicado infinitud de artículos en apoyo y en descrédito de esta asociación, con argumentos que parecerían demoledores, pero la profusión de ellos no hace más que despertar dudas acerca del papel que una enfermedad tiene en el desarrollo de la otra.

El enfoque que tienen estos trabajos varía según la posibilidad de estudio de las poblaciones y así se han esgrimido diferentes criterios. En particular nos referiremos a los siguientes aspectos: genéticos, bioquímicos, experimentales, epidemiológicos y clínicos.

Algunos de los aspectos sobresalientes de esta disputa, en cada área, los podemos resumir de la siguiente manera:

A. CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Las enfermedades que se asocian con alteración de un solo gene, o enfermedades monogénicas, y que siguen un patrón mendeliano, se están identificando de manera rápida y exacta, sin embargo, cuando una alteración está relacionada con varios o muchos genes, su identificación es más difícil, y más

Servicio de Oftalmología. Hospital General de México.

*Trabajo presentado en el XXVI Congreso Mexicano de Oftalmología, Veracruz, 7 a 11 de agosto de 2004.

aún cuando al desarrollo de esta entidad se asocia con factores ambientales y raciales como es el caso de la diabetes. Por eso las experiencias presentadas en la literatura con frecuencia son discordantes e incluso contradictorias (5).

Desde 1931 Julia Bells presentó el estudio de 66 familias con glaucoma y la forma de herencia que presentaban. En la década de 1960 se decía que tanto la diabetes como el glaucoma eran enfermedades multifactoriales que compartían un número alto de genes. Posteriormente, con el avance de la genética, se ha encontrado que los genes que presentan anomalías en la diabetes se localizan en los cromosomas 1, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 14, 15 y 20 y en el glaucoma primario de ángulo abierto en 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 17 y 19. Como podemos observar, hasta el momento se encuentran las anomalías compartidas en ambas enfermedades en los cromosomas 1, 3, 7 y 10. En el glaucoma se han descrito alteraciones en los genes GY1B1, MYOC (antes conocidos como TIGR/MYOC o GLC1A) y Optineurina, pero no en los casos de diabetes. Si bien hay coincidencia en los cromosomas mencionados en ambas enfermedades, no existe concordancia en lo que respecta a las zonas de la misma estructura cromosómica ya que cada cromosoma presenta un número muy alto de zonas y genes, por lo que la sola concordancia no presupone necesariamente el que los genes se compartan. Además, la presencia del gene MYOC sólo se encontró presente en 8% de los casos en una serie en reportada en 2003 en Archives of Ophthalmology, por lo que se piensa que existen otros genes, todavía no identificados, involucrados en la genética del glaucoma primario de ángulo abierto (6-8).

En 2000 se publica un artículo del Grupo de Estudio Finés-American en el que se determina la existencia en estudios genómicos, de uno o varios genes autónomos que favorecen el desarrollo de la diabetes y el glaucoma (9). Sin embargo, la asociación de cromosomas implicados en estos estudios, que se pueden considerar pioneros ya que estamos aún lejos de llegar a un cabal descubrimiento de todos los cromosomas y genes relacionados con la aparición de estas dos enfermedades, no ha demostrado que los loci en los que se encuentran estos genes sean los mismos como, por ejemplo, los que se sitúan en el cromosoma 1 que, para la diabetes se encuentran en, q 121, p 242 - 243 y para el glaucoma en q 21- q31, q21 – q24, y lo mismo puede decirse para los demás cromosomas afectados, en los que no entraremos en detalle para no aburrirlos. Podemos decir que, aunque viven en el mismo edificio, no son los mismos. Recordemos que cada gene codifica una proteína y así, desde el punto de vista genético, no se encuentra una relación estrecha entre ambas entidades (10-13).

B. ASPECTOS BIOQUÍMICOS

En estrecha realización con los aspectos genéticos se han estudiado las posibles relaciones entre las dos entidades. En apoyo de los que creen que ambas están relacionadas se ha aducido la presencia del factor beta de transformación del crecimiento, tanto en la diabetes como en el glaucoma. Sabe-

mos que uno de los factores importantes en la producción de las alteraciones diabéticas es el aumento del factor de crecimiento, y los estudios de Ochiai en Japón apuntan a que también en el glaucoma se detecta un aumento en el acusoso de pacientes diabéticos con glaucoma primario de ángulo abierto que favorece el depósito de material gluco-proteoglicanos en el ángulo (14).

Asimismo se ha demostrado que en la diabetes aumenta el depósito de fibronectina y su acumulación en el trabéculo, como también la deplección de células trabeculares, fenómenos que se encuentran en la fisiopatogenia del glaucoma primario de ángulo abierto, como lo demuestran los artículos de Sato en la Universidad de Boston (15).

Desde el punto de vista bioquímico, podemos concluir que existen factores en la diabetes que pueden acelerar la aparición o agravar las características del glaucoma.

C. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Estudios de la Universidad de Kobe han demostrado que la diabetes aumenta la apoptosis retiniana en ojos de rata con hipertensión ocular inducida por cauterización de venas episclerales a nivel de 0.0001% (16).

En 2000 se publica un artículo del Grupo de Estudio Finés-American en el que se determina la existencia, en estudios genómicos, de uno o varios grupos de genes autosómicos que favorecen el desarrollo de la diabetes y del glaucoma (17).

Estudios realizados en el Wilmer Eye han demostrado, con la técnica de TUNEL, o marcaje de la muesca final de la desoxiuridina-transferasa mediada por la transferasa del deoxinucleótido terminal, que la apoptosis de las células ganglionares de la retina es quince veces mayor en el glaucoma que en las personas normales y es aún más frecuente cuando el glaucoma se asocia con la diabetes (18).

Otro de los factores que se ha considerado de importancia en la génesis de las alteraciones, es la disminución del óxido nítrico que se produce tanto en los endotelios vasculares como en los epitelios neurales y que contribuye a la vasodilatación. En presencia de hipoxia se inhibe la producción de sintetasas del óxido nítrico y condiciona vasoconstricción que es un elemento importante en la patogenia de las alteraciones que se encuentran en el glaucoma y la diabetes.

En ambas enfermedades se ha demostrado la presencia de esta condición, según los estudios de Koss, de la Universidad de Oklahoma (19).

D. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Los estudios de esta índole son de gran importancia para la planeación de campañas de detección y la elaboración de presupuesto gubernamentales para enfrentarse a estas enfermedades a nivel nacional, ya que tanto la diabetes del tipo II como el glaucoma primario de ángulo abierto tienen su

mayor incidencia en la población de mayor edad. Vale la pena mencionar que, hasta la fecha, si bien se han realizado importantes campañas para la concientización de la diabetes, poco se ha hecho con respecto del glaucoma, excepto por los insuficientes, pero prometedores, esfuerzos desarrollados por la Asociación Mexicana de Glaucoma que fueron promovidos y realizados por el doctor Jiménez Román. En lo que respecta a la respuesta del gobierno sobre el particular, estamos en espera de tener alguna noticia.

Es probablemente en el terreno epidemiológico en donde se origina la expresión de que hay tres tipos de mentiras, las necesarias, las piadosas y las estadísticas y, sin lugar a dudas, es uno de los sitios más difíciles para llegar a conclusiones. En parte, porque la recolección apropiada de los datos en ocasiones no es posible y, en parte, porque se enfrenta uno con la oposición de tipo subjetivo y anecdótico del grupo de personas a las que van dirigidas. Por eso debemos ser cautos al interpretar el resultado de estos estudios. Recorremos que los pacientes diabéticos ocurren con mayor frecuencia a consulta a los servicios de salud, por lo que están más expuestos a ser diagnosticados como portadores de glaucoma, sobre todo en los países en los que no se envía a consulta oftalmológica a los pacientes diabéticos cuando ya no ven.

Uno de los datos gruesos que contribuyen a que, de entrada, se tenga la impresión de que estas dos enfermedades tienen una relación de causa – efecto, es que ambas se presentan en los mismos grupos de edad en los que se diagnostican con mayor frecuencia. Sin embargo, debemos recordar que los estudios de relación no presuponen necesariamente una causalidad, como lo expresan Downie y colaboradores en su libro de Estadística Aplicada (20).

Avisar y Weinberger señalan que, en 1998, en Israel la primera causa de ceguera fue el glaucoma y la diabetes fue la tercera y, aunque estas cifras por sí solas no establecen una relación directa entre ambas, sí lo hacen de manera indirecta, asociando otros datos epidemiológicos (1).

Clark y Mapstone, en 1986, encontraron que la prevalencia de DMII en 371 pacientes con GPAA era mayor con una $p = .004$, que la de un grupo de 85 sujetos sin glaucoma, sin que se determinara la presencia de una relación en los pacientes con DMT1 (21).

Elisaf y colaboradores, en 2001, de la Universidad de Joannina, Grecia, publicado en Acta Oftalmológica Escandinava, en un estudio de 49 pacientes con GPAA sin historia de diabetes y 72 personas sin glaucoma y sin diabetes, encuentran que los glaucomatosos presentan cifras mayores de glucosa ($117 \text{ vs } 105, p = 0.05$) y de ácido úrico en ayunas y concluyen que dichas alteraciones metabólicas pueden tener relación con el glaucoma, pero no establecen qué tipo de correlación pudiera existir; el número de la muestra es pequeño y las conclusiones difícilmente pueden generalizarse (22).

En 1994, Klein y colaboradores, en el estudio de Beaver Dam, encontraron que entre 4926 pacientes, en los diabéticos, determinados por cifras elevadas de hemoglobina glucosilada, era más frecuente el glaucoma (4%) que entre los no glaucomatosos (2%, $p = 0.004$) (23).

En un reporte del Estudio de Rotterdam realizado con más de cuatro mil pacientes, se encontró que los pacientes diabéticos presentaban glaucoma con una frecuencia tres veces mayor que los no diabéticos y establecen una correlación con el aumento en milímoles por litro de glucosa en suero y el aumento de presión ocular (24).

Sin embargo, el Estudio Europeo de Prevención del Glaucoma de 2002 señala que, entre los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, 4.7% presenta diabetes, proporción semejante a la que presenta la población de la misma edad en este continente, por lo que no pueden establecer una relación entre ambas enfermedades (25).

De acuerdo con lo anterior, en 2003 aparece en Archives of Ophthalmology un estudio de Lee y colaboradores en el que se siguieron 10479 pacientes por 8 años y se encontró un aumento de 14 a 25% de diabetes y de 4.6 a 13.8% de glaucoma en un grupo de pacientes mayores. Esta disparidad no apoya la asociación entre ambas entidades (26).

En conclusión, podemos decir que, hasta el momento, los estudios epidemiológicos son contradictorios y que debemos ser cautos en su interpretación, ya que ideas pre establecidas y recuerdos anecdóticos pueden deformar nuestra propia percepción de la relación entre ambas patologías.

E. CLÍNICOS

Numerosos trabajos científicos se refieren a la asociación clínica entre estas dos entidades. A pesar de ser estos los más frecuentes y los más llamativos, para el oftalmólogo clínico son, sin duda alguna, los de menor peso científico.

En 1994 Zeiter y Shin, en Detroit, en los Estados Unidos, estudiaron 144 pacientes glaucomatosos y encontraron que los defectos campimétricos inferiores eran más frecuentes en los diabéticos, 32%, que en los no diabéticos, 13% sin que plantearan ninguna explicación razonable para el hecho, pero señalan que la presencia de este tipo de defectos debe hacer necesario un estudio completo, incluyendo curva de tolerancia a la glucosa para determinar diabetes en los pacientes glaucomatosos que no están al tanto de tener esta enfermedad (27).

En 1997, en el Estudio de las Montañas Azules en Australia, Smith y colaboradores estudian 3654 pacientes entre 49 y 96 años de edad, de una población geográficamente delimitada, en que diagnostican como glaucomatosos a quienes presentan excavación y campos visuales con alteraciones características, sin tomar en cuenta la tensión ocular, e incluyen a hipertensos oculares con presión mayor a 22 mm Hg sin alteraciones campimétricas o papilares, y encuentran una prevalencia de 5.5% de glaucoma en los diabéticos comparada con 2.8% en la población no diabética. Por otro lado, la diabetes fue más frecuente en los glaucomatosos (13%) que en los no glaucomatosos (6.9%); sin embargo en 67% de los pacientes el glaucoma fue diagnosticado antes que la diabetes. La diferencia entre la presión ocular de los no glaucomatosos diabéticos y no diabéticos fue sólo de 0.6 mmHg. Este estudio tiene muchas fallas de diseño y las conclusiones difícilmente pueden ser aceptadas a priori (28).

En igual número han aparecido publicaciones en donde se rebaten las ideas de la asociación entre estas dos enfermedades, entre las que podemos citar algunas como la que publicó Uhm y Shin, en 1992, comparando 361 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, con un grupo testigo pareado para raza, edad, sexo e historia de glaucoma, en el que no encuentran relación con diabetes ni hipertensión arterial (29).

En 2002, Wang y colaboradores, de la Universidad del Sudeste de China, estudian los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma primario de ángulo abierto en 140 pacientes, y pueden establecer correlación con historia de glaucoma, mutaciones en el gene TIGR, hipertensión arterial y tabaquismo, pero no con diabetes o alcoholismo, ya que consideran a este último como preventivo (30).

En el estudio de seguimiento de Baltimore, en 1995, en 161 pacientes glaucomatosos, encuentran promedios de tensión ocular mayor en los diabéticos, 17.8 mmHg, contra 17.4 en los no diabéticos, diferencias no significativas y la asociación entre ambos no pudo establecerse (31).

En 1989, Clark estudia un grupo de pacientes glaucomatosos en los que realiza curva de tolerancia a la glucosa y determinación de hemoglobina glucosilada sin poder establecer una relación entre las dos enfermedades. Cuando se refiere a glaucoma secundario de ángulo cerrado, es decir, neovascular, existe una relación entre ambas, pero como complicación de la primera (32).

Otra publicación, en 2001, es el estudio de Familias en Barbados, que es un estado independiente, el más oriental de las Antillas, situado en las islas de Barlovento, con una superficie de 430 km², dentro de las Pequeñas Antillas, con 250000 habitantes, 90% de raza negra, en donde la Universidad de Stony Brook de Nueva Cork ha desarrollado algunos estudios epidemiológicos sobre glaucoma en el decenio pasado. En esta comunicación reportan 1056 familiares de 230 glaucomatosos sin encontrar relación con diabetes ni con hipertensión arterial. Este último dato llama poderosamente la atención pues contradice muchas otras experiencias, sin embargo, están de acuerdo con otros autores como Jonas y Grundler, de la Universidad de Erlangen, Alemania. Estos últimos publicaron en 1998 una serie de 529 pacientes de glaucoma primario de ángulo abierto en los que no pudieron encontrar relación estadística entre ambas enfermedades en grupos pareados por edad y otras condiciones (33, 34).

También en estudios realizados en 205 pacientes con glaucoma en Europa Central, se ha demostrado que no es posible determinar la asociación entre diabetes y glaucoma por edad de aparición, por frecuencia de alteraciones bioquímicas y por evolución del padecimiento (35).

En 2000 aparece en el British Journal of Ophthalmology un artículo de la serie de Tayside, condado situado en la parte oriental de Escocia, en el que fue estudiado el total de la población diabética registrada en esta área, que ascendía a más de seis mil seis cientos pacientes, comparándolos con cerca de ciento setenta mil personas no diabéticas. En este estudio se determinó el número de nuevos casos diagnosticados de glaucoma en ambos grupos y se encontró una diferencia insignificante con una $p = 0.56$, por lo que concluyen

que la prevalencia de glaucoma no es mayor en los diabéticos que en la población no diabética (36).

En 1976 y 1978, en el Hospital General de México, realizamos dos tesis, que se encuentran en la biblioteca de la UNAM. En la primera seleccionamos cuarenta pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que fueron enviados al Servicio de Medicina Interna para descartar la presencia de diabetes sin que encontráramos diferencia de frecuencia con la población general. En la segunda, recibimos sesenta pacientes mayores de cincuenta años diagnosticados como diabéticos tipo II de primera intención y en este pequeño grupo no encontramos ninguno con glaucoma primario de ángulo abierto.

Después de esta breve revisión de algunos artículos, que son de relevancia porque sintetizan la enorme información vertida en la literatura mundial con respecto a la asociación de estas dos entidades, entiendo que habrá quedado muy claro que existe una definitiva confusión respecto a esta cuestión y que, probablemente, está lejano el momento en que se llegue a una respuesta definitiva. Queda, pues, abierta esta discusión, fuera de las opiniones personales de tipo anecdótico, y tendremos que esperar a mayores estudios que arrojen datos que nos permitan apoyar de manera definitiva una opinión sobre este punto; no sea que nuestro villano de hoy sea menos malo de lo que queremos creer, al menos en lo que respecta a la frecuencia con que se presenta la asociación.

Otros datos anecdóticos se refieren a otros tipos de glaucoma asociados con la diabetes, a excepción del glaucoma neovascular.

Clark y Mapstone, en 1986, encuentran asociación entre diabetes y glaucoma primario de ángulo cerrado que atribuyen a la disautonomía neurovegetativa que acompaña a la diabetes, por alteración del tono parasimpático, sin que sus argumentos sean muy convincentes (37).

Existe, sin embargo, otro aspecto que es importante explorar y es si la diabetes compromete el resultado del tratamiento en pacientes que padecen glaucoma, que aunque estrictamente no podemos considerarlo como un factor de asociación sí podríamos llamarlo un factor de riesgo.

Zghal estudia un grupo de 72 pacientes con glaucoma que presentan las mismas características clínicas que un grupo control con glaucoma y diabetes, sin que encuentre diferencia en cuanto a la respuesta terapéutica (38).

Dannheim, en 1981, en una serie de 86 pacientes, refiere que 35% de quienes presentan el campo visual severamente afectado, sufren mayor deterioro relacionado con la presencia de diabetes (39).

Seddon y colaboradores señalan, en el Estudio de control por caso de la hipertensión ocular, que la diabetes representa un factor negativo en el control médico del glaucoma (40).

En el Congreso Mexicano de Oftalmología, en Guadalajara, presentamos, con la doctora Lara, un trabajo sobre el control de la presión ocular en pacientes con glaucoma que presentaban diabetes tipo II sin retinopatía proliferativa, comparado con otro grupo que no padecía diabetes, ambos grupos pareados por edad y sexo. Los diabéticos mostraban, como lo refiere la literatura, un promedio de edad menor en el momento del diagnóstico, 65 contra 68 años de los no diabéticos.

cos, y cifras tensionales más elevadas antes del tratamiento, 22.9 contra 21.7. También requirieron mayor número de fármacos para su control, 2.1 contra 1.7 y el nivel tensional fue más elevado 17.8 contra 15.2. Los fármacos usados fueron betabloqueadores en su mayor número, inhibidores tópicos de la anhidrasa carbónica, alfa-adrenérgicos y análogos de las prostaglandinas. Ahora, quizás la primera opción en estos pacientes sería betabloqueador o análogos de las prostaglandinas, siempre y cuando no haya glaucoma neovascular.

Podemos decir entonces, que la diabetes puede dificultar en algunas ocasiones el control del glaucoma primario de ángulo abierto.

Con relación a las drogas que están indicadas o contraindicadas en el tratamiento del glaucoma cuando coexiste con la diabetes, debemos tomar en cuenta algunos principios que debemos tener siempre en mente. La pilocarpina debe evitarse por la miosis que produce y que, con el tiempo, se hace refractaria a los midriáticos e impide un adecuado control del fondo del ojo en lo que se refiere a la retinopatía, dificulta su eventual tratamiento con láser y hace más complicada la cirugía de catarata cuando se presenta el momento de realizarla, a pesar de las modernas técnicas para la extracción. Cuando se trata de glaucoma primario de ángulo cerrado, debe recurrirse al tratamiento quirúrgico indicado lo antes posible para disminuir la duración de la aplicación de pilocarpina.

Un aspecto que frecuentemente pasa inadvertido es el de las interacciones farmacológicas de los antiglaucomatosos y la terapia antidiabética que maneja un paciente. Los betabloqueadores tienen algunas contraindicaciones en los diabéticos, aunque no en todos los casos. El uso de acarbosa, como el Glucobay y la Sincrosa, y la glicacida, como el Diamicrón para el control de la glucemia pueden condicionar la aparición de hiper o hipoglucemia o hipertensión arterial cuando se usan concomitantemente con los betabloqueadores. El uso del betaxolol es menos riesgoso en estos casos y debe preferirse cuando no se tenga la certeza del tipo de hipoglucemiantes que utilice el paciente.

Otro aspecto en el que debe tenerse precaución con el uso de los betabloqueadores es el aumento de los triglicéridos en sangre, a la vez que reducen el colesterol de alta densidad y favorecen el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes (41).

El timolol tiene mayor acción que el carteolol en cuanto a la disminución de colesterol de alta densidad y aumento de índice aterogénico, por lo que debe ser manejado con precaución en diabéticos que frecuentemente cursan con hiperlipidemia (42).

Por otra parte, existen experiencias que demuestran que el uso de betaxolol y metilpropanolol son capaces de aumentar de manera notable la producción de histamina en pacientes no atópicos, quizás debido a un efecto citotóxico (43).

A pesar de las tendencias que la industria farmacéutica está tratando de imponer, las drogas más empleadas son los betabloqueadores y su efecto es bueno si se toman en cuenta las salvedades anteriores. Sin embargo, aunque se considera que la frecuencia de epitelioptía corneal, con el uso de

betabloqueadores, es ligeramente más frecuente en los diabéticos, los casos severos observados se asocian con diabetes. La prueba de Schirmer y el tiempo de ruptura lagrimal son semejantes en pacientes glaucomatosos con o sin diabetes (44).

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, ya sean tópicos o sistémicos, pueden potenciar el efecto de los hipoglucimiantes orales por lo que debe vigilarse los niveles de glucosa en la sangre. Hasta la fecha no se ha advertido de interacciones negativas con los análogos a las prostaglandinas ni con los alfa-2 agonistas, en casos de glaucoma primario de ángulo abierto.

Un factor que debemos tener en mente es que los pacientes diabéticos, casi sin excepción, usan aspirina como parte del control de las alteraciones hemorreológicas que presentan, especialmente las relacionadas con el aumento de la agregación de las plaquetas, y ésta favorece la presencia de hemorragias en la papila que se traducen en alteraciones campimétricas similares a las que se encuentran en el glaucoma. En estos casos debemos valorar muy cuidadosamente si la hemorragia es parte del avance del glaucoma o de la medicación concomitante. En esta última condición no debemos tratar de disminuir la presión con mayor número de fármacos (45).

Se ha establecido que la secuencia lógica del tratamiento del glaucoma sigue el orden medicina-láser, en su modalidad de gonioplastia-cirugía, principalmente trabeculectomía. Respecto a la aplicación de láser, podemos decir que la diabetes no se ha reportado, de acuerdo al estudio AGIS, como factor negativo para el manejo del glaucoma, sin que entremos en discusión del verdadero papel que puede jugar este procedimiento en el manejo de esta enfermedad (46).

Se sabe, sin embargo, que la trabeculoplastia con láser de argón previa a la trabeculectomía favorece el encapsulamiento de las vesículas de filtración (47) y que la combinación de trabeculectomía-trabeculoplastia-trabeculectomía es un factor de riesgo en la diabetes (48).

La trabeculectomía sigue siendo, hasta la fecha, la cirugía más realizada para el tratamiento quirúrgico del glaucoma. La importancia de la diabetes como factor de riesgo ha sido negada por investigadores ingleses del Hospital Universitario de Nottingham, a excepción de lo mencionado respecto al encapsulamiento de las vesículas (49).

En otro estudio del mismo grupo, realizado con 41 pacientes diabéticos sin glaucoma neovascular, comparados con otros tantos no diabéticos que fueron intervenidos de trabeculectomía, semejantes en todos los otros parámetros, se encontró que la diabetes cursa con presiones mayores en el postoperatorio tardío, aunque las complicaciones transoperatorias e inmediatas hayan sido similares. Sin embargo, si existía retinopatía, el resultado era menos bueno (50).

Por otro lado, el grupo del Moorefiels Eye de Londres reporta un mayor número de endoftalmitis en pacientes con diabetes, sometidos a trabeculectomía, comparados con no diabéticos, con una diferencia de $p = 0.04$ y con mayor frecuencia cuando se utilizaron antimetabolitos, con una $p = 0.001$ (51).

Una de las referencias más citada que se encuentra en la literatura es la referente al grupo de mil cuatrocientos cin-

cuenta pacientes de trabeculectomía, seguidos por seis y medio años. Brunce y colaboradores, del Royal College of Ophthalmologists, reportaron en este año que la diabetes era un factor de riesgo, $p = 0.015$ y en un menor grado la sutura de tracción del recto superior, anestesia subconjuntival y cirujano no especialista (52).

Entre las numerosas medidas que se han recomendado, la mayor parte de ellas de la experiencia anecdótica, vale la pena resaltar el estudio de Fuller y Molteno, de Nueva Zelanda, publicado en el British Journal en 2002, en que proponen el uso postoperatorio de prednisona oral, antiinflamatorios no esteroideos y colchicina por seis semanas después de la cirugía, lo que aumenta la posibilidad de éxito a largo plazo, sin que se reporte mayor número de endoftalmitis o hipotensiones severas (53).

Para terminar con este tema citaré que cuando se realiza trabeculectomía, extracción intracapsular del cristalino o facoemulsificación y la inserción de lente intraocular, diversos grupos, entre ellos el de Pollack y colaboradores, no han encontrado diferencia en el resultado entre los diabéticos sin neovascularización del iris y los no diabéticos (54).

Podemos concluir que la diabetes puede disminuir el número de éxitos de la trabeculectomía, ya sea por la medicación que toma el paciente, por la enfermedad misma, o por el momento en que se operan los pacientes con glaucoma.

Otro tipo de procedimientos, no muy empleados por buen número de oftalmólogos por el bajo número de éxitos a largo plazo, pero en boga en países como Inglaterra, Australia y Nueva Zelanda, es la trabeculoplastia con láser de argón, en la que se ha reportado menor índice de éxitos en los pacientes con glaucoma, de acuerdo con datos reportados por el AGIS, en 789 ojos (55).

REFERENCIAS

1. Avisar R, Bahar I, Weinberger DH. Causes of blindness in the year 2000 in Israel 2003;142(2):94-6, 160.
2. Rohrschneider K, Greim S. Epidemiology of blindness in Baden, Germany. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2004; 221(2):116-21.
3. Armaly MF, Baloglu PJ. Diabetes mellitus and the eye. 11. Intraocular pressure and aqueous outflow facility. *Arch Ophthalmol* 1967; 77(4):493-502.
4. Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61(4):662-72.
5. Pang CP, Baum L, Lam DS. Hunting for disease genes in multifunctional diseases. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38(9):819-25.
6. Bruttini M y cols. Mutations in the myocilin gene in families with primary open-angle glaucoma and juvenile open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(7):1034-8.
7. Silander K y cols. A Large Set of Finnish Affected Sibling Pair Families With Type 2 Diabetes Suggests Susceptibility Loci on Chromosomes 6, 11, and 14. *Diabetes* 2004; 53(3):821-829.
8. Mori Y y cols. Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 11p. *Diabetes* 2002; 51(4):1247-55.
9. The Finland-United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. I. An autosomal genome scan for genes that predispose to type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5):1174-85.
10. Hamaguchi K y cols. The PC-1 Q121 allele is exceptionally prevalent in the Dominican Republic and is associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1359-64.
11. Cockburn BN y cols. Insulin promoter factor-1 mutations and diabetes in Trinidad: identification of a novel diabetes-associated mutation (E224K) in an Indo-Trinidadian family. *Metab* 2004; 89(3):971-8.
12. Stone EM y cols. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 1993; 4(1):47-50.
13. Fossarello M y cols. Genetic mapping of autosomal dominant primary open-angle glaucoma (POAG) in Sardinia. *Int Ophthalmol* 1996-97; 20(1-3):1-5.
14. Ochiai Y, Ochiai H. Higher concentration of transforming growth factor-beta in aqueous humor of glaucomatous eyes and diabetic eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(3):249-53.
15. Sato T, Roy S. Effect of high glucose on fibronectin expression and cell proliferation in trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(1):170-5.
16. Kanamori A y cols. Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Curr Eye Res* 2004; 28(1):47-54.
17. The Finland-United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. I. An autosomal genome scan for genes that predispose to type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2000; 67(5):1174-85.
18. Kerrigan LA y cols. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(8):1031-5.
19. Koss MC. Functional role of nitric oxide in regulation of ocular blood flow. *Eur J Pharmacol* 1999; 374(2):161-74.
20. Downiw NM, Heath RW. Métodos estadísticos aplicados. 5^a ed. Harla, México, 1986. 95-114.
21. Clark CV, Mapstone R. The prevalence of diabetes mellitus in the family history of patients with primary glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1986; 62(2):161-3.
22. Elisaf M, Kitsos G, Bairaktari E, Kalaitzidis R, Kalogeropoulos C, Psilas K. Metabolic abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(2):129-32.
23. Klein BE, Klein R, Jensen SC. The Beaver Dam Eye Study. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. *Ophthalmology* 1994; 101(7):1173-7.
24. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996; 103(8):1271-5.
25. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology* 2002; 109(9):1612-21.
26. Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(9):1303-10.
27. Zeiter JH, Shin DH. Diabetes in primary open-angle glaucoma patients with inferior visual field defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232(4):205-10.
28. Mitchel P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104(4):712-8.

29. Uhm KB, Shin DH. Glaucoma risk factors in primary open-angle glaucoma patients compared to ocular hypertensives and control subjects. *Korean J Ophthalmol* 1992; 6(2):91-9.
30. Wang N, Peng Z, Fan B, Liu Y, Dong X, Liang X, Luan J. Case control study on the risk factors of primary open angle glaucoma in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2002; 23(4):293-6.
31. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Javitt JC, Sommer A. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995; 102(1):48-53.
32. Clark CV. Diabetes mellitus in primary glaucomas. *Ann Acad Med Singapore* 1989;18(2):190-4.
33. Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Heitmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology* 2001; 108(6):1015-22.
34. Jonas JB, Grundler AE. Prevalence of diabetes mellitus and arterial hypertension in primary and secondary open-angle glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236(3):202-6.
35. Konareva-Kostianeva M. Family history and some other factors in primary open angle glaucoma. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40(4):78-81.
36. Ellis JD, Evans JM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM, Morris AD. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. Br J Ophthalmol* 2000; 84(11):1218-24.
37. Clark CV, Mapstone R. Progression of impaired glucose tolerance to diabetes mellitus in patients with primary glaucoma and ocular hypertension. *Diabet Med* 1986; 3(3):226-9.
38. Zghal I, Jeddi A, Hadj Alouane WB, Malouche N, Ayed S, Gaigi S. Primary open- angle glaucoma and diabetes. *Tunis Med* 2000; 78(8-9):518-21.
39. Dannheim R, Westenberger W. Reasons for postoperative deterioration of visual fields in cases of advanced primary open-angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1981; 178(1):65-7.
40. Seddon JM y col. Case Control Study of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 891-4.
41. Mirza GE, Karakucuk S, Temel E. Comparison of the effects of 0.5% timolol maleate, 2% carteolol hydrochloride, and 0.3% metipranolol on intraocular pressure and perimetry findings and evaluation of their ocular and systemic effects. *J Glaucoma* 2000; 9(1):45-50.
42. Yamamoto T, Kitazawa Y, Noma A, Maeda S, Kato A, Ando Y, Ido T y col. The effects of the beta-adrenergic-blocking agents, timolol and carteolol, on plasma lipids and lipoproteins in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 1996; 5(4):252-7.
43. van Beek LM, Mulder M, van Haeringen NJ, Kijlstra A. Topical ophthalmic beta blockers may cause release of histamine through cytotoxic effects on inflammatory cells. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(9):1004-7.
44. Inoue K, Okugawa K, Kato S, Inoue Y, Oshika T, Amano S. Ocular factors relevant to keratoepitheliopathy in glaucoma patients with and without diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47(3):287-90.
45. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Optic disc hemorrhages and generalized vascular disease. *J Glaucoma* 2002; 11(3):226-30.
46. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(4):481-98.
47. Schwartz AL, Van Veldhuisen PC, Gaasterland DE, Ederer F, Sullivan EK, Cyrlin MN. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(1):8-19.
48. AGIS Investigators. 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* 2002t; 134(4):499-512.
49. Sung VC, Butler TK, Vernon SA. Non-enhanced trabeculectomy by non-glaucoma specialists: are results related to risk factors for failure? *Eye* 2001; 15(Pt 1):45-51.
50. Hugkulstone CE, Smith LF, Vernon SA. Trabeculectomy in diabetic patients with glaucoma. *Eye* 1993; 7(Pt 4):502-6.
51. Lehmann OJ, Bunce C, Matheson MM, Maurino V, Khaw PT, Wormald R. Risk factors for development of post-trabeculectomy endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(12):1349-53.
52. Edmunds B, Bunce CV, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. Factors associated with success in first-time trabeculectomy for patients at low risk of failure with chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004; 111(1):97-103.
53. Fuller JR, Bevin TH, Molteno AC, Vote BJ, Herbison P. Anti-inflammatory fibrosis suppression in threatened trabeculectomy bleb failure produces good long term control of intraocular pressure without risk of sight threatening complications. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(12):1352-4.
54. Pollak A, Katz H, Oliver M, Zalish M. The course after cataract extraction, intraocular lens implantation, and trabeculectomy for patients with diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27(7):595-9.
55. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(4):481-98.