



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



## Editorial

# Tratamiento de los fenómenos no dependientes de la presión intraocular en el síndrome de pseudoexfoliación

## Treatment of intraocular pressure independent phenomena in pseudoexfoliation syndrome

Sergio Pinar-Sueiro<sup>a,b,\*</sup> y Nerea Martínez-Alday<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Departamento de Biología Celular, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, Vizcaya, España

El síndrome de pseudoexfoliación se caracteriza por una acumulación sistémica de una sustancia fibrilar específica con una composición compleja de glucoproteínas/proteoglucanos, así como un alto contenido de componentes microfibrilares elásticos. Aunque su origen todavía no está definido con exactitud, se han aislado dos polimorfismos simples de nucleótidos en la región del gen de la lisil-oxidasa-like 1 en el cromosoma 15 que podrían estar implicados en el desarrollo del síndrome de pseudoexfoliación. Este gen está involucrado en la formación, estabilización y remodelado de las fibras elásticas. Entre las hipótesis postuladas sobre su origen se presenta una secreción excesiva de estas microfibrillas elásticas asociadas a un incremento del estrés oxidativo que adquieren una disposición característica a través de un proceso enzimático de *cross-linking*, con su consecuente acumulación e interrupción de la salida de humor acuoso a través de la malla trabecular. A este depósito hemos de añadir el hallazgo de una concentración aumentada de radicales libres y de la 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$  en el humor acuoso de estos pacientes, reforzando el carácter inflamatorio y la influencia del estrés oxidativo en la patogénesis de este síndrome<sup>1</sup>. Estas características determinan un comportamiento especialmente agresivo de esta que consideramos la principal causa de glaucoma crónico de ángulo abierto secundario. Así, suele presentarse con mayores picos de presión intraocular diurnos, mayor pérdida campimétrica y daño en el nervio óptico al diagnóstico, mayor tasa de progresión, así como una menor respuesta al tratamiento médico y una mayor necesidad de recurrir a tra-

tamientos quirúrgicos para su control. Para hacernos una idea de la severidad del cuadro, ¿qué otros glaucomas crónicos de ángulo abierto se asocian a defectos de transluminación peripupilares, dispersión pigmentaria, descensos en los recuentos endoteliales a modo de *guttata-like*, roturas de las fibras zonulares, e incluso una progresión más acelerada del desarrollo de catarata?

A nivel sistémico, el material de pseudoexfoliación se ha aislado en órganos diversos (corazón, hígado, riñones, pulmones y meninges). En localizaciones extraoculares, el material de pseudoexfoliación se localiza fundamentalmente en el tejido conectivo de los órganos, frecuentemente en la periferia de los vasos sanguíneos, derivado de los fibroblastos de tejido conectivo, musculatura lisa y estriada, y células musculares cardíacas, lo cual ha llevado a considerar este síndrome como una elastosis, que justificaría una posible asociación de este síndrome con los aneurismas de aorta abdominal<sup>2</sup>. Siguiendo con estos hallazgos, cada vez es más amplia la patología vascular que se asocia al síndrome de pseudoexfoliación. Así, se ha relacionado el síndrome de pseudoexfoliación con signos de isquemia ocular como son la presencia de neovasos iridianos, alteración en el flujo y oclusión de vena central de la retina, alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares, y disfunción asintomática de miocardio y de vasos de gran calibre<sup>3,4</sup>.

También se ha descrito una posible asociación con otros factores de riesgo cardiovascular, como son niveles mayores de homocisteína, niveles más bajos de vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y

\* Autor para correspondiente.

Correo electrónico: luengonosvemos@yahoo.es (S. Pinar-Sueiro).

folatos<sup>4</sup>. Corroborando estas hipótesis, un estudio realizado en nuestro servicio consiguió demostrar una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con pseudoexfoliación, incrementándose dicha prevalencia de acuerdo a los mayores niveles de pseudoexfoliación, medidos siguiendo una categorización diseñada con tal objetivo de acuerdo con los signos presentes a nivel oftalmológico.

El origen de este riesgo incrementado de cardiopatía isquémica en pacientes con síndrome de pseudoexfoliación es debido a la disfunción endotelial que produce la acumulación de material de pseudoexfoliación en la adventicia y el tejido conectivo subendotelial de las paredes de los vasos. El mecanismo fisiopatogénico de esta disfunción endotelial podría estar relacionado con un aumento de la fibrosis y elastosis de la túnica media, así como a una alteración de los mecanismos de autorregulación mediados por el óxido nítrico (ON) incrementándose el estrés oxidativo<sup>4,5</sup>. Este aumento del estrés oxidativo parece relacionarse con una disminución de los niveles de vitaminas liposolubles tipo B (ácido fólico, Vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>), fundamentales en la mediación con factores vasodilatadores como la óxido nítrico sintasa, mantenimiento de los niveles de homocisteína, y con un claro carácter antitrombótico y antioxidante. Como consecuencia de esta alteración en el metabolismo y correcto funcionamiento endotelial, los niveles de homocisteína se incrementan, generando un incremento del estrés oxidativo y de la agregación plaquetaria.

Por otra parte, los niveles de ácido fólico y piridoxina disminuidos parecen contribuir al daño sobre la malla trabecular de estos pacientes. Así, niveles bajos de ácido fólico se relacionan con una alteración en los genes de señalización celular del citoesqueleto y la matriz extracelular. La piridoxina también influye en el mantenimiento de la integridad de la matriz extracelular. Asimismo, la lisil oxidasa es inhibida por la homocisteína, con lo que el aumento de sus niveles podría

influir en la producción, depósito y degradación de las fibras elásticas de la malla trabecular<sup>1</sup>.

Consideramos que el cribado de hiperhomocisteinemia debería tenerse en cuenta en pacientes con pseudoexfoliación y especialmente en aquellos con afectación bilateral y alteraciones en la midriasis (atendiendo a los hallazgos obtenidos en nuestro estudio), ya que niveles de homocisteína elevados constituyen un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica, fenómeno probadamente más prevalente en aquellos pacientes con pseudoexfoliación.

Aunque serán necesarios mayores estudios para confirmar estas hipótesis, el tratamiento con complementos alimenticios con ácido fólico, cianocobalamina y piridoxina constituyen nuevas alternativas terapéuticas a considerar en futuros ensayos clínicos para valorar su efectividad en el pronóstico y evolución de pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angelilli A, Ritch R. Directed therapy for exfoliation syndrome. *Open Ophthalmol J.* 2009;3:70-4.
2. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. *Lancet.* 2001;357:359-60.
3. Tarkkanen A. Is exfoliation syndrome a sign of systemic vascular disease? *Acta Ophthalmol.* 2008;86:832-6.
4. Pinar-Sueiro S, Martínez-Alday N, Martínez-Indart L, Muruzábal Zaldívar N, López Aritza M, Rueda Gutiérrez M. Vascular associations of pseudoexfoliation syndrome. En: Schmitt L, König T, editores. *Advances in cardiovascular research.* Nueva York: Nova Science Publishers; 2010.
5. Atalar PT, Atalar E, Kilic H, Abbasoglu OE, Ozer N, Aksöyek S, et al. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J.* 2006;47:77-84.