

Glaucoma: corrientes en estudio sobre su etiología

Juan Carlos Serna-Ojeda, Elsa María Flores-Reyes y Curt Hartleben-Matkin*

Departamento de Glaucoma, Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana», México, D.F.

Resumen

Antecedentes: Existen diferentes etiologías relacionadas con el glaucoma, con la participación de distintos sistemas en el origen y desarrollo de la enfermedad. **Métodos:** Se realiza una revisión de la literatura. **Resultados:** La información es dividida en cinco temas principales: enfermedad sistémica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad genética, enfermedad inmunológica y envejecimiento de la malla trabecular. Se mencionan importantes hallazgos, antiguos y recientes, de cada nivel que permiten establecer una relación con el glaucoma, así como enumerar algunas de las vías de investigación actuales. **Conclusión:** El glaucoma es una enfermedad multifactorial que presenta una interacción compleja de eventos a distintos niveles del organismo. El estudio de su etiología debe orientar hacia la búsqueda de nuevas terapias.

PALABRAS CLAVE: Glaucoma. Enfermedad vascular. Enfermedad neurodegenerativa. Sistema inmune. Enfermedad genética. Malla trabecular.

Abstract

Background: There are different etiologies related to glaucoma, with the involvement of different systems in the origin and development of the disease. **Methods:** We performed a literature review. **Results:** The data is divided, with an emphasis on five main topics: systemic disease, neurodegenerative disease, genetic disease, immunological disease, and aging of the trabecular meshwork. Older and recent important findings of each subject are reported to establish a relationship with glaucoma, and mention is made of some of the current research lines. **Conclusion:** Glaucoma is a multifactorial disease with complex interaction of events at various levels of the organism. Study of the etiology should guide the search for new therapies. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 3:317-23)

Corresponding author: Curt Hartleben Matkin, chm2032@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Glaucoma. Vascular disorder. Neurodegenerative disease. Immune system. Genetic disease. Trabecular meshwork.

Introducción

El entendimiento del glaucoma como una enfermedad multifactorial ha significado una de las mayores revoluciones científicas recientes en el campo de la oftalmología. La neuropatía óptica glaucomatosa se define como aquella que involucra daño estructural al nervio óptico y disfunción visual asociada¹. El glaucoma

sigue siendo la segunda causa de ceguera a nivel mundial y su prevalencia continúa en aumento en distintas poblaciones²⁻⁶. Históricamente la presión intraocular ha sido el factor de riesgo más conocido e íntimamente relacionado con la presencia de glaucoma, pero existen otros factores cuyo camino común lleva a la enfermedad. En este artículo se revisan diferentes aspectos etiológicos que se encuentran en constante estudio, prestando especial atención a algunas de las áreas con mayor avance científico. Va más allá del alcance de este documento el aspecto de la presión intraocular, que es el punto más estudiado sobre la génesis del glaucoma.

Correspondencia:

*Curt Hartleben-Matkin
Instituto de Oftalmología «Conde de Valenciana»
Chimalpopoca, 14
C.P. 06800, México, D.F.
E-mail: chm2032@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 19-07-2014

Fecha de aceptación: 18-08-2014

El glaucoma dentro de la enfermedad sistémica

La evidencia científica actual ha logrado demostrar que existe una importante asociación entre las condiciones sistémicas y los hallazgos a nivel ocular en pacientes con neuropatía óptica glaucomatosa. Esta correlación, presente con mayor fuerza que en pacientes control, orienta a considerar estas enfermedades en conjunto⁷; como acuñaron Pache y Flammer, se trata de «un ojo enfermo en un cuerpo enfermo».

A nivel cardiovascular, se ha podido relacionar la presión arterial sistémica con la prevalencia del glaucoma. Se ha encontrado que existe un riesgo aumentado de hipertensión sistémica en los pacientes con glaucoma que presentan una presión intraocular elevada⁸. Existe un riesgo relativo de 5.8 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2.2-15) en pacientes con hipertensión sistólica sin tratamiento en relación con el glaucoma primario de ángulo abierto⁹. Este hallazgo no se ha encontrado en los pacientes con glaucoma de tensión normal; por el contrario, en estos casos más bien se relaciona el riesgo de progresión del glaucoma con la baja presión arterial. En pacientes con hipotensión sistémica diurna y presión diastólica más baja durante la noche, se ha demostrado mayor progresión del daño estructural y funcional del nervio óptico, así como mayor progresión a ceguera, lo cual sugiere que existe una regulación alterada del flujo sanguíneo retrobulbar con el cambio de la posición erguida al decúbito, y esto, a su vez, altera la homeostasia circulatoria de la cabeza del nervio óptico⁷. De acuerdo con la monitorización ambulatoria de 24 h de la presión arterial de pacientes con glaucoma, los pacientes que tienen progresión de los campos visuales muestran una menor presión arterial nocturna, tanto sistólica como diastólica y media^{10,11}. Se debe controlar el nivel de la tensión arterial diastólica nocturna de los pacientes con tratamiento antihipertensivo sistémico, que puede ocasionar una baja presión de perfusión; debe entonces existir una comunicación adecuada entre el médico tratante y el cardiólogo.

El síndrome de disfunción vascular se refiere a una entidad caracterizada por un flujo vascular que no logra adaptarse a las necesidades tisulares. Comprende la presencia de espasmo arterial, así como la inadecuada vasoconstricción y vasodilatación de arteriolas, vénulas y capilares, que se acompaña generalmente de disfunción endotelial, lo que condiciona alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo sistémico y ocular¹². Se caracteriza por una predisposición a reaccionar de forma distinta a ciertos estímulos como el frío, el estrés

Tabla 1. Regulación de la circulación ocular a diferentes niveles

Nivel retiniano	Participan las células endoteliales y las gliales
Nivel coroideo	Participan el sistema nervioso autónomo y las hormonas circulantes
Nivel de la cabeza del nervio óptico	Participan las células endoteliales y las hormonas circulantes

emocional o físico; algunos órganos son más propensos a lesionarse por este mecanismo, como por ejemplo el ojo, en donde predispone a enfermedades como oclusión de la vena central de la retina, coriorretinopatía serosa central y glaucoma de tensión normal^{13,14}. Se ha encontrado mayor prevalencia de vasoespasmo (63 vs 25-49%; $p = 0.01$) en pacientes con excavación glaucomatosa de tipo isquemia focal que en pacientes con glaucoma de ángulo abierto¹⁵.

Las peculiaridades de la circulación ocular permiten garantizar su adecuado funcionamiento con una autorregulación óptima del flujo sanguíneo. Las funciones de este flujo son, entre otras, controlar los cambios en la presión de perfusión (autorregulación), mantener constante la temperatura del polo posterior (termorregulación) y la adaptación a las funciones neurales (acoplamiento neurovascular). La circulación ocular es regulada a diferentes niveles (Tabla 1). A nivel coroideo, existen capilares fenestrados que permiten una alta difusión de partículas; no así a nivel retiniano, en donde la barrera hematorretiniana realiza un control más estrecho¹⁶. La cabeza del nervio óptico, a pesar de formar parte del sistema nervioso central, presenta mayor susceptibilidad a las hormonas y sustancias vasoactivas por no contar con una barrera hematoencefálica a todos los niveles del lecho vascular¹⁷. En el glaucoma también existe de base una disfunción endotelial ocasionada por la alteración vascular, en la cual la respuesta inadecuada altera el equilibrio entre el óxido nítrico como agente vasodilatador y antiagregante plaquetario y las endotelinas como agentes vasoconstrictores, desencadenando además la expresión de agentes con un efecto neurotóxico local. El estudio de Emre, et al. aporta evidencia a favor de esto, pues se encontraron mayores niveles de endotelina ET-1 en pacientes con glaucoma que presentaban progresión campimétrica que en aquellos sin evidencia de la misma (< 0.0007)¹⁸.

En pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha encontrado una relación muy clara, sobre

todo en el caso de pacientes de glaucoma de tensión normal. Se cree que el daño glaucomatoso sería el resultado de la perfusión alterada del nervio óptico secundaria a periodos prolongados y repetidos de apneas o, de manera alternativa, por la inducción de hipertensión arterial o arterioesclerosis por este síndrome. Se ha encontrado que hasta el 7.2% de pacientes con apnea obstructiva del sueño pueden tener glaucoma primario de ángulo abierto y el 2.8%, glaucoma de tensión normal¹⁹. De igual forma, un estudio de casos y controles encontró mayor prevalencia de alteraciones del sueño, como ronquido (47.6%; $p = 0.04$) y somnolencia excesiva diurna (27.3%; $p = 0.01$), en pacientes con glaucoma que en el grupo control²⁰. Lin, et al., en un estudio de seguimiento de cohortes, demostraron mayor riesgo a los cinco años (cociente de riesgos de 1.67; IC 95%: 1.30-2.17) de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con apnea obstructiva del sueño; la hipoxemia severa crónica ocasiona mayor pérdida de células ganglionares²¹.

Por último, un factor importante a considerar es la influencia psicológica en pacientes cuya presión intraocular aumenta, como se ha demostrado, por situaciones de estrés; los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto pueden presentar inestabilidad emocional sin un patrón de personalidad específico²².

El glaucoma como enfermedad neurodegenerativa

El daño glaucomatoso no ocurre únicamente en la cabeza del nervio óptico; existe evidencia de que se extiende de las células ganglionares de la retina al cuerpo geniculado lateral y la corteza visual en los hemisferios cerebrales²³. La disminución de la actividad mitocondrial en estas estructuras sugiere que el glaucoma debe considerarse como una enfermedad neurodegenerativa que involucra la totalidad del sistema visual²⁴.

El glaucoma comparte su fisiopatología con otras enfermedades neurológicas. Tanto si el daño inicial ocurre por un mecanismo de hipoxia-isquemia como por la enfermedad degenerativa, los cambios en el medio extracelular incluyen: alteración en la concentración de iones, aumento de radicales libres, liberación de neurotransmisores, depleción de factores de crecimiento y activación del sistema inmunológico, lo que desencadena finalmente la cadena apoptótica de células ganglionares²⁵. Evidencia reciente sugiere una relación entre el glaucoma y la enfermedad de Alzheimer, enfermedades que tienen en común el rol que desempeña la regulación de la muerte neuronal, con el hallazgo

de defectos del campo visual y/o disco óptico excavado compatible con glaucoma en el 25.9% de pacientes con Alzheimer²⁶.

La apoptosis de las células ganglionares de la retina está bien demostrada en ojos humanos con glaucoma. Esta muerte celular se da por una posible obstrucción anterógrada y retrógrada del transporte axonal en la cabeza del nervio óptico a nivel de los axones de las células ganglionares de la retina. Se ha sugerido que la obstrucción del transporte a nivel de las vesículas transmisoras bloquea también la llegada de las moléculas del cuerpo celular que se requieren para la salud de las células ganglionares²⁷.

Investigaciones *in vitro* han observado que las neurotrofinas reducen la muerte natural de las células ganglionares en ratones neonatales y que además tienen un efecto neuroprotector, retrasando la muerte celular al menos tres días²⁸. Además, la señalización de factores endógenos que vienen desde niveles encefálicos superiores como el colículo superior y el cuerpo geniculado lateral puede ser interrumpida en el glaucoma, afectando a la supervivencia neuronal²⁹.

Se ha comprobado que existe una mayor pérdida de células ganglionares de algunas áreas del ojo y que se relaciona con la estructura regional del tejido conectivo que genera el soporte de la cabeza del nervio óptico. Estudios en ratones han demostrado una pérdida de oligodendrocitos que ocurre después de la degeneración axonal de las células ganglionares, así como una activación de la microglia en casos de daño avanzado. En cambio, se ha observado un aumento en la respuesta de activación de astrocitos de forma temprana, lo que podría sugerir que tienen un rol importante en la regulación de la degeneración axonal temprana³⁰. También llama la atención que las células ganglionares de la retina que son más largas sean las más susceptibles al daño por glaucoma³¹. Por todo ello, el entendimiento de la fisiopatología de la susceptibilidad del daño axonal y de las anomalías en el tejido conectivo podría permitir la formulación de nuevas terapias para el tratamiento del glaucoma con el fin de evitar la muerte de las células ganglionares.

El glaucoma como enfermedad genética

La historia familiar positiva para glaucoma es un factor de riesgo importante claramente identificado. La neuropatía óptica glaucomatosa puede ser heredada como una enfermedad de tipo mendeliana con un solo gen, causada por un único defecto genético, o como una compleja serie de interacciones entre múltiples genes³².

Tabla 2. Algunos genes implicados en el desarrollo de glaucoma

MYOC (GLC1A), proteína miocilina	Causa la elevación de la presión intraocular, responsable del 4% de los casos de glaucoma primario de ángulo abierto
OPTN (GLC1E), proteína optineurina	Se ha identificado en familias con glaucoma de tensión normal
WDR36 (GLC1G)	Aunque no se considera de manera directa causa de glaucoma, es un factor relacionado con la severidad en pacientes ya afectados ³⁵
LOXL1	Es el gen mayormente estudiado del glaucoma secundario, involucrado en la patogénesis del glaucoma por síndrome de pseudoexfoliación
LTBP2	Puede contribuir a la etiología del glaucoma primario de ángulo abierto y el síndrome de pseudoexfoliación

LOXL1: lisil-oxidasa de tipo 1; LTBP2: proteína 2 de unión al factor de crecimiento transformante β latente.

Realizando un enfoque especial en el glaucoma primario de ángulo abierto, se ha documentado que la prevalencia de esta enfermedad en los parientes de primer grado de pacientes afectados puede elevarse hasta 7-10 veces más que en la población general³³.

Se sabe que algunos genes, ya sea de manera independiente o en combinación, llegan a ocasionar glaucoma primario de ángulo abierto. Se ha logrado identificar 14 sitios específicos de genes relacionados con el glaucoma, identificados con las iniciales GLC1A-N³⁴. Algunos de estos genes se mencionan, con sus respectivas proteínas e implicaciones, en la tabla 2.

En casos de glaucoma de tensión normal, la mayor expresión del ARN mensajero codificante para la proteína p53, considerada actualmente un factor clave en la promoción de la apoptosis celular, apoya la participación de factores genéticos en la fisiopatología de esta enfermedad.

La importancia de la identificación de los genes causales de glaucoma es que se trata de un paso inicial en el entendimiento de la enfermedad, ya que al identificar los genes se puede investigar la función biológica de las proteínas que codifican. Aunque el tratamiento actual del glaucoma no está enfocado hacia la terapia genética, la identificación de las proteínas disfuncionales que participan en el desarrollo de la enfermedad

Tabla 3. Participación del sistema inmunológico en pacientes con glaucoma⁷

Incidencia aumentada de enfermedades autoinmunes
Elevación de las concentraciones de anticuerpos antinucleares
Repertorio distinto de diferentes autoanticuerpos complejos
Anticuerpos antirodopsina
Niveles elevados de receptores de interleucina 2 en los linfocitos T con expresión aumentada del receptor CD8
Mayor expresión de la matriz MMP-9
Autoanticuerpos contra glucosaminoglicanos de la cabeza del nervio óptico

podría ser objeto de terapias futuras. Hoy en día la terapia génica se está aplicando en el tratamiento de otras enfermedades genéticas. La actina del citoesqueleto y de la matriz extracelular de la malla trabecular es un blanco excelente para esta terapia, puesto que regula el flujo del humor acuoso y controla la presión intraocular; también se han realizado experimentos con la inactivación del gen de la miocilina³⁶.

Los sistemas de aplicación de la terapia genética mediante vectores virales y no virales han sido dirigidos contra tejidos específicos involucrados en la patogénesis del glaucoma, como la malla trabecular, el cuerpo ciliar, el epitelio ciliar, las células de Müller y las ganglionares. Estudios en animales han demostrado efectividad a largo plazo en la expresión genética en la malla trabecular luego de la introducción de vectores virales de forma intracameral con efecto limitado en los tejidos oculares circundantes, lo que resulta alentador para lograr la modulación genética de la enfermedad³⁶.

El glaucoma como enfermedad inmunológica

Con la perspectiva de que el glaucoma es una enfermedad en la que existe daño en el nervio óptico y se genera una respuesta inflamatoria secundaria, se postula que en algunos pacientes existe un mecanismo autoinmune que puede ser responsable del daño, ya sea de forma directa o mediante una respuesta de mimetismo molecular en respuesta a un agente sensibilizador.

Se han encontrado datos en pacientes con glaucoma que soportan la teoría de la participación del sistema inmunológico en la génesis de la enfermedad (Tabla 3). El estudio de Cartwright, et al. realizado en 1992 demostró

una prevalencia de enfermedades autoinmunitarias del 30% en pacientes con glaucoma de tensión normal frente al 8% de aquellos con hipertensión ocular³⁷.

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) también ha sido propuesto como agente mediador en la muerte de las células ganglionares, ya que se ha visto que es regulado a la alta en la retina y el nervio óptico con glaucoma. Además, se sugiere que su producción por parte de las células gliales se incrementa al exponerlas a un aumento de la presión hidrostática o isquemia en cultivos celulares. Sin embargo, también se ha sugerido que el TNF- α más bien tiene una función neuroprotectora, ya que su inyección intravítrea en un ojo con sección del nervio óptico favorece la supervivencia de las células ganglionares. El papel del TNF- α está aún por definirse, aunque es indudable su participación en la regulación de la viabilidad de las células ganglionares²⁴. Así mismo, la mayor secreción de TNF- α induce mayor secreción de metaloproteinasas (MMP)³⁸.

Schwartz sugiere que las células T ejercen una respuesta inmune local que funciona como mediadora de los procesos destructivos y que, además, se necesita la especificidad antigénica para regular la activación local³⁹. Las células T activadas aumentan y regulan la respuesta inmune celular local que se necesita para eliminar del lugar lesionado los restos celulares y otros materiales potencialmente destructivos. Para lograr que los linfocitos T conserven su función protectora a nivel de la cabeza del nervio óptico, deben ser activados y ser fuente de citocinas y factores de crecimiento.

Los trabajos se basan en los estudios realizados con el copolímero 1 (Cop-1), un antígeno sintético que reacciona con un amplio espectro de células T autoinmunes, activándolas para la autorreparación. Por lo tanto, lo que se busca es activar los mecanismos autorreparadores del organismo y las defensas fisiológicas. El objetivo final es crear un mecanismo que proteja a las células ganglionares de una muerte inducida por la presión intraocular elevada. El Cop-1, originalmente sintetizado para imitar las proteínas básicas de la mielina, fue usado como tratamiento de la esclerosis múltiple. Se ha descubierto que puede activar un amplio rango de reacciones afines a las células T, por lo que puede funcionar dentro de la neuroprotección⁴⁰. En modelos de ratas se ha aumentado la presión intraocular y se ha observado que la habilidad para resistir cambios inducidos por la presión puede ser dependiente de respuestas inmunes y que en ausencia de células T maduras el daño al nervio óptico es mayor⁴¹.

El uso de Cop-1 como vacuna en ratas y ratones para protección ante el daño al nervio óptico es ya una

realidad; se ha comprobado su efecto neuroprotector en el modelo de toxicidad con glutamato y se ha probado que en modelos con presión intraocular alta el uso de esta vacuna disminuye significativamente el daño inducido^{42,43}.

El acetato de glatiramer, un oligopéptido sintético, es una sustancia que se utiliza bajo los mismos preceptos para el tratamiento de la esclerosis múltiple. La autoinmunidad protectora podría contribuir a mejorar el estado de las neuronas cuando hay daño tanto en el sistema nervioso central como en el nervio óptico⁴⁴.

El glaucoma como enfermedad relacionada con el envejecimiento trabecular

El funcionamiento inadecuado de la malla trabecular y el canal de Schlemm se ha visto tradicionalmente involucrado en la fisiopatología del glaucoma. El envejecimiento es un fenómeno progresivo de acumulación de sustancias y cambios deletéreos que finalmente conllevan una declinación gradual de la función celular fisiológica. Esta teoría del envejecimiento por el acúmulo de sustancias tóxicas que no se logra eliminar tiene mayor validez en las células con alto índice de supervivencia por mitosis y alta diferenciación terminal, como las células de la malla trabecular. El acúmulo de material de desecho en células altamente diferenciadas como las neuronas, el epitelio pigmentado de la retina, los miocitos cardíacos y otras puede asociarse a enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer, la de Parkinson, la degeneración macular relacionada con la edad, las cardiomiopatías y la aterosclerosis.

El envejecimiento celular tiene efectos acumulados dañinos que contribuyen al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad⁴⁵. Las células del envejecimiento pueden alterar el microambiente a nivel del tejido local mediante la sobreexpresión de distintas citocinas proinflamatorias y por la producción de especies reactivas de oxígeno. La producción aumentada de estos factores puede aumentar la apoptosis en las células no envejecidas adyacentes y contribuir de esta manera a la disminución en el número absoluto de células. La acumulación de estos productos de degradación en la malla trabecular puede potencialmente aumentar la resistencia al flujo de humor acuoso y contribuir a la progresión constante del glaucoma⁴⁶. Se ha demostrado que el daño oxidativo al ADN de las células de la malla trabecular es significativamente mayor en pacientes con glaucoma que en individuos sanos de la misma edad⁴⁷.

El ácido hialurónico es uno de los mayores componentes de la matriz extracelular de la malla trabecular

y se cree que contribuye en gran medida a brindarle sus prioridades de filtración selectiva. La concentración de ácido hialurónico estaría en íntima relación con la expresión de ciertas MMP, como MMP-2 y MMP-9, las cuales participan en la adecuada degradación de la matriz extracelular para permitir el flujo adecuado a través de ella⁴⁸.

Para sustentar la teoría del envejecimiento trabecular podemos mencionar trabajos como el de Baleriola, et al., quienes pudieron identificar una mayor cantidad de células en apoptosis acumuladas en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto⁴⁹. También se ha logrado identificar distintas vías de señalización en la malla trabecular relacionadas con el envejecimiento celular⁵⁰. Por ello, debe considerarse que también el procedimiento del envejecimiento por sí mismo contribuye a la génesis del glaucoma.

Conclusión

Los avances en la comprensión de la etiopatogenia del glaucoma permiten reconocerlo sin duda 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 presión intraocular 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.

Bibliografía

- Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238-42.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
- Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *J Glaucoma*. 2004;13(5):371-6.
- Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1277-82.
- Buhrmann RR, Quigley HA, Barron Y, West SK, Oliva MS, Mmbaga BB. Prevalence of glaucoma in a rural East African population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(1):40-8.
- Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):223-6.
- Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2006; 51(3):179-212.
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-93.
- Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, Childs-Shaw K, Epstein DL. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(8):1066-71.
- Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol*. 1999;43 Suppl 1:S10-6.
- Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology*. 1995;102(1):61-9.
- Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J*. 2013;4(1):14. [Internet] Disponible en: <http://www.epmajournal.com/content/4/1/14>.
- Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):954-9.
- Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Virdis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1270-8.
- Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(8):862-70.
- Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(5):704-12.
- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007;52 Suppl 2:S162-73.
- Emre M, Örgül S, Haufschild T, Shaw S, Flammer J. Increased plasma endothelin-1 level in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(1):60-3.
- Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1009-12.
- Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(6):638-41.
- Lin CC, Hu CC, Ho JD, Chiu HW, Lin HC. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1559-64.
- Erb C, Thiel HJ, Flammer J. The psychology of the glaucoma patient. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(2):65-70.
- Gupta N, Yücel YH. Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13 Suppl 3:S32-5.
- Wein FB, Levin LA. Current understanding of neuroprotection in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13(2):61-7.
- Ritch R. Neuroprotection: is it already applicable to glaucoma therapy? *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(2):78-84.
- Bayer AU, Ferrari F, Erb C. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2002;47(3):165-8.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II: the site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(4):635-49.
- McKinnon SJ. Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997;8(2):28-37.
- Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):764-74.
- Son JL, Soto I, Oglesby E, et al. Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia*. 2010;58(7):780-9.
- Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):39-57.
- Johnson AT, Drack AV, Kwitek AE, Cannon RL, Stone EM, Alward WL. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. *Ophthalmology*. 1993;100(4):524-9.
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):69-73.
- Stoilova D, Child A, Trifan OC, Crick RP, Coakes RL, Sarfarazi M. Localization of a locus (GLC1B) for adult-onset primary open angle glaucoma to the 2cen-q13 region. *Genomics*. 1996;36(1):142-50.
- Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, et al. Distribution of WDR36 DNA sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(6):2542-6.
- Demetriades AM. Gene therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(2):73-7.
- Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW. Immune-related disease and normal-tension glaucoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(4):500-2.
- Vohra R, Tsai JC, Kolko M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(4):311-20.
- Schwartz M. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma: development of a therapeutic neuroprotective vaccine: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1407-11.
- Kipnis J, Schwartz M. Dual action of glatiramer acetate (Cop-1) in the treatment of CNS autoimmune and neurodegenerative disorders. *Trends Mol Med*. 2002;8:319-23.
- Bakalash S, Kipnis J, Yoles E, Schwartz M. Resistance of retinal ganglion cells to an increase in intraocular pressure is immune-dependent. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2648-53.
- Kipnis J, Yoles E, Porat Z, et al. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;20;97(13):7446-51.
- Schori H, Kipnis J, Yoles E, et al. Vaccination for protection of retinal ganglion cells against death from glutamate cytotoxicity and ocular hypertension: implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:3398-403.

44. Schwartz M. Modulating the immune system: a vaccine for glaucoma? *Can J Ophthalmol.* 2007;42(3):439-41.
45. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell.* 2005;120:513-22.
46. Liton PB, Challa P, Stinnett S, Luna C, Epstein DL, Gonzalez P. Cellular senescence in the glaucomatous outflow pathway. *Exp Gerontol.* 2005;40(8-9):745-8.
47. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Orgül S, Flammer J. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(5):479-505.
48. Guo MS, Wu YY, Liang ZB. Hyaluronic acid increases MMP-2 and MMP-9 expressions in cultured trabecular meshwork cells from patients with primary open-angle glaucoma. *Mol Vis.* 2012;18:1175-81.
49. Baleriola J, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, Fernández-Cruz A, de la Rosa EJ, Fernández-Durango R. Apoptosis in the trabecular meshwork of glaucomatous patients. *Mol Vis.* 2008;14:1513-6.
50. Yu AL, Birke K, Moriniere J, Welge-Lüssen U. TGF- β 2 induces senescence-associated changes in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5718-23.