

ARTÍCULO ORIGINAL

Glaucoma y antioxidantes: revisión sistemática



Andrea Giaquinta Aranda^{a,*}, Ana Fernández Araque^b, Rafael Curbelo Rodríguez^c
y Abel Rojo Aragües^d

^a Facultad de Enfermería, Servicio de Salud de Castilla y León, Soria, España

^b Departamento de Enfermería, Universidad de Valladolid, Soria, España

^c Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, Universidad de Valladolid, Madrid, España

^d Unidad de Oftalmología, Complejo Hospitalario de Soria, Servicio de Salud de Castilla y León, Soria, España

Recibido el 15 de enero de 2016; aceptado el 22 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Glaucoma;
Antioxidantes;
Ensayo clínico;
Ensayo clínico controlado;
Efectividad;
Acción farmacológica

KEYWORDS

Glaucoma;
Antioxidants;
Clinical trial;

Resumen El objetivo de este estudio fue revisar la literatura sobre la utilización de antioxidantes como neuroprotectores en el glaucoma, usando PubMed y actas de congresos mediante revisión a pares. En total, se recuperaron de 1,589 citas de los que, tras la lectura crítica, 6 fueron incluidos en la presente revisión.

Los resultados de los estudios mostraron la existencia de una relación entre la intervención con antioxidantes y la mejora de parámetros establecidos en cada uno de ellos de los pacientes con glaucoma. Se encontró gran heterogeneidad entre los distintos estudios en la administración de antioxidante, diferentes dosis y tipos de antioxidante, siendo los derivados de los polifenoles los más empleados. Sin embargo en todos los estudios se observó una mejoría en los parámetros de control y seguimiento del grupo experimental en comparación con el grupo placebo. Como conclusión, podemos mostrar que una estrategia terapéutica y protectora basada en neuroprotectores naturales (antioxidantes) tiene efectos beneficiosos directos o indirectos en la evolución del desarrollo del glaucoma. Parece razonable aconsejar a partir de estas evidencias de estudios en humanos la importancia y beneficio del consumo de antioxidantes a través de suplementos o dieta enriquecida en personas con glaucoma o con riesgo de padecerlo.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glaucoma and antioxidants: A systematic review

Abstract The aim of this study was to review the literature on the use of antioxidants as neuroprotective in glaucoma, using PubMed and conference proceedings by peer review. In total, they recovered dating from 1,589 that after critical reading, 6 were included in this review.

* Autora para correspondencia. Avenida de Aragón n.º 9, C.P. 42005, Soria, Castilla y León, España.

Correo electrónico: andreitagiaquinta@hotmail.com (A. Giaquinta Aranda).

Controlled clinical trial;
Effectiveness;
Pharmacological action

The results of the studies showed the existence of a relationship between the intervention with antioxidant and improved parameters set in each of glaucoma patients. Heterogeneity between studies in the administration of antioxidant, different doses and types of antioxidant found; derivatives being the most used polyphenols. But in all studies an improvement was observed in the control parameters and monitoring the experimental group compared to the placebo group. In conclusion, we suggest that a therapeutic and protective strategy based on natural neuroprotective (antioxidants), have direct or indirect beneficial effects on the evolution of the development of glaucoma. It seems reasonable to suggest from these human studies evidence the importance and benefits of consuming antioxidants through supplements or enriched in people with glaucoma or at risk of suffering from diet.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El glaucoma es un conjunto de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica característica que se observa estructuralmente en cambios en la cabeza del nervio y funcionalmente en alteraciones típicas de la campimetría¹.

Su etiología es multifactorial, pero el aumento de presión intraocular (PIO) o hipertensión ocular (HTO), sobre todo debido a un incremento de la resistencia del flujo de salida por la malla trabecular del canal Schlemm, desempeña un papel muy importante como factor de riesgo.

Generalmente, la severidad de la HTO acelera el curso normal de la enfermedad, llegando a la ceguera. No obstante, en ocasiones la PIO se mantiene en patrones «normales» y la neuropatía progresa, debido a factores extraoculares, como hipotensiones diastólicas nocturnas mantenidas².

Por otra parte, en la medición de la PIO, tenemos que señalar que es una variable sometida a un ritmo circadiano diario, y que en su medida puede haber artefactos, córneas delgadas infraestiman la PIO. La neuropatía óptica, independientemente de la PIO, consiste en una pérdida progresiva de axones en la cabeza del nervio óptico y aumento consiguiente de la excavación óptica.

Los glaucomas se pueden clasificar en primarios o secundarios. Los glaucomas primarios, por definición, no se asocian a enfermedades oculares o sistémicas conocidas que causen resistencias al drenaje del humor acuoso o cierre angular; los glaucomas secundarios se asocian a trastornos oculares o sistémicos³ que dificultan el drenaje del humor acuoso, en este caso suelen ser unilaterales o asimétricos.

Tradicionalmente, el glaucoma se ha clasificado como de ángulo abierto o ángulo cerrado y como primario o secundario. Por lo tanto tenemos un glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en el que no se identifica una causa anatómica que ocasione una obstrucción del drenaje y elevación de la HTO. Se cree debido a una alteración de la matriz extracelular y de las células trabeculares de la región yuxtacanalicular de la malla trabecular⁴.

Y un glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) en el que hay un contacto iridotrabecular que restringe la salida

del humor acuoso por su salida natural, produciendo por tanto una HTO. Generalmente, ocurre en globos oculares con segmentos anteriores más reducidos.

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo y Europa. Además es la causa más frecuente de ceguera irreversible. El GPAA es raro por debajo de los 50 años, pero su prevalencia aumenta con la edad, estimándose 3,36 millones de pacientes en EE. UU. en el 2020⁵. En el GPAA tenemos los siguientes factores de riesgo: edad (a más edad más prevalencia), HTO, raza (mayor prevalencia en africanos que en caucásicos), antecedentes familiares de primer grado de glaucoma, córneas delgadas, miopía moderada-alta, baja presión perfusión ocular⁶. El GPAC tiene como factores de riesgo: edad elevada, mujer, raza asiática o esquimal y antecedente familiar de primer grado.

El arsenal terapéutico dispone de una amplia gama de opciones desde colirios, aplicación de láser y, por fin, intervención quirúrgica para actuar sobre el único factor de riesgo que está demostrado que frena la evolución hacia la ceguera, la disminución de la PIO o HTO.

El objetivo del tratamiento del glaucoma es mantener la función visual para que el paciente pueda conservar una buena calidad de vida, a un coste sostenible. El coste del tratamiento debe considerar las molestias y los efectos secundarios por una parte, y el gasto financiero que supone al paciente y a la sociedad por otra. Son muchos los factores genéticos y hereditarios que influyen en la aparición del glaucoma; sin embargo no podemos obviar la existencia de evidencias⁷ de que los factores ambientales y demográficos también pueden influir en el glaucoma, llegando a la conclusión de que aunque los factores genéticos contribuyen a la etiología del glaucoma, también son importantes otros factores como la influencia ambiental⁸ y la dieta⁹.

Los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno resultan de procesos metabólicos de forma natural en el cuerpo humano, o también pueden ser debido a causas externas como el tabaquismo y contaminantes del aire⁷. Si estos se acumulan, también pueden ser citotóxicos¹⁰. Por lo que si la producción de radicales libres supera la capacidad antioxidante se produce un desequilibrio, apareciendo el estrés oxidativo (EO), y por consiguiente, daño celular.

Los tejidos oculares son muy sensibles a los efectos de los radicales libres oxigenados que causan el EO, sobre todo en el cristalino y la retina por ser extremadamente ricos en lípidos poliinsaturados¹¹. Pero ello no significa que sean perjudiciales «per se» para nuestra salud. De hecho intervienen en numerosas funciones del organismo como, por ejemplo, a nivel inmunitario eliminando virus y bacterias. El objetivo es encontrar un equilibrio que consiga la cantidad adecuada de radicales libres en nuestro organismo. La única forma es aportando moléculas llamadas antioxidantes, las cuales las puede aportar la alimentación a través de la fruta y la verdura.

Las especies reactivas de oxígeno están constituidas por los radicales libres. Estudios como los de Ramdas et al.⁸ y Pasquale y Kang⁹ exponen que el EO es otro de los factores implicados en la enfermedad degenerativa del glaucoma. El EO puede producir daño al ADN de las células de la malla trabecular (y por tanto disminuir el flujo de salida de humor acuoso y aumentar la PIO) y del nervio óptico del ojo humano (neuropatía glaucomatosa)^{12,13}. Recientemente Frolov et al.¹⁴ han demostrado el papel neuroprotector de la citicolina administrada de forma intravenosa en pacientes glaucomatosos mediante la mejora de parámetros campimétricos por su efecto antioxidante. Los antioxidantes que ingerimos a través de la dieta son sustancias que protegen a las células, a los tejidos e incluso al ADN contra el EO y el daño que este produce. Los antioxidantes incluyen la vitamina A, E, C, betacaroteno, bioflavonoides, polifenoles entre otros, siendo interesante saber que estas sustancias se toman actualmente como suplementos nutricionales o productos farmacéuticos.

Es importante inculcar a las personas hábitos de vida saludables para evitar la aparición de nuevas enfermedades o impedir el desarrollo de estas debiendo saber por qué recomendamos el consumo de dietas ricas en antioxidantes o aplicar suplementos, desde un punto de vista fundamentado en el proceso fisiopatológico o preventivo de las enfermedades¹⁵⁻¹⁷.

Objetivo

Por esta razón, el propósito de nuestro estudio fue llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada que tiene como principal objetivo conocer la efectividad de los antioxidantes como factor protector en personas con glaucoma.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para la fiabilidad y validez de una correcta revisión sistemática¹⁸, buscando la eficacia de distintos tipos de antioxidantes como coadyuvantes del tratamiento en el glaucoma, mediante lo evidenciado en los distintos estudios a través de herramientas de mediciones utilizadas para el control y seguimiento del glaucoma. Se realizó una búsqueda electrónica de la evidencia disponible de los últimos 20 años, sin restricción de idioma y hasta

Tabla 1 Descripción de los componentes del sistema PICO

PICO	
Paciente	Sujetos con glaucoma (en cualquier estadio de la enfermedad) y/o con riesgo de padecerlo por antecedentes familiares, incluidas todas las edades
Intervención	Antioxidantes más el tratamiento estándar farmacológico para glaucoma y en pacientes de riesgo, más el control de screening establecido
Comparación	Con el tratamiento estándar farmacológico sin dieta o suplementos antioxidantes específica

junio de 2015, en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed 2000 hasta 2015), Cochrane Library e ISI Web of Knowledge (1999 hasta 2015).

Complementamos con una búsqueda manual de referencias citadas en artículos incluidos, actas de congresos y libros de ponencias.

Utilizamos el formato Patient, Intervention, Comparison, Outcomes (PICO)¹⁹ como método para formular preguntas clínicas estructuradas a partir de sus 4 componentes: sujetos con glaucoma, antioxidantes más el tratamiento estándar farmacológico para glaucoma, con el tratamiento estándar farmacológico sin dieta o suplementos antioxidantes específica y efectividad del antioxidante como factor protector o de mejora en parámetros de seguimiento del glaucoma (tabla 1).

La estrategia de búsqueda electrónica de la revisión sistemática se encuentra disponible en la tabla 2. Los términos clave utilizados para la búsqueda fueron: ((«glaucoma»[MeSHTerms] OR «glaucoma»[AllFields]) AND («antioxidants»[PharmacologicalAction] OR «antioxidants»[MeSHTerms] OR «antioxidants»[AllFields])) AND ((«Clinical Trial»[PublicationType] OR «ControlledClinical Trial»[PublicationType]) OR «RandomizedControlled Trial»[PublicationType]).

Selección de artículos para revisión

Criterios de inclusión

La selección se ajustó a publicaciones completas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión para la selección de las publicaciones a analizar: población estudiada hombres y mujeres con glaucoma, rango de edad ≥ 18 años, utilización de cualquier tipo de antioxidante vs. placebo u otra alternativa de combinación terapéutica, tipo de estudio (doble ciego, aleatorizado y/o controlado), los estudios analizados debían nombrar las herramientas de medición de parámetros utilizadas para el control y seguimiento de glaucoma en los estudios revisados: perimetría, electrorretinograma, cromatografía líquida de alta resolución, test de Schirmer, electrorretinograma patrón (PERG), perimetría automatizada (Humphrey 30-2), tonometría por aplanación de Goldman (PIO), kit cuantitativo ET-1 inmunoanálisis,

Tabla 2 Características de las variables analizadas y resultados de los estudios seleccionados

Estudio	Edad	Tipo de estudio	Métodos estadísticos	Tipo de enfermedad	Antioxidante empleado	Herramientas de medición	Efectividad/resultados
Egorov et al., 2013 ²⁶	18-75 años	ECA controlado	Valor de significación: $p < 0.05$ No se declara	GPAA	Mexidol®: potente neuroprotector	- Perimetría ^a - Electrorretinograma ^b	Antioxidante: combina Mexidol® (100 mg/día) con picamilón (150 mg/día) [14-21 días] Placebo: no empleado Mejora de la agudeza visual, aumento de la velocidad del flujo sanguíneo arterial de la retina Antioxidante: α -tocoferol [12 meses]: - Uno con 300 mg/día. $21.586 \pm 3.526\%$, $p = 0,0754$ - Otro con 600 mg/> día. $110.85 \pm 47.907\%$, $p = 0.0011$ Placebo: no empleado
Engin et al., 2007 ²¹	57 \pm 1 años	ECA controlado	Valor de significación: $p < 0.05$ Test Mann-Whitney U	GPAA y GPAC	α -tocoferol: liposoluble. Recientemente descubierto	- Cromatografía líquida de alta resolución ^c	Antioxidante: varios junto con ácidos grasos poliinsaturados [3 meses] Placebo: no empleado Los síntomas oculares (sequedad, ardor, fotofobia, visión borrosa) mejoraron al menos el 68%
Galbis Estrada et al., 2013 ²⁹	25-80 años	ECA prospectivo y aleatorizado	Valor de significación: $p < 0.05$ Test Mann-Whitney U	GPAA y trastornos del ojo seco	Antioxidantes: - Vitamina A, B, E - Tirosina - Cisteína - Glutación - Cinc, cobre, manganeso y selenio	- Test de Schirmer ^d - Síntomas del ojo seco	Antioxidante: galato de epigallocatequina (200 mg/día) [6 meses] Placebo: sí empleado. Después de 3 meses los pacientes son evaluados con un examen oftalmológico estándar. Posteriormente se cambian los grupos pasando el grupo placebo a ser el grupo de tratamiento y viceversa Se compararon los resultados de ambos grupos con ambos tipos de tratamiento y el efecto de la EGCG fue significativa ya que PERG aumentó
Falsini et al., 2009 ²²	25-60 años	ECA, doble ciego, aleatorizado y controlado	Valor de significación: $p < 0.05$ Análisis de varianza: ANOVA	GPAA	EGCG: derivado de los polifenoles (té verde, vino, cacao y bayas)	- Electrorretinograma patrón (PERG) ^e - Perimetría automatizada (Humphrey 30-2) ^f	Antioxidante: galato de epigallocatequina (200 mg/día) [6 meses] Placebo: sí empleado. Después de 3 meses los pacientes son evaluados con un examen oftalmológico estándar. Posteriormente se cambian los grupos pasando el grupo placebo a ser el grupo de tratamiento y viceversa Se compararon los resultados de ambos grupos con ambos tipos de tratamiento y el efecto de la EGCG fue significativa ya que PERG aumentó

Tabla 2 (Continuación)

Estudio	Edad	Tipo de estudio	Métodos estadísticos	Tipo de enfermedad	Antioxidante empleado	Herramientas de medición	Efectividad/resultados
Jabbarpoor et al., 2014 ³⁰	51-79 años	ECA prospectivo, comparativo y aleatorizado	Valor de significación: $p < 0.05$ Test Mann-Whitney U	GPAA	Azafrán: derivado de los carotenoides	Tonometría por aplanación de Goldman (PIO) ^g	Antioxidante: azafrán (30 mg/día) [1 mes]: - 1. ^a semana: 8-17 mmHg - 3. ^a semana: 6-17 mmHg - 4. ^a semana: 6-16 mmHg Final del periodo de lavado: 8-18 mmHg Placebo: sí empleado Existe un efecto de extracto de azafrán con respecto a la reducción de la PIO y como agente antioxidante neuroprotector y puede proporcionar protección adicional contra el glaucoma
Yoshida et al., 2012 ³¹	No se declara	ECA, aleatorizado, doble ciego, controlado	Valor de significación: $p < 0.05$ Análisis de varianza: ANOVA	Glaucoma en general	Antocianina: derivado de los polifenoles (té verde, vino, cacao y bayas)	- Kit cuantitativo ET-1 inmunoanálisis ^h - OxiselectTM AOPP ⁱ - Kit de ensayo antioxidante Cayman Chemical Company ^j	Antioxidante: antocianina [24 meses]: - A los 6 meses: 3.74 ± 1.08 pg/ml/s - A los 12 meses: 4.12 ± 1.40 pg/ml - A los 18 meses: 4.43 ± 1.52 pg/ml - A los 24 meses: 4.59 ± 1.84 pg/ml Placebo: sí empleado La administración de antocianinas causa normalización de los niveles séricos y aumenta el flujo sanguíneo ocular por lo que ralentiza la progresión del glaucoma

^a Perimetría: explora la capacidad visual mediante estímulos luminosos.

^b Electrorretinograma: mide la respuesta eléctrica de las células de la retina, incluyendo los conos y bastones.

^c Cromatografía líquida de alta resolución: mide los niveles de α -tocoferol en sangre.

^d Test de Schirmer: determina si el ojo produce suficientes lágrimas para mantenerse húmedo.

^e PERG: mide la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado.

^f Perimetría automatizada: determina el campo visual mediante un instrumento asistido por un computador.

^g Tonometría por aplanación de Goldman: determina la PIO mediante una lámpara de hendidura.

^h Kit cuantitativo ET-1 inmunoanálisis: mide los cambios de suero de endotelina-1.

ⁱ OxiselectTM AOPP: determina la concentración de óxido nítrico en suero.

^j Kit de ensayo antioxidante Cayman Chemical Company: mide actividades antioxidantes en suero.

Oxiselect™ AOPP y kit de ensayo antioxidante Cayman Chemical Company.

Criterios de exclusión

Se excluyeron las publicaciones en las que no se establecía el tipo de antioxidante utilizado, o bien los ensayos de una sola dosis de administración o aquellos que no especificaban más de 2 de las variables establecidas en nuestro estudio para el análisis de los estudios publicados: sujetos, edad, tipo de estudio, método estadístico, enfermedad de los sujetos, tipo de antioxidante empleado y herramientas de medición para el seguimiento de los parámetros medidos para observar su efectividad.

Se incluyeron los artículos que cumplieron los criterios de selección. Dos autores evaluaron de forma independiente los resultados de la búsqueda. Primero examinaron por título y resumen en sesiones de 10 min ayudados por el programa de gestión de citas EndNote®. Cuando un título del artículo pareció relevante, el resumen fue revisado para su elegibilidad. Si había cualquier duda, se recuperó el texto completo del artículo y fue evaluado para posible inclusión. Se discutieron las diferencias entre los 2 autores, y si fuera necesario, el tercer autor tomará la decisión final de su inclusión. Una de las razones para la exclusión era la de responder negativamente a una de las preguntas de exclusión de la herramienta Critical Appraisal Skills Programme (CASP)²⁰: ¿se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?, ¿fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? y ¿fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

Resultados

La estrategia de búsqueda produjo 1,627 registros, de los cuales finalmente 20 fueron seleccionados para la evaluación del texto completo y revisión detallada (fig. 1).

Estos artículos originales investigan la existencia de relación y eficacia de los antioxidantes en pacientes con glaucoma o con riesgo de desarrollar la enfermedad. Tras someterlos a la herramienta CASPe, 14 estudios fueron los seleccionados, de los cuales 6 cumplieron con los requisitos de inclusión y los comparadores encontrados en estos estudios fueron: Mexidol® (antioxidante neuroprotector), α -tocoferol, antioxidantes varios (vitamina A, B, E, tirosina, cisteína, glutatión, cinc, cobre, magnesio y selenio), galato de epigallocatequina (EGCG), derivado de los polifenoles, azafrán, derivado de los carotenoides y antocianina, derivado de los polifenoles.

Estos estudios fueron ensayos clínicos controlados y/o aleatorios, siendo 2 de ellos, ensayos doble ciego. La población de todos los estudios demográficamente se distribuye de forma homogénea, donde hay proporción en cuanto a porcentaje entre ambos sexos. En cuanto a la edad de la población encontrada, la media de los sujetos fue 49 años, con un rango de 18-80 años. Los resultados muestran variabilidad en los estudios sobre la duración en la administración de los distintos antioxidantes.

En cuanto a las características de las variables de los estudios seleccionados destacamos las variables antropométricas, metodológicas, métodos estadísticos, aunque no su análisis, el tipo de antioxidante empleado, las herramientas

de medición para el control y seguimiento. Las variables clínicas detallan una parte relevante para la discusión de este trabajo como es el tipo de enfermedad y los diferentes tipos de antioxidantes (tabla 2).

Se resumen las herramientas de medición empleadas, que, tras la aplicación de los antioxidantes en los pacientes con glaucoma o con riesgo de padecerlo, fueron la clave para obtener los resultados de cada ensayo. Se examinaron una serie de procedimientos y pruebas siendo las más comunes la perimetría y el electroretinograma.

Los grupos de intervención

A los sujetos del grupo experimental se les aplicó uno o varios antioxidantes y se les hace un seguimiento en el tiempo para comparar los resultados obtenidos con el grupo control. Engin et al.²¹ son los únicos de los 6 que organizan su estudio con 2 grupos de intervención a los que administran diferentes dosis de antioxidante, 300 mg/día y 600 mg/día de α -tocoferol: liposoluble para posteriormente compararlos. Falsini et al.²² realizaron un ensayo donde los sujetos que participan en el estudio recibieron los 2 tratamientos (antioxidante derivado de los polifenoles [té verde, vino, cacao y bayas]) para su posterior comparación dejando pasar un tiempo de lavado entre ellos, por lo que el tratamiento que recibe un grupo en primer lugar se administra al otro grupo en segundo lugar y viceversa, quedando el grupo de intervención inicial como grupo control final. En los estudios incluidos en la revisión y de manera general se demuestra la mejoría de la agudeza visual, la reducción de la PIO elevada, la modificación del flujo sanguíneo de la retina y la mejoría de síntomas generales de la enfermedad como son la sequedad, fotofobia, visión borrosa y el ardor.

Los grupos control

A los sujetos del grupo control no se les aplicó la intervención o se les administró un placebo de manera que con el mismo seguimiento que el grupo intervención se obtuviesen resultados mediante pruebas de comparación. Los pacientes de este grupo control en los estudios revisados mantuvieron valores de la PIO elevados y no se demostró mejoría alguna, lo que significa que el glaucoma podría continuar en su fase de desarrollo.

Los resultados de los estudios mostraron la existencia de una relación entre la intervención con antioxidantes y la mejora de parámetros establecidos en cada uno de ellos de los pacientes con glaucoma. Los diferentes estudios emplearon un periodo de tiempo diferente para la administración de antioxidante, distintas dosis y tipos de antioxidantes; sin embargo en todos ellos se obtuvo una mejoría en los parámetros de control y seguimiento establecidos, algo que no sucedió en los valores de parámetros del grupo control con placebo.

Discusión

Actualmente no existe ningún tratamiento que recupere el deterioro causado en el nervio óptico, por lo que es importante prevenir, en la medida de lo posible, su aparición y

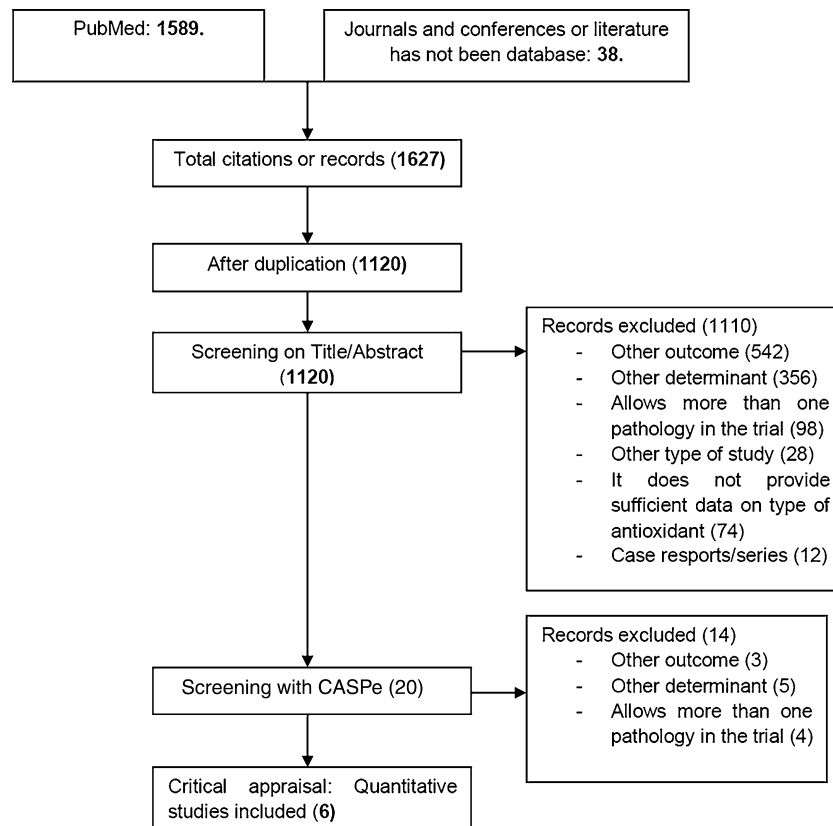


Figura 1 Flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.

progresión siendo importante una actuación inmediata ante el diagnóstico precoz. Los avances de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos en los últimos años muestran el progreso en la investigación de esta enfermedad; pero entre los avances evidenciados, como mostramos en la introducción de este estudio, está la influencia de los antioxidantes (dieta rica en antioxidantes, suplementos, etc.) que podrían influir tanto en la prevención como en la ralentización de la progresión del glaucoma.

En la revisión de la literatura sobre la importancia del proceso de EO como factor generador del glaucoma destacamos una doble diana ocular, la primera a nivel de la malla trabecular que genera déficit de drenaje del humor acuoso y por tanto HTO, un factor de riesgo omnipresente en casi todos los glaucomas; y la segunda a nivel del nervio óptico que facilita la apoptosis celular y acelera la neuropatía^{12,13,23}. Asimismo evidenciamos la posible eficacia de los antioxidantes¹⁴ desde un punto de vista clínico y demostrado mediante parámetros de control y seguimiento de la enfermedad utilizando distintos tipos de antioxidantes.

Estudios epidemiológicos demostraron la función de los antioxidantes incluidos en la dieta, en la prevención de enfermedades^{17,24,25} además de reducir el riesgo de padecer enfermedades del sistema visual, y de la aparición de cáncer, diabetes, enfermedades coronarias e hipertensión. La administración de antioxidantes ejerce un efecto beneficioso en la protección del glaucoma evidenciado en la mejora de parámetros de medición de la función retiniana y la PIO, mediante perimetría, electroretinograma, test de ojo seco/test de Schirmer y cromatografía líquida de alta

resolución, como herramientas para observar su efectividad en los estudios revisados. En base a lo expuesto destacamos que no en todos los estudios analizados utilizaron el mismo tipo de antioxidante, ni parámetro de medición o tiempo de administración y seguimiento, siendo un sesgo a tener en cuenta. Pero en cada uno de los parámetros se objetivó una mejora y una efectividad por la administración del antioxidante empleado.

En el estudio de Egorov et al.²⁶ la terapia combinada con el antioxidante Mexidol® permitió mejorar los resultados en el tratamiento de los pacientes con GPAA, admitiendo la existencia de mejoría, de una prueba tan significativa como es la agudeza visual, además de aumentar la velocidad del flujo sanguíneo arterial de la retina por lo que disminuye el riesgo de obstrucción, y con ello, que las células degeneren y puedan causar la pérdida de visión. Esto coincide con Volchegorskiï et al.²⁴ que emplearon el ácido succínico, cuyo derivado también es el Mexidol®, demostrando la protección retiniana que tiene en el glaucoma además de mejorar el estado de ánimo de los pacientes; sin embargo no se ha incluido en el análisis de las variables porque no describía el grupo de intervención. Engin et al.²¹ utilizaron el α -tocoferol, un fármaco sintético, seguro, antioxidante, neuroprotector y vasorregulador, demostrando que sus propiedades antioxidantes protegen la retina del daño glaucomatoso. En el glaucoma normotensional, es decir, no asociado a HTO, en el que la disminución de la PIO tiene un efecto beneficioso, pero a menudo insuficiente, los neuroprotectores a nivel del nervio óptico, es decir, actuando en el aumento del flujo sanguíneo ocular y

presión de perfusión ocular, pueden ser la piedra angular del tratamiento integral de esta enfermedad, que supone un desafío al especialista^{27,28}.

Galbis et al.²⁹ utilizaron suplementación oral con antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados, obteniendo protección de la superficie ocular en estos pacientes y así evitar los síntomas que pueden asociarse a tratamientos tópicos hipotensores. Por lo que podemos afirmar su influencia positiva en la disminución de la progresión del glaucoma.

El estudio de Falsini et al.²² no pudo proporcionar evidencia de beneficio a largo plazo de los suplementos de antioxidante-EGCG en GPAA, y el efecto observado fue pequeño. Sus resultados nos muestran que este antioxidante podría influir favorablemente la función retiniana interna para el daño glaucomatoso de forma moderada por lo que su eficacia no quedó demostrada para el glaucoma.

El estudio de Jabbarpoor et al.³⁰ demuestran que el azafrán tiene efecto hipotensor ocular en pacientes con GPAA, debido a los derivados de carotenoides, presentes en el extracto del azafrán, cuyo efecto antioxidante se acentúa con el paso del tiempo. Por lo tanto, puede ser muy útil en el tratamiento de la HTO, uno de los factores de riesgo más importantes del glaucoma y el único demostrado sobre el que podemos actuar médica y/o quirúrgicamente.

Yoshida et al.³¹ demuestran en su estudio utilizando componentes de las bayas, concretamente las antocianinas que poseen antioxidantes y propiedades antiinflamatorias, que estas normalizan los valores de ET-1 y su equilibrio es beneficioso para la circulación sanguínea ocular por lo que tiene efecto protector. Los pacientes con glaucoma tienen una hiperactividad anormal de ET-1, un potente vasoconstrictor y por lo tanto mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso. En la cirugía filtrante de glaucoma (trabeculectomía o esclerectomía profunda no perforante) la inflamación se asocia a fibrosis y por tanto a fracaso de la misma. Por lo tanto puede ser objeto de estudio en futuros ensayos clínicos el papel de las antocianinas como coadyuvantes.

En cuanto a variables antropométricas es destacable el mayor rango de edad en edades avanzadas donde la prevalencia de esta enfermedad es mayor. A pesar de la diversidad de ensayos con animales, los 6 estudios revisados se llevaron a cabo en humanos, evidenciando así su eficacia.

Es importante destacar que estudios como el de Egorov et al.²⁶ y Jabbarpoor et al.³⁰ han seguido un control de tan solo un mes para demostrar el poder de los antioxidantes frente a la enfermedad. Este hecho es de relevancia, ya que nos informa acerca de la necesidad que suponen estas moléculas para combatir el glaucoma. En cambio, otros estudios como el de Engin et al.²¹ y Yoshida et al.³¹ han empleado más tiempo; 12 y 24 meses para administrar el antioxidante.

En cuanto a los métodos estadísticos, todos los estudios establecen el valor de significación o $p < 0.05$ como estadísticamente significativo, existiendo por lo tanto una relación entre glaucoma y antioxidantes. Los análisis estadísticos para los estudios de Falsini et al.²² y Yoshida et al.³¹ fueron estudiados y comparados con un análisis de varianza mientras que en los estudios restantes (menos Egorov et al.²⁶ que no se detalla) fueron establecidos mediante el test Mann-Whitney U para comparar las muestras independientes bajo el sistema de Software SPSS versión 17.0. También se ha encontrado variedad de dosis en la administración de los antioxidantes, por ejemplo el azafrán en el estudio de

Jabbarpoor et al.³⁰ tiene una dosis de 30 mg/día, en cambio el α -tocoferol del estudio de Engin et al.²¹ tiene una dosis de hasta 600 mg/día por lo que suponemos que algunos antioxidantes consiguen el efecto esperado a mayor dosis que otros a menor dosis.

Conclusión

Este aspecto merece más investigación científica y multidisciplinar para contribuir positivamente en la investigación de los antioxidantes asumiendo la responsabilidad de investigar en esta línea y fomentar los hábitos de dietas ricas en antioxidantes fundamentando sus beneficios en la prevención y atenuación del glaucoma desde un punto de vista clínico y comunitario.

En cuanto a las limitaciones que hemos encontrado en nuestra revisión sistemática, la muestra de estudios empleados ha sido de 6 artículos; para una mayor calidad, hubiera sido interesante poder trabajar con un número mayor. Sin embargo tampoco se pretendía ampliar demasiado el límite de años para no distorsionar la actualización de esta revisión.

Consideramos sería de gran interés profundizar en este tema, ya que por el momento existe controversia entre los autores sobre la eficacia de ciertos antioxidantes empleados, e incluso habiendo sido evidenciada su relación. También proponemos la realización de ECA que determinen por qué se utilizan unas dosis determinadas de antioxidantes, por qué tienen una duración de administración específica, etc.

Existe una falta de evidencia científica sobre el tipo más efectivo de antioxidante, la dosis perfecta, el tiempo justo de seguimiento... Esto se debe principalmente a la escasez de la literatura existente en las bases de datos sobre el tema. Por lo tanto, para determinar el grado de efectividad del tratamiento antioxidante en el glaucoma y qué tipo de antioxidante es más efectivo, algo importante a tener en cuenta, no objeto de este estudio, son necesarios un mayor número de ensayos clínicos, con alta calidad metodológica, que tengan por objetivo establecer la efectividad de los antioxidantes, utilizando antioxidantes con el mismo grado de concentración y actuación.

El uso de diferentes antioxidantes que pueden consumirse en la dieta o mediante suplementos orales puede evidenciar la eficacia de su utilización como preventivo y protector, recordando el gran impacto en la visión de las personas, desde un punto de vista de la calidad de vida de estos pacientes, además de las continuas revisiones y consultas necesarias que requieren un control y seguimiento continuado de la PIO teniendo en cuenta el gasto sanitario y que esta enfermedad no desaparece.

La revisión sistemática muestra la evidencia de la existencia de una relación entre la intervención con antioxidantes y los pacientes con glaucoma. Los diferentes estudios emplean un periodo de tiempo distinto para demostrarlo, desde periodos de un mes hasta periodos de 24 meses, exponiendo la eficacia a corto y largo plazo de estas moléculas sobre la PIO.

De acuerdo con los resultados y la discusión podemos sugerir que una estrategia terapéutica y protectora basada en neuroprotectores naturales (antioxidantes) tiene

efectos beneficiosos directos o indirectos en la evolución del desarrollo del glaucoma. Como recomendación final parece razonable aconsejar a partir de estas evidencias de estudios humanos la importancia y beneficio del consumo de antioxidantes a través de suplementos o dieta enriquecida en personas con glaucoma o con riesgo de padecerlo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona: European Glaucoma Society; 2014.
- Tarek M, Shaarawy MB, Sherwood RA, et al. Glaucoma. 2nd ed. Londres; Nueva York: Elsevier, Saunders; 2015.
- Allergan, Inc. Lumigan product information. 2006 [acceso 15 Jul 2015]. Disponible en: http://www.lumigan.com/prescribing_information.aspx
- Ritch R, Shields MB, Krupin T, editores. The glaucomas. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p. 722.
- Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121:2081–90.
- Bussell II, Aref AA. Dietary factors and the risk of glaucoma: A review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5:188–94 [consultado 8 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049126/>
- Zanón V, Pons S, Gallego R, et al. Involvement of nitric oxide and other molecules with redox potential in primary open angle of glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:365–72 [consultado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S0365-66912008000600006&lng=es>
- Ramdas W, Wolfs R, Kieft J, et al. Nutrient intake and risk on open-angle glaucoma: The Rotterdam study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:385–93 [consultado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374099/>
- Pasquale LR, Kang JH. Lifestyle, nutrition and glaucoma. *Author Manuscript*. 2009;18:423–8 [consultado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727664/>
- Kang JH, Willett WC, Rosner BA, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14:141–7.
- Fiers W, Beyaert R, Declercq W, et al. More than one way to die: Apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene*. 1999;18:7719–30.
- Kumar DM, Agarwall N. Oxidative stress in glaucoma: A burden for evidence. *J Glaucoma*. 2007;16:334–43.
- Mousa A, Kondkar AA, Al-Obeidan SA, et al. Association of total antioxidant level glaucoma type and severity. *Saudi Medical J*. 2015;36:671–7.
- Frolov MA, Gonchar PA, Barashkov VI, et al. The effect of parenteral citicoline on visual functions and quality of life of patients with primary open angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2011;127:18–21.
- Yao H, Xu W, Zhang Z. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2011;29:1–31.
- Giaconi JA, Yu F, Stone KL, et al. The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:635–44.
- Försterman U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch*. 2010;459:923–39.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al., the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9.
- Huang KC, Chiang IJ, Xiao F, et al. PICO element detection in medical text without metadata: Are first sentences enough? *J Biomed Inform*. 2013;46:940–6.
- Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005: cuaderno II. pp. 13-19.
- Engin KN, Engin G, Kucuksahin H, et al. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:528–33 [consultado 16 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671926>
- Falsini B, Marangoni D, Salgarello T, et al. Effect of epigallocatechin-gallate on inner retinal function in ocular hypertension and glaucoma: A short-term study by pattern electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1223–33 [consultado 16 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19290537>
- Resch H, Garhofer G, Fuchsjaeger-Mayrl G, et al. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:4–12.
- Volchegorskii IA, Tur EV, Soliannikova OV, et al. The influence of water soluble antioxidant agent (mexidol) on optic nerve and blood flow velocity in ocular and orbital arteries in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2012;128:35–8.
- Filina AA, Davydova NG, Endrikhovskii SN, et al. Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 1995;111:6–8 [consultado 15 Abril 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604540>
- Egorov EA, Gvetadze AA, Davydova NG. Antioxidant agents in neuroprotection treatment of glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2013;129:69–73 [consultado 16 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808185>
- Mroczkowska S, Benavente A, Negi A, et al. Primary open-angle glaucoma vs normal-tension glaucoma: The vascular perspective. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:36–43.
- Tuulonen A, Airaksinen PJ, Erola E, et al. The guide is based on the Finnish evidence for open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:3–18.
- Galbis C, Pinazo MD, Cantu J, et al. Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded

- positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplementation with antioxidants and essential fatty acids. *Clin Interv Aging*. 2013;8:711–9 [consultado 16 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818768>
30. Jabbarpoor MH, Yazdani S, Saadat S. The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma: A pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:399 [consultado 16 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319729>
31. Yoshida K, Ohguro I, Ohguro H. Black currant anthocyanins normalized abnormal levels of serum concentrations of endothelin-1 in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2015;29:480–7 [consultado 16 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259919>