

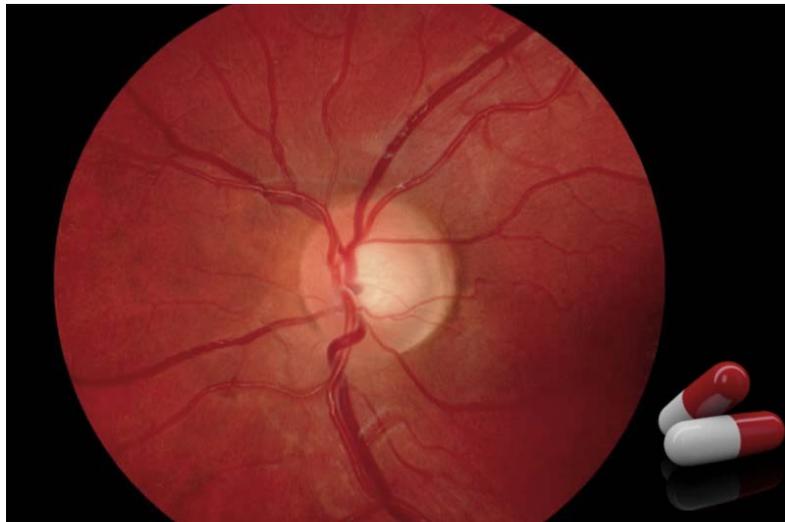


UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Estatinas y reducción del riesgo de glaucoma



LAURA PASTOR GÓMEZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Estatinas y reducción del riesgo de glaucoma

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia
Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

Autora: Laura Pastor Gómez

Tutora: María Álvarez De Sotomayor Paz

Trabajo Fin de Grado

Revisión Bibliográfica

Sevilla, 1 de Junio de 2020

ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

β -VLDL: forma cualitativamente anómala de VLDL

DDD: dosis diaria definida

ECFNR: espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina

GAA: glaucoma de ángulo abierto

GTN: glaucoma de tensión normal

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteínas de baja densidad

NE: no elevado

OR: odds ratio

PA: presión arterial

PIO: presión intraocular

% ADY: porcentaje de pacientes que requieren terapia adyuvante

RR: riesgo relativo

SNC: sistema nervioso central

SNS: Sistema Nacional de Salud

TRH: tomografía retiniana de Heidelberg

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

+: aumento de la concentración

RESUMEN

Las estatinas son medicamentos ampliamente utilizados para reducir el colesterol en pacientes con hiperlipidemia, que actúan como inhibidores selectivos de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Además, son capaces de reducir la incidencia de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, independientemente de su efecto sobre los niveles de colesterol. Existen estudios que han demostrado que estos medicamentos pueden ser beneficiosos para una variedad de enfermedades oculares, entre ellas el glaucoma. El glaucoma es una neuropatía óptica asociada con la pérdida del campo visual, y se considera la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo. Debido a que el daño del nervio óptico es progresivo e irreversible, es importante un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido. La presión intraocular (PIO) elevada es el principal y único factor de riesgo modificable del glaucoma de ángulo abierto (GAA), la forma más común de glaucoma. Actualmente, el tratamiento se dirige exclusivamente hacia la disminución de la PIO, sin embargo, la progresión de la enfermedad a menudo continúa a pesar de una reducción aparentemente suficiente de esta. Por esta razón, es necesaria la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que ofrezcan protección a los pacientes frente a la pérdida visual glaucomatosa.

Así pues, en esta revisión bibliográfica se examina la evidencia clínica y epidemiológica actual que investiga la asociación entre el uso de estatinas y la incidencia o progresión del glaucoma, y sus efectos sobre la PIO. Se han propuesto varios mecanismos protectores de estos medicamentos que se relacionan con un riesgo reducido de desarrollar glaucoma. Además, se estudia el efecto de otros hipolipemiantes y otros tipos de medicación sistémica en la enfermedad.

Palabras claves: estatinas, glaucoma, GAA, PIO, hipolipemiantes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Dislipidemia, riesgo cardiovascular y tratamiento.....	5
1.1.1. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).....	6
1.2. Estatinas y patología ocular	7
1.3. Glaucoma	8
1.3.1. Glaucoma de ángulo abierto.....	9
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Estudios de cohorte y de casos y controles	12
4.1.1. Solo estatinas y otros hipolipemiantes	12
4.1.2. Estatinas con diferente medicación sistémica.....	24
4.2. Metaanálisis	32
4.3. Mecanismos de acción de las estatinas como protección frente al glaucoma ..	35
5. CONCLUSIONES	37
6. BIBLIOGRAFÍA	38

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dislipidemia, riesgo cardiovascular y tratamiento

Los lípidos y el colesterol se transportan en la sangre en forma de complejos macromoleculares compuestos por lípidos y proteínas conocidos como lipoproteínas plasmáticas (Ritter et al., 2020). Existen cuatro clases principales que varían en densidad según la concentración alcanzada por sus diversos componentes (Fig. 1), y estos son de menor a mayor densidad, los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En los quilomicrones y las VLDL se encuentra el mayor contenido de triglicéridos, mientras que en las LDL se encuentra el mayor contenido de colesterol (Flórez, 2014).

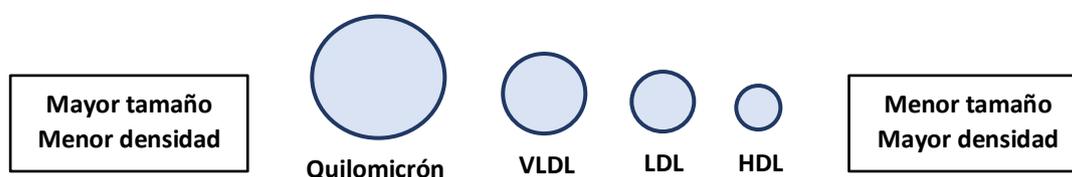


Figura 1. Clasificación de las lipoproteínas plasmáticas.

La dislipidemia o hiperlipidemia es un trastorno caracterizado por un aumento de la concentración plasmática de colesterol y lípidos en la sangre. Existen formas primarias que se deben a una combinación de la dieta y factores genéticos, y formas secundarias que se deben a otros trastornos, como la diabetes mellitus, el alcoholismo, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, las hepatopatías y la administración de ciertos fármacos. Se clasifican en seis fenotipos según la clasificación de Fredrickson (Tabla 1) en función del tipo de lipoproteína que se encuentre aumentada (Ritter et al., 2020).

Tabla 1. Clasificación de Fredrickson. Adaptada de Ritter et al., 2020.

Fenotipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicéridos	Riesgo aterosclerótico
I	Quilomicrones	+	+++	NE
IIa	LDL	++	NE	Alto
IIb	LDL + VLDL	++	++	Alto
III	β -VLDL	++	++	Moderado
IV	VLDL	+	++	Moderado
V	Quilomicrones + VLDL	+	++	NE

Más de tres cuartas partes del contenido total de colesterol en nuestro cuerpo son de origen endógeno y de él, se producen dos tercios en el hígado a partir de la HMG-CoA, que se convierte en mevalonato por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa (Fig.2). Esta reacción es paso limitante en la síntesis de colesterol (Flórez, 2014).

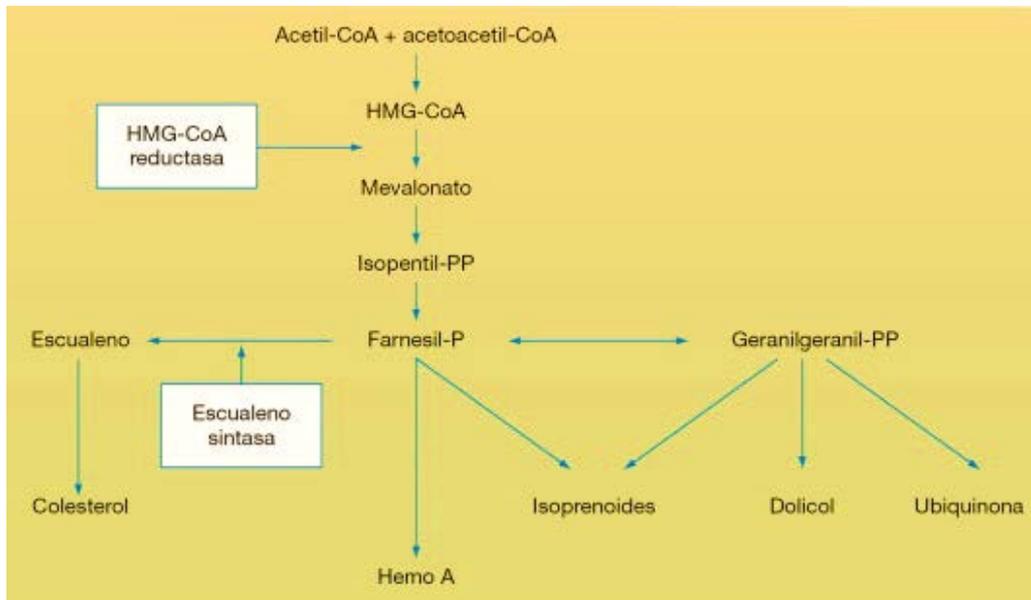


Figura 2. Vía de síntesis del colesterol e isoprenoides. Tomada de Flórez, 2014.

1.1.1. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)

Los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reductasa, o estatinas, se consideran actualmente los medicamentos hipolipemiantes más importantes (Marcus et al., 2012). Se usan ampliamente para reducir los niveles séricos de colesterol en pacientes con dislipidemia para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Schmeer et al., 2007; Stein et al., 2012).

Las estatinas son inhibidores competitivos y reversibles de la enzima encargada de la síntesis de colesterol. Esta reducción produce una estimulación de la síntesis de receptores de LDL y su expresión en los hepatocitos y, por lo tanto, se reducen los niveles de LDL. Producen, igualmente, una cierta disminución de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento de las HDL (Ritter et al., 2020).

Estos fármacos se administran por vía oral y habitualmente se prescriben por la noche para reducir la máxima síntesis de colesterol a primera hora de la mañana (Xiu et al., 2019). Por lo general, presentan una buena tolerabilidad y tienen un excelente perfil de seguridad; sin embargo, pueden producir dolores musculares (mialgias), trastornos digestivos, aumento de la concentración plasmática de enzimas hepáticas, miopatías y, excepcionalmente, rabdomiólisis (Olson et al., 2013). También es necesario saber que la utilización de estatinas está contraindicada durante el embarazo, lactancia o hepatopatía (Xiu et al., 2019).

Se ha demostrado que esta clase ampliamente prescrita de medicamentos ejercen efectos beneficiosos independientemente de sus propiedades hipolipemiantes, a los cuales llamamos efectos pleiotrópicos, que son buenos para reducir la progresión de la aterosclerosis y que pueden ayudar a explicar la disminución de la mortalidad que produce su empleo (Villarreal et al., 2014). Entre los potenciales beneficios se encuentran los siguientes (Ritter et al., 2020):

- Mejora de la disfunción endotelial.
- Reducción de la respuesta inflamatoria.
- Reducción de la agregación plaquetaria.
- Aumento de la neovascularización del tejido isquémico.
- Estabilización de la placa de ateroma y prevención de su rotura.
- Efecto antitrombótico.
- Estimulación de la fibrinólisis.

El reconocimiento creciente de los diversos efectos que presentan las estatinas hace que el uso de estos compuestos aumente notablemente (Schmeer et al., 2007).

1.2. Estatinas y patología ocular

Actualmente, existen estudios que han demostrado efectos beneficiosos de las estatinas en una variedad de enfermedades oculares (Leung et al., 2010). Crecientes datos clínicos han sugerido que las estatinas pueden tener un efecto protector frente al desarrollo y la progresión del glaucoma (Marcus et al., 2012).

1.3. Glaucoma

Se trata de una neuropatía óptica crónica, progresiva y multifactorial caracterizada por cambios estructurales en la cabeza del nervio óptico y pérdida del campo visual, a menudo en presencia de presión intraocular (PIO) elevada (Schmeer et al., 2007; Martín et al., 2012).

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible y se estima que podría afectar a 112 millones de personas en todo el mundo para 2040 (McCann et al., 2016). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, 4.5 millones de personas están ciegas a causa del glaucoma a nivel mundial, 60 millones sufren esta enfermedad y se prevé que esta cifra ascienda en los próximos años. Se calcula una prevalencia de 1.5 a 2% en personas mayores de 40 años y va en aumento hasta el 4% en mayores de 70 años, cifras que varían según la región geográfica. Estas cifras indican la necesidad de introducir nuevos tratamientos, con el objetivo de prevenir la aparición, así como la disminución de la gravedad de la enfermedad (Martín et al., 2012).

Esta enfermedad es causada por una disminución en el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular, el cual produce un aumento de la PIO hasta valores nocivos que producen una pérdida de las células ganglionares de la retina y, por lo tanto, una pérdida de la visión (Martín et al., 2012).

El humor acuoso es un fluido incoloro y de baja viscosidad, cuyo volumen determina la PIO adecuada para una correcta función visual y, además, suministra los nutrientes necesarios a las estructuras avasculares que están en contacto con él como lo son la córnea, el vítreo y el cristalino. Se forma a nivel del cuerpo ciliar y abandona el ojo principalmente mediante la vía convencional, a través de las diferentes capas que constituyen la malla trabecular, hasta entrar en el canal de Schlemm. Desde aquí, se dirige a los canales colectores que drenan hacia las venas intraesclerales y episclerales. Entre el 80% y el 90% de la salida del humor acuoso se produce a través de esta vía convencional, mientras que el 10% - 20% restante sale a través del iris y el cuerpo ciliar (vía uveoescleral). De esta manera, la malla trabecular regula de manera activa el flujo de salida del humor acuoso hacia el canal de Schlemm y permite de esta forma, mantener la PIO dentro de los valores normales (Martín et al., 2012).

Existe una gran variedad de formas clínicas de la enfermedad, aunque generalmente se clasifican en dos grandes grupos: glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado.

1.3.1. Glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma de ángulo abierto (GAA) es la forma más común de glaucoma (Olson et al., 2013). Se trata de una neuropatía óptica de evolución lenta, progresiva y asimétrica que presenta alteraciones morfológicas de la papila, capa de fibras nerviosas de la retina y alteraciones campimétricas características en presencia de un ángulo abierto. En general, estos pacientes cursan con una PIO elevada mayor de 21 mm Hg, aunque en ocasiones la presión puede ser normal (Rojas y Saucedo, 2014).

Prácticamente no hay síntomas al inicio y, como consecuencia, aproximadamente la mitad de los casos permanecen sin diagnosticar hasta la aparición de cuadros avanzados en los que las alteraciones del campo visual se tornan evidentes, pudiendo evolucionar a ceguera en las fases finales. Por esta razón, la detección y tratamiento en las etapas iniciales es esencial para limitar la discapacidad visual (Olson et al., 2013).

La PIO elevada es considerada actualmente como el principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión del glaucoma, y el único factor modificable (Iskedjian et al., 2009; Wierzbowska et al., 2010). Por tanto, los tratamientos existentes se centran exclusivamente en la reducción de la PIO hasta niveles normales mediante la utilización de medicamentos, láser y/o cirugía para así prevenir la progresión de la enfermedad. Los análogos de prostaglandinas se han convertido en la primera línea de terapia para el GAA y, en comparación con las terapias tópicas anteriores para reducir la PIO, ofrecen un mayor grado de seguridad y eficacia (Iskedjian et al., 2009). Sin embargo, puede que la enfermedad progrese a pesar de la disminución de la PIO, por lo que, si se descubriesen otras estrategias terapéuticas para el glaucoma, representaría un gran avance en el tratamiento de una enfermedad que puede limitar severamente la calidad de vida del paciente (Marcus et al., 2012).

2. OBJETIVOS

Durante muchos años, diferentes investigaciones han confirmado que la PIO anormalmente alta es el factor de riesgo más importante para el daño del nervio óptico. En consecuencia, la disminución de la PIO ha sido el único tratamiento del glaucoma demostrado de una manera basada en la evidencia.

En estudios recientes, el uso de estatinas se asoció con una progresión ralentizada de la atrofia del nervio óptico y, por lo tanto, una reducción del riesgo de glaucoma. Estos medicamentos parecen tener un efecto protector sobre la enfermedad y, principalmente, sobre el GAA. Por esta razón, existe un gran interés en el estudio de las estatinas como una nueva terapia complementaria para la prevención y/o el tratamiento del glaucoma, especialmente para aquellos pacientes en los que la progresión de la enfermedad continúa a pesar de una reducción aparentemente suficiente de la PIO, ya que el efecto que producen parece ser independiente de la presión.

Así pues, este Trabajo de Fin de Grado de carácter bibliográfico tiene como objetivo general evaluar la asociación entre el uso de estatinas y el glaucoma. Nos centraremos en el posible papel que las estatinas pueden desempeñar en el riesgo de incidencia o progresión de glaucoma y, por tanto, en la patogénesis del nervio óptico.

Se han propuesto los siguientes objetivos específicos para poder alcanzar el objetivo general:

1. Identificar las evidencias publicadas que relacionen el uso clínico de estatinas con el riesgo de aparición de glaucoma.
2. Realizar una valoración crítica de los datos encontrados.
3. Plantear hipótesis que expliquen los efectos protectores de las estatinas y su asociación con un menor riesgo de glaucoma.

3. METODOLOGÍA

La metodología utilizada para realizar el presente trabajo de carácter bibliográfico ha consistido en la búsqueda de información en bases de datos nacionales e internacionales, con la finalidad de encontrar artículos, libros y datos de interés para el cumplimiento de los objetivos mencionados anteriormente.

En primer lugar, a través del catálogo FAMA de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, se pudo acceder a bases de datos internacionales, tales como PubMed. Se realizó una búsqueda avanzada introduciendo los términos en inglés: (statins, hmg coa [MeSH Terms]) AND glaucoma [MeSH Terms], y aparecieron 28 artículos relacionados con el tema de interés.

Las estrategias de búsqueda se limitaron a estudios en humanos, y se excluyeron las editoriales, comentarios y resúmenes de artículos. Finalmente, los estudios incluidos fueron 20, y se excluyeron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión o aquellos con imposibilidad de descarga. Con el fin de obtener datos de mayor actualidad, los artículos seleccionados fueron del año 2004 en adelante.

Como todos los artículos se presentaban redactados en inglés, además de los propios conocimientos sobre el idioma, se empleó un diccionario Inglés-Español para la comprensión de los aspectos más específicos.

Además, se realizaron búsquedas en Google Scholar utilizando los términos "glaucoma", "estatinas" y "efectos pleiotrópicos", y se consultaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos seleccionados anteriormente para obtener documentos relevantes adicionales y una mayor información. Por último, a través del catálogo FAMA de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, se pudo acceder a la información de libros de interés.

Para realizar una compilación de todos los documentos y para la redacción de la bibliografía, se pensó utilizar en un principio la base de datos Mendeley. Sin embargo, se optó finalmente por realizarla de forma manual para evitar posibles errores.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, existen estudios que demuestran que las estatinas pueden ser beneficiosas en pacientes con glaucoma, mientras que otros estudios no respaldan este hecho. En este trabajo nos centraremos en evaluar la asociación entre el uso de estatinas y la reducción del riesgo de glaucoma, y en los efectos protectores que presentan estos medicamentos.

4.1. Estudios de cohorte y de casos y controles

4.1.1. Solo estatinas y otros hipolipemiantes

El primer estudio que encontramos fue llevado a cabo por **McGwin et al.**, y consistió en un estudio de casos y controles anidado (McGwin et al., 2004). En él se incluyeron todos los pacientes que tenían al menos una visita en un centro de atención terciaria entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2001.

Debido a que la prevalencia del glaucoma es baja en individuos menores de 50 años, la población de estudio fue limitada a pacientes mayores de 50 años. Las mujeres fueron excluidas porque representaban una pequeña proporción de la población (10.8%), por lo que todos los pacientes eran de sexo masculino.

El centro proporcionó los archivos que contenían la información demográfica (edad, sexo, raza), clínica y de medicamentos de cada paciente. A partir de ellos, se consultaron las prescripciones de estatinas (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina), de los agentes reductores de lípidos que no fueran estatinas y, además, la presencia de ciertas patologías (cardiopatía isquémica, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, trastornos del metabolismo lipídico, hipertensión, diabetes).

Los casos fueron pacientes con un diagnóstico de glaucoma, mientras que los controles fueron seleccionados al azar de la población de estudio que no tenían un diagnóstico de glaucoma durante el período de observación y que tenían una visita en el centro. Se seleccionaron 667 casos, de los cuales 170 tenían un diagnóstico de GAA, 31 tenían otras formas específicas de glaucoma y 466 tenían glaucoma sin especificar.

Se utilizó la regresión logística condicional para calcular la razón de posibilidades (Odd Ratio, OR) e intervalo de confianza del 95% (IC) para la asociación entre cualquier uso de estatinas y el riesgo de desarrollar glaucoma. A continuación, se muestran los resultados ajustados para los factores de confusión (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados primarios relacionados con las estatinas e incidencia de glaucoma. Adaptada de McGwin et al., 2004.

Uso de estatinas, sí	OR 0.85 (0.66 - 1.09), IC 95%
Uso de estatinas actual	OR 0.94 (0.70 - 1.27), IC 95%
Uso de estatinas pasado	OR 0.74 (0.53 - 1.04), IC 95%
Uso de estatinas < 12 meses	OR 1.03 (0.77 - 1.39), IC 95%
Uso de estatinas 12 – 23 meses	OR 0.75 (0.46 - 1.23), IC 95%
Uso de estatinas > 23 meses	OR 0.60 (0.39 - 0.92), IC 95%
Uso de no estatinas, sí	OR 0.59 (0.37 - 0.97), IC 95%
Uso de no estatinas actual	OR 0.60 (0.29 - 1.27), IC 95%
Uso de no estatinas pasado	OR 0.59 (0.32 - 1.09), IC 95%
Uso de no estatinas < 12 meses	OR 0.38 (0.18 - 0.79), IC 95%
Uso de no estatinas = 12 meses	OR 0.95 (0.50 - 1.79), IC 95%
Uso de estatinas solo	OR 0.86 (0.66 - 1.11), IC 95%
Uso de no estatinas solo	OR 0.60 (0.30 - 1.18), IC 95%
Uso de estatinas y no estatinas	OR 0.52 (0.26 - 1.04), IC 95%

En la tabla se muestra que el uso de estatinas durante más de 23 meses se asoció con una reducción significativa del riesgo de glaucoma (OR 0.60). Además, el uso de hipolipemiantes no estatinas también fue asociado con un riesgo significativamente reducido de glaucoma (OR 0.59), aunque esta asociación se limita a aquellos con menos de 12 meses de uso (OR 0.38). Al considerar el efecto conjunto de estatinas y otros agentes reductores, las mayores reducciones del riesgo fueron asociadas al uso de ambos tipos de medicamentos (OR 0.52), seguido por el uso de hipolipemiantes no estatinas (OR 0.60), y el uso de estatinas solamente (OR 0.86). Sin embargo, ninguna de estas asociaciones fue estadísticamente significativa.

A pesar de ser un resultado prometedor, los autores de este primer estudio consideraron que este efecto de las estatinas debería ser confirmado con muestras de mayor tamaño y períodos más largos de seguimiento (McGwin et al., 2004).

En 2010, **Leung et al.** publican un estudio de cohorte prospectivo que investigó los posibles efectos de la simvastatina en la progresión del campo visual en pacientes con glaucoma de tensión normal (GTN) (Leung et al., 2010). El GTN se definió de la siguiente manera:

1. Seis lecturas medias de PIO menores de 21 mm Hg, no más de 1 lectura igual a 23 o 24 mm Hg y ninguna medición mayor de 24 mm Hg.
2. Ángulos de drenaje abiertos en la gonioscopía.
3. Excavación papilar y pérdida del anillo neuroretiniano.
4. Defecto de campo visual.
5. Ausencia de causas secundarias (p. ej., trauma previo, uveítis).

Se incluyeron aquellos pacientes con GTN de 18 años o más con al menos 2 de las siguientes afecciones sistémicas (hipertensión, hipotensión, cardiopatía isquémica, arritmia, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, accidente cerebrovascular, migraña, apnea del sueño o fenómeno de Raynaud). Sin embargo, se excluyeron aquellos que tomaban otras estatinas que no fuesen simvastatina, que tuvieran antecedentes de tratamiento de glaucoma (p. ej., uso de medicamentos, láser o cirugía), y pacientes con enfermedades que impidieran la medición precisa de la PIO, agudeza visual, grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y pruebas de campo visual.

La cohorte final estaba compuesta por 256 pacientes, de los cuales 31 (12.1%) tomaban simvastatina (20-40 mg) y 225 (87.9%) no. A los pacientes se les recetó simvastatina durante todo el estudio y se hizo un seguimiento durante 36 meses.

En el análisis, se identificaron factores de riesgo significativos para la progresión del campo visual, tales como la edad avanzada al inicio del estudio, la presencia de hemorragia de disco óptico y los antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV).

En los resultados obtenidos, se pudo observar que 8 de 121 (6.6%) de los sujetos con progresión del campo visual y 23 de 135 (17.0%) de los sujetos con campo visual estable estaban tomando simvastatina ($P = 0.011$). Por lo tanto, el uso de estatinas se asoció con la estabilización del campo visual, ya que hubo un mayor número de pacientes que tomaban simvastatina que permanecieron estables y sin progresión.

Además, el modelo de regresión logística con ajustes por antecedentes de ACV, hemorragias de disco óptico y edad al inicio del estudio, mostró que el uso de simvastatina confirió un efecto protector frente a la progresión del campo visual, al obtener un riesgo relativo (RR) de 0.36 con un IC del 95% (P = 0.030). Un RR de 0.36 equivale a una reducción del riesgo de progresión de más del 60%.

No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas (P = 0.213) entre la PIO media en el grupo que recibió estatinas (15.04 ± 2.47 mm Hg) en comparación con el grupo que no recibió (14.37 ± 2.78 mm Hg), y entre la máxima medida de PIO en el grupo que tomaba estatinas (17.61 ± 2.93 mm Hg) en comparación con el grupo que no (17.71 ± 3.71 mm Hg) (P = 0.865).

Aunque el estudio muestra resultados interesantes, sigue presentando ciertas limitaciones, proponiendo una estandarización de la dosis de estatina en todos los participantes para conseguir resultados aún más fiables (Leung et al., 2010).

En 2012, **Marcus et al.** publicaron la asociación entre el uso de medicamentos para reducir el colesterol y el GAA incidente como conclusión de un gran estudio de cohorte prospectivo (Marcus et al., 2012). El GAA incidente se definió como la pérdida de campo visual en al menos un ojo en el seguimiento.

La población de estudio consistió en 7983 individuos de 55 años o más, y se utilizaron datos de 3939 participantes que no tenían GAA al inicio del estudio y que completaron al menos un examen de seguimiento. Los participantes se sometieron a un examen ocular al comienzo del estudio y a dos exámenes de seguimiento. En cada visita, se tomaron tres mediciones de PIO en cada ojo, se registró el valor medio de estas, y se utilizó la mediana más alta de ambos ojos en el análisis.

Los datos sobre las prescripciones de medicamentos se obtuvieron de una red informática centralizada en el distrito de estudio. Los agentes reductores del colesterol se clasificaron como estatinas (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina) o hipolipemiantes no estatinas (fibratos, resinas de intercambio iónico o ácido nicotínico y derivados). El uso de estos medicamentos se registró como el número de días de uso durante el seguimiento.

Además, se midieron otras covariables al inicio, tales como la edad, el sexo, el tabaquismo, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, el uso de antihipertensivos, el índice de masa corporal, el colesterol total, la miopía, la PIO, el tratamiento para reducir la PIO y los antecedentes familiares de glaucoma.

Para permitir la evaluación de una posible relación entre la duración del tratamiento y la respuesta, se realizó un análisis (Tabla 3) después de dividir en tres categorías basadas en la duración del uso de medicamentos (sin uso, uso acumulativo durante dos años o menos, y uso acumulativo durante más de dos años), y un último análisis para explorar la influencia de los medicamentos para reducir el colesterol en la PIO. Un valor P de 0.05 o menor se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 3. Resultados de *Hazard Ratio* (HR) y Valor P relacionados con las estatinas e incidencia de glaucoma. Adaptada de Marcus et al., 2012.

Uso acumulativo por menos de 2 años	HR 0.89 (0.41-1.94), IC 95% (P = 0.77)
Uso acumulativo por más de 2 años	HR 0.46 (0.23-0.94), IC 95% (P = 0.033)
Uso de estatinas y riesgo de glaucoma	HR 0.54 (0.31-0.96), IC 95% (P = 0.034)
Uso de no estatinas y riesgo de glaucoma	HR 2.07 (0.81-5.33), IC 95% (P = 0.13)

Según los resultados de la tabla ajustados por edad y sexo, PIO basal y tratamiento para reducir la PIO, antecedentes familiares de glaucoma y miopía, los participantes que usaban estatinas tuvieron una reducción significativa del riesgo de GAA (HR 0.54, P = 0.034). Sin embargo, el uso de hipolipemiantes no estatinas no se asoció significativamente con el GAA incidente (HR 2.07, P = 0.13). Hubo una tendencia hacia un riesgo reducido de GAA incidente con el uso prolongado de estatinas.

En el análisis que relacionaba a las estatinas con la PIO, se obtuvo un valor P igual a 0.96, el cual indica que no hubo un efecto significativo de reducción de la PIO de estos medicamentos. De esta manera, y en concordancia con los resultados publicados previamente (De Castro et al., 2007; Leung et al., 2010), se pudo diferenciar entre el efecto protector de las estatinas causado por un efecto reductor de la PIO o por un efecto protector directo en el tejido neural.

Los autores concluyeron que las estatinas deben explorarse más a fondo como una nueva posibilidad terapéutica para el tratamiento del GAA, especialmente para

aquellos pacientes en los que la progresión de la enfermedad continúa a pesar de una reducción de la PIO aparentemente suficiente (Marcus et al., 2012).

En un estudio de cohorte retrospectivo de **Stein et al.**, se buscó determinar si era la mejora en la hiperlipidemia o los medicamentos utilizados para tratarla (estatinas) los que podían ser responsables del riesgo reducido de glaucoma que se observó en estudios anteriores (Stein et al., 2012). Para ello, se utilizó una gran base de datos que contenía registros médicos detallados de todas las personas que recibieron cualquier forma de cuidado ocular desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2009 en EE.UU. Las personas que se incluyeron en el análisis cumplían los siguientes criterios:

1. Edad \geq 60 años.
2. Inscripción continua en el plan médico durante al menos dos años.
3. Dos o más visitas a un oftalmólogo u optometrista.
4. Al menos un diagnóstico de hiperlipidemia.

Se identificó y cuantificó el uso de estatinas, y se evaluó la exposición a ciertos medicamentos para reducir el colesterol sin estatinas.

Las variables que se tuvieron en cuenta en el análisis fueron: el desarrollo de GAA, la progresión de un diagnóstico de sospecha de glaucoma a uno de GAA, y la necesidad de medicamentos tópicos, láser o cirugía. De esta manera, se pudo estudiar si existía una asociación entre el uso de estatinas y alguna de estas variables. Para todos los análisis, los valores de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Hubo 524109 personas que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue de 68.1 (\pm 6.7) años, el 53.5% fueron mujeres, y la distribución racial incluyó 413066 blancos (87.4%), 28004 negros (5.9%), 19651 latinos (4.2%), 8644 asiáticos (1.8%) y 3497 individuos de otras razas (0.7%).

De los inscritos, el 60.3% tenían al menos una receta de estatinas, al 4% solo se les recetó agentes reductores del colesterol sin estatinas y al 35.7% no se les recetó ningún medicamento durante el período de seguimiento. Entre los usuarios de estatinas, el 29.4% también tenían al menos una receta de algún otro hipolipemiente. Para aquellos que estaban tomando estatinas, el tiempo promedio de uso fue de 800 días \pm 621 y el 96% usó estos medicamentos durante al menos 30 días.

Un total de 10266 pacientes (4.3%) recibieron al menos un diagnóstico de GAA incidente. La edad media fue de 69.7 (\pm 6.7) años, y se pudo observar que los blancos tuvieron un menor riesgo de desarrollar glaucoma que los negros, los latinos y los asiáticos. Hubo 6934 (14.0%) pacientes que desarrollaron GAA entre los 49628 que habían sido diagnosticados en el período retrospectivo con sospecha de glaucoma, y 11420 a quienes se les recetó un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

Después del ajuste por factores de confusión, se puede observar en la tabla que el riesgo de desarrollar GAA disminuyó un 0.3% por cada mes adicional de exposición a estatinas, un 4% en aquellos pacientes con hiperlipidemia que tomaron estatinas durante 1 año en los últimos dos años, y un 8% en aquellos que tomaron estatinas durante 2 años, en comparación con aquellos que no tomaron estos medicamentos. Sin embargo, no hubo asociación significativa entre el consumo de otros agentes reductores del colesterol y el desarrollo de GAA (Tabla 4).

Se puede comprobar que el riesgo de progreso de sospecha de glaucoma a GAA disminuyó un 0.4% por cada mes adicional, un 5% en las personas que tomaron estatinas durante 1 año, y un 9% en aquellos que tomaron durante 2 años. Del mismo modo, no hubo diferencias estadísticamente significativas para aquellos que usaron medicamentos para reducir el colesterol sin estatinas (Tabla 5).

El riesgo de necesidad de terapia médica para el glaucoma disminuyó un 0.4% por cada mes adicional, un 5% en aquellos que tomaron estatinas durante 1 año, y un 10% en aquellos que tomaron durante 2 años. En el caso de los pacientes que estaban tomando hipolipemiantes sin estatinas, el riesgo de necesidad de terapia médica disminuyó un 0.6% por cada mes adicional, un 7% en las personas que tomaron estos medicamentos durante 1 año, y un 14% en aquellos que los tomaron durante 2 años (Tabla 6).

También se pudo observar que el riesgo de que un individuo con GAA requiriera intervención quirúrgica (cirugía o láser) no fue significativamente diferente (HR 1.002, P = 0.68) por cada mes adicional de exposición a estatinas, obteniéndose un resultado similar para el resto de los medicamentos reductores del colesterol (HR 0.992, P = 0.27).

Por último, se probó una interacción entre la edad y el uso de estatinas para determinar si el uso de estos medicamentos en personas mayores (> 67 años) afectaba de manera diferente al riesgo de desarrollar GAA entre individuos más jóvenes (\leq 67 años). No obstante, esta interacción no fue significativa ($P = 0.43$).

Tabla 4. Resultados relacionados con el uso de estatinas y el desarrollo de GAA. Adaptada de Stein et al., 2012.

Uso de estatinas	Resultados obtenidos (IC 95%)	% Reducción del riesgo
Por cada mes adicional	HR 0.997 (0.994-0.999), $P = 0.0056$	0.3%
Durante 1 año	HR 0.960 (0.933-0.988)	4%
Durante 2 años	HR 0.922 (0.870-0.976)	8%
Uso de no estatinas	$P = 0.12$	---

Tabla 5. Resultados relacionados con el uso de estatinas y la conversión de sospecha de glaucoma a GAA. Adaptada de Stein et al., 2012.

Uso de estatinas	Resultados obtenidos (IC 95%)	% Reducción del riesgo
Por cada mes adicional	HR 0.996 (0.993-0.999), $P = 0.0062$	0.4%
Durante 1 año	HR 0.952 (0.920-0.986)	5%
Durante 2 años	HR 0.907 (0.846-0.973)	9%
Uso de no estatinas	$P = 0.077$	---

Tabla 6. Resultados relacionados con el uso de estatinas y la necesidad de terapia médica para el GAA. Adaptada de Stein et al., 2012.

Uso de estatinas	Resultados obtenidos (IC 95%)	% Reducción del riesgo
Por cada mes adicional	HR 0.996 (0.993-0.998), $P = 0.0002$	0.4%
Durante 1 año	HR 0.950 (0.924-0.976)	5%
Durante 2 años	HR 0.902 (0.854-0.953)	10%
Uso de no estatinas	Resultados obtenidos (IC 95%)	% Reducción del riesgo
Por cada mes adicional	HR 0.994 (0.990-0.998), $P = 0.0017$	0.6%
Durante 1 año	HR 0.928 (0.886-0.972)	7%
Durante 2 años	HR 0.862 (0.785-0.946)	14%

En resumen, este trabajo puso de manifiesto que aquellos a quienes se les prescribieron estatinas experimentaron una disminución del riesgo de desarrollar GAA, de conversión de un diagnóstico de sospecha de glaucoma a uno de GAA, y de recibir uno o más medicamentos tópicos para disminuir la PIO. Además, se observó que cuanto mayor era el número de meses de exposición a las estatinas, mayor fue la reducción del riesgo de desarrollar glaucoma o de requerir tratamiento médico. Para aquellos que tomaron otros agentes reductores del colesterol, se encontró una reducción en el uso de terapia médica para la enfermedad, pero no una reducción significativa en el riesgo de recibir un diagnóstico de GAA, de conversión de una sospecha de glaucoma en GAA o de necesidad de intervención quirúrgica (Stein et al., 2012).

Otro estudio de casos y controles llevado a cabo por **Chen et al.**, tenía como propósito determinar la asociación entre el uso de estatinas e incidencia de GAA en una población taiwanesa (Chen et al., 2015). El grupo de casos constaba de pacientes recién diagnosticados de GAA con hiperlipidemia de 2004 a 2011, mientras que el grupo control fue seleccionado al azar de pacientes sin diagnóstico de glaucoma.

Se recogieron todas las prescripciones de estatinas y para estandarizar su uso, se calcularon las dosis diarias definidas (DDD) prescritas durante el seguimiento. El uso promedio de estatinas se calculó como la suma de DDD dividido por la duración desde la fecha inicial de prescripción hasta la fecha de diagnóstico, y se subdividió en 3 niveles: < 30 , de 30 a 119, y ≥ 120 DDD/año.

También se consideró el efecto del uso de fármacos reductores del colesterol que no fueran estatinas, como el gemfibrozilo y el fenofibrato, entre otros. La comorbilidad (diabetes, hipertensión, depresión) se consideró como un factor de confusión en este estudio y, también, las visitas de atención ocular, las cuales se calcularon utilizando la frecuencia de visitas desde la fecha de diagnóstico de hiperlipidemia hasta la fecha de diagnóstico de GAA.

Los grupos de casos y controles tenían una edad media similar (64 años) y la misma proporción de sexos (50.5% hombres, 49.5% mujeres). El 55% de los pacientes con GAA y el 53% de los pacientes del grupo control utilizaron alguna vez estatinas. El

porcentaje de uso de hipolipemiantes no estatinas no mostró ninguna diferencia entre el grupo de casos y el grupo control ($P > 0.05$).

Tabla 7. Resultados relacionados con la exposición a estatinas y el riesgo de GAA.

Adaptada de Chen et al., 2015.

Variables	Odds Ratio ajustado (IC 95%)
Exposición a estatinas, sí	OR 1.02 (0.90-1.15)
<i>Exposición promedio a estatinas (DDD/año):</i>	
< 30	OR 0.87 (0.73-1.03)
30 – 119	OR 1.03 (0.88-1.21)
≥ 120	OR 1.24 (1.03-1.49)
<i>Según subtipos de estatinas:</i>	
Simvastatina	OR 1.09 (0.93-1.27)
Lovastatina	OR 0.86 (0.74-1.01)
Pravastatina	OR 1.19 (0.98-1.44)
Fluvastatina	OR 1.18 (0.98-1.42)
Atorvastatina	OR 0.90 (0.78-1.05)
Rosuvastatina	OR 0.93 (0.74-1.17)

La tabla muestra el efecto del uso de estatinas y el riesgo de glaucoma. Después del ajuste por factores de confusión, los pacientes que tomaban estatinas no se asociaron significativamente con GAA (OR 1.02) en comparación con los pacientes que no tomaban estos medicamentos. Además, se observó que los pacientes con una alta dosis de exposición a estatinas (≥ 120 DDD) tenían 1.24 veces mayor riesgo de GAA (OR 1.24). Los resultados también revelaron que la incidencia de GAA se incrementó con el aumento de la dosis de exposición a estatinas ($P = 0.0458$).

También se observa la asociación entre el uso de diferentes subtipos de estatinas y el GAA. Después del ajuste por factores de confusión, los resultados mostraron que no había diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los subtipos de estatinas y el riesgo de GAA.

Es importante saber que el GAA se trata de un tipo frecuente de glaucoma en la población taiwanesa y, como ya sabemos, se caracteriza por la pérdida irreversible de las células ganglionares de la retina, lo que dará lugar a una pérdida de visión.

Anteriormente, hemos comprobado que varios estudios han sugerido que las estatinas pueden ser protectoras frente al GAA, mientras que otros han reportado efectos nulos. En este estudio, se ha observado que el riesgo de glaucoma en pacientes con hiperlipidemia que tomaban estatinas era el mismo que en el grupo que no tomaba estatinas, y que este riesgo era relativamente mayor en los casos con una dosis más alta de medicamento en comparación con aquellos con una dosis menor. También, se ha demostrado que no hubo diferencias entre los distintos subtipos de estatinas y el GAA.

Sin embargo, este estudio no puede ser directamente comparado con otros debido a su diferente diseño y a la metodología utilizada. Seguramente que una razón sea la política de prescripción en el SNS de Taiwán, ya que tiene normas estrictas para la prescripción de estatinas, lo que significa que solo los pacientes con hiperlipidemia severa pueden ser usuarios de estos medicamentos. Además, a pesar del gran tamaño de la muestra, la cohorte de estudio consistió solo en la población taiwanesa y, por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar fácilmente a otros grupos de población. Sin embargo, sería una ventaja si se compara con otros estudios más pequeños que reunían pacientes de una región específica que no podía representar a toda la población.

Debido a que aún no se tiene claro el mecanismo exacto por el que una dosis más alta de estatinas podría conducir a un mayor riesgo de glaucoma, se debería realizar un estudio más detallado para aclarar este problema (Chen et al., 2015).

Más recientemente, se llevó a cabo un estudio de **Talwar et al.** sobre una cohorte de más de 25000 pacientes, todos ellos mayores de 60 años, con dislipemia, sin diagnóstico preexistente de GAA, y un seguimiento por parte de un oftalmólogo u optometrista durante un periodo de dos años (Talwar et al., 2017).

Mediante un modelo de análisis multivariante, se trató de confirmar si el uso de estatinas protegía frente a la aparición de glaucoma. Además, y con la finalidad de seleccionar una de las estatinas y una dosificación para el diseño de futuro ensayos clínicos, se comprobó si había diferencias entre las distintas estatinas y sus dosis.

Este estudio confirmó que el riesgo de aparición de GAA era un 21% menor en los usuarios de estatinas. También, puso de manifiesto la no existencia de diferencia entre atorvastatina y el resto de las estatinas prescritas (lovastatina, simvastatina,

cerivastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pravastatina). Tampoco encontró diferencias entre la dosis diaria de 40 mg y el resto de las dosis (10, 20 y 80 mg).

Debido a que el riesgo de efectos adversos aumenta con el incremento de la dosis diaria de estatinas, exponer a los participantes a una dosis relativamente alta de 80 mg parecería innecesario, siendo una dosis de 40 mg o menos más apropiada. Además, en comparación con la atorvastatina, ningún otro tipo de estatina fue más protector contra el GAA. Por esta razón, el estudio concluye que atorvastatina 40 mg sería la propuesta a seleccionar para un ensayo clínico dirigido a constatar y medir el efecto protector frente al GAA (Talwar et al., 2017).

Hace un año se publicó un nuevo estudio de cohorte de **Kang et al.** En esta ocasión, el objetivo también era conocer si los niveles elevados de colesterol se asociaban a un mayor riesgo de GAA (Kang et al., 2019).

Se analizaron tres cohortes distintas y se incluyeron 886 individuos con casos confirmados de GAA incidente y una edad media de 68.5 años. Se preguntó a los pacientes sobre el diagnóstico de colesterol elevado y sobre el uso actual de cualquier medicamento para reducir el colesterol, incluidas estatinas y otros hipolipemiantes. También se determinó la duración del uso de estatinas.

En este gran estudio con una duración total de seguimiento ≥ 15 años, los niveles de colesterol elevado se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar GAA. Se observó que cada aumento de 20 mg / dL en el colesterol total se asoció con un aumento del 7% en el riesgo de GAA y un aumento del 6% entre aquellos que nunca usaron medicamentos para reducir el colesterol.

De acuerdo con otros estudios, se observó que una mayor duración del uso de estatinas se asoció con un menor riesgo de GAA. Estudios anteriores definieron el uso de estatinas de larga duración como ≥ 2 años; sin embargo, este estudio proporciona los primeros datos que muestran que ≥ 5 años de uso se asociaron con un riesgo 21% menor, y que ≥ 10 años de uso se asociaron con un riesgo 40% menor de GAA.

La asociación inversa entre el uso de estatinas durante ≥ 5 años y el riesgo de GAA fue más fuerte entre los pacientes que tenían ≥ 65 años, lo que puede deberse a un mayor poder en este grupo de edad, porque tanto el uso de estatinas como el riesgo

de GAA es bajo en personas más jóvenes. Por último, se evaluó la asociación con la duración de uso de otros medicamentos reductores del colesterol y esta fue débil (Kang et al., 2019).

4.1.2. Estatinas con diferente medicación sistémica

En el primer estudio que se encontró, **De Castro et al.** evaluaron el efecto de las estatinas y la aspirina en los parámetros de la cabeza del nervio óptico en pacientes sospechosos de glaucoma (De Castro et al., 2007). Los criterios de inclusión en este estudio de cohorte retrospectivo fueron los siguientes:

1. Diagnóstico de GAA sospechoso.
2. Un mínimo de dos pruebas mediante Tomografía Retiniana de Heidelberg (TRH) separadas por ≥ 12 meses.
3. PIO normal (< 22 mm Hg) durante todo el periodo de estudio.
4. Falta de defectos significativos en el campo visual al inicio (dentro de los límites normales en la prueba de hemicampo de glaucoma).
5. Ángulo abierto en gonioscopía.
6. Agudeza visual basal mejor corregida mayor que 6/12 (AV = 0.5).
7. Fiable historial de medicamentos.

Se asignó a los sujetos a una de las tres categorías según el uso de medicamentos: estatinas y aspirina, solo estatinas, y solo aspirina. Estos sujetos podían tomar cualquier estatina o aspirina a cualquier dosis y durante más de 23 meses. Los sujetos que nunca tomaron aspirina o estatinas comprendieron el grupo control.

Setenta y seis pacientes cumplieron los criterios de inclusión para participar en este estudio. Hubo 12 pacientes en el grupo de 'solo estatinas', 13 en el grupo de 'solo aspirina', 12 en el grupo de 'estatinas y aspirina' y 39 en el grupo de control.

Los datos recopilados de los registros médicos incluyeron edad, sexo, raza, PIO, espesor corneal central, miopía, hipertensión arterial, diabetes, migraña, cáncer, trastornos del metabolismo lipídico, hipotiroidismo, enfermedad autoinmune, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial y vasculitis. También se registraron parámetros de la cabeza del nervio óptico mediante TRH, cuya aplicación clínica más importante es la detección de daños glaucomatosos de la cabeza del nervio óptico y el

seguimiento de la progresión de la enfermedad. A continuación, se pueden observar los distintos parámetros y su variación a lo largo del estudio (Tabla 8).

Tabla 8. Variación en los parámetros de TRH en cada uno de los grupos de estudio. Adaptada de De Castro et al., 2007.

Parámetros	Estatinas	Aspirina	Estatinas + aspirina
Área de excavación		X	X
Área de anillo		X	X
Cociente área de excavación/disco			
Cociente área de anillo/disco			
Volumen de excavación			
Volumen de anillo	X		
Profundidad media excavación		X	X
Profundidad máxima excavación		X	X
Variación de la altura del contorno	X		X
Índice de morfología excavación			
Cociente excavación/disco lineal			
Área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina	X		X
Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (ECFNR)	X		
ECFNR temporal		X	
ECFNR superotemporal	X		X
ECFNR inferotemporal	X		X
ECFNR nasal			X
ECFNR superonasal	X		X
ECFNR inferonasal	X	X	X

En la tabla se puede comprobar que hubo un aumento significativo a lo largo del tiempo en el volumen de anillo, el área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina, el ECFNR y el ECFNR superotemporal, inferotemporal, superonasal e inferonasal para el grupo de 'solo estatinas' en comparación con los controles. Hubo una diferencia significativa en la variación de la altura del contorno entre los grupos de 'estatinas solamente' y 'estatinas y aspirina' en comparación con los grupos control, aunque esta tendencia fue hacia una progresión glaucomatosa. El grupo de 'estatinas y aspirina' también mostró un aumento estadísticamente significativo en el área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina y el ECFNR inferonasal en comparación con los controles. En general, los grupos de 'solo aspirina' y 'estatina y aspirina' demostraron una tendencia hacia la protección contra el glaucoma en el área de excavación, el área de anillo, la profundidad media de excavación, la profundidad máxima de excavación y

varias medidas de ECFNR, pero estos resultados no fueron significativos en comparación con los controles.

Los datos sobre el número de pacientes de cada grupo que progresaron a glaucoma al final del intervalo de estudio se muestran en la siguiente tabla, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados primarios relacionados con las estatinas y progresión de glaucoma. Adaptada de De Castro et al., 2007.

Grupo	Número de pacientes que progresaron a glaucoma (% total)
Control	9 de 39 (23.1%)
Solo estatinas	1 de 12 (8.33%)
Solo aspirina	3 de 13 (23.1%)
Estatinas + aspirina	2 de 12 (16.7%)
Valor P	0.833

Por lo tanto, los resultados sugieren que los pacientes con sospecha de glaucoma que tomaban estatinas durante al menos 23 meses, pero no aspirina, mostraron cambios en la cabeza del nervio óptico que explican un posible efecto protector de estos medicamentos contra la progresión del glaucoma. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la progresión de la enfermedad entre cada una de las poblaciones de estudio según las mediciones del campo visual (prueba de hemicampo).

Al igual que las estatinas, se ha demostrado que la aspirina posee propiedades neuroprotectoras. Además, la aspirina inhibe la enzima ciclooxigenasa que está implicada no solo en la mediación de la inflamación, sino también en la promoción de la agregación plaquetaria, pudiendo así mejorar la perfusión del nervio óptico mediante la estabilización del flujo sanguíneo.

Sin embargo, los resultados de este estudio no muestran un efecto protector de la aspirina. Las posibles explicaciones incluyen el hecho de que los sujetos que tomaron estatinas y aspirina eran más propensos a sufrir dislipidemia y enfermedad de las arterias coronarias que aquellos pacientes que tomaban estatinas solo, y ambas enfermedades se han asociado con la progresión del glaucoma. Otra explicación es que los mecanismos de acción de las estatinas y la aspirina pueden ejercer un efecto

diferencial sobre el nervio óptico. Es probable que la aspirina no prevenga el desarrollo de glaucoma como habíamos planteado, ya que al inhibir la ciclooxigenasa disminuye la producción de prostaglandinas, lo que teóricamente puede aumentar la PIO.

En conclusión, el uso de estatinas durante más de 23 meses se asocia con una progresión lenta de la enfermedad. No obstante, dadas las limitaciones de este estudio, como el pequeño tamaño de la población, no se pueden sacar conclusiones firmes. Por esta razón, se necesitan nuevos estudios que proporcionen una evaluación más potente de las estatinas como una posible terapia complementaria para la prevención y/o el tratamiento del glaucoma (De Castro et al., 2007).

Una investigación de **Iskedjian et al.** estudió la relación entre el uso de medicamentos sistémicos (entre los que figuraban las estatinas) y una menor necesidad de terapia adyuvante para reducir la PIO en aquellos pacientes que ya tomaban un análogo de prostaglandina tópico para controlar el glaucoma (Iskedjian et al., 2009).

En esta ocasión, se obtuvieron registros de prescripciones de una muestra aleatoria que representaba el 75% de los residentes de Quebec (Canadá), entre el 1 de enero de 2001 y el 1 de marzo de 2005, y que hubieran recibido al menos uno de los siguientes análogos de prostaglandinas en monoterapia: bimatoprost, latanoprost o travoprost.

En este estudio de cohorte retrospectivo, los pacientes fueron clasificados en dos grupos: un primer grupo formado por aquellos usuarios de análogos de prostaglandinas solamente, y un segundo grupo compuesto por aquellos que tomaban análogos de prostaglandinas y que, además, habían recibido terapia complementaria para el tratamiento del glaucoma, y ambos grupos durante un período de 12 meses. También se categorizaron en función del uso de medicamentos sistémicos: estatinas, antihipertensivos, antidiabéticos, diuréticos o una combinación de uno o más de estos grupos de medicamentos.

En la siguiente tabla se puede observar la proporción de pacientes que tomaban análogos de prostaglandinas y requerían terapia adyuvante (Tabla 10). Solo los valores de $P \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 10. Porcentaje de pacientes con glaucoma que comienzan con análogos de prostaglandinas (N = 8548) y requieren terapia adyuvante (ADY). Adaptada de Iskedjian et al., 2009.

Uso de medicamentos sistémicos	% ADY	Valor P
No uso de antihipertensivos, estatinas, antidiabéticos o diuréticos	32.4	---
Estatinas solo	29.2	0.076
Antihipertensivos solo	22.5	< 0.001
Antidiabéticos solo	36.4	0.266
Diuréticos solo	31.8	0.450
Combinación de estatinas + antihipertensivos	25.2	< 0.001
Combinación de estatinas + antihipertensivos + antidiabéticos	21.8	< 0.001
Combinación de diuréticos + estatinas ó antihipertensivos ó antidiabéticos	24.5	< 0.001

Se puede comprobar que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que iniciaron la terapia adyuvante en aquellos que usaban estatinas (29.2%) en comparación con aquellos que no tomaban medicamentos sistémicos (32.4%).

Sin embargo, se puede observar que sí hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que iniciaron la terapia adyuvante de glaucoma entre aquellos que tomaban estatinas junto con antihipertensivos (25.2%) y aquellos que no tomaban medicamentos sistémicos (32.4%). Ocurre lo mismo con aquellos pacientes que combinaban estatinas con antihipertensivos y medicamentos antidiabéticos (21.8%), y aquellos que usaban diuréticos y al menos 1 de los siguientes medicamentos: estatinas, antihipertensivos o antidiabéticos (24.5%). Así pues, en estos casos fueron menos los pacientes que comenzaron una terapia complementaria para el tratamiento del glaucoma.

De acuerdo con los resultados, se encontró una asociación profunda entre el uso de antihipertensivos y una menor necesidad de medicamentos tópicos reductores de la PIO en pacientes que tomaban análogos de prostaglandinas durante al menos un año. Estos resultados confirman los hallazgos de estudios previos que sugieren que algunos medicamentos sistémicos pueden tener un efecto en la disminución de la PIO, ya sea

directa o indirectamente, o alguna sinergia con terapias tópicas, mejorando así la reducción de la PIO de los análogos de prostaglandinas.

En conclusión, este estudio no mostró ningún efecto protector de los medicamentos antidiabéticos, de los diuréticos ni de las estatinas en el control del glaucoma. No obstante, otros estudios demuestran un efecto beneficioso de las estatinas en la enfermedad (Iskedjian et al., 2009).

Un año más tarde, **Owen et al.** analizaron la asociación entre el uso de tratamientos médicos para reducir los niveles de presión arterial (PA) y colesterol en sangre y la menor probabilidad de diagnóstico y/o necesidad de tratamiento para el glaucoma (Owen et al., 2010).

Se trató de un estudio de casos y controles anidado, en el que los casos fueron pacientes diagnosticados por primera vez de glaucoma o hipertensión ocular entre 2000 y 2007, y con edades comprendidas entre 40 y 90 años. Se exigió un mínimo de 5 años de registros continuos en la base de datos antes de la fecha de diagnóstico, y se intentó emparejar un solo control para cada caso por sexo y año de nacimiento.

Se identificaron 17556 personas en el estudio (8778 casos y 8778 controles) con una edad media de 70 años y un 53% de mujeres. En los registros de cada caso y control se buscaron prescripciones de antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los canales de calcio, β -bloqueantes, diuréticos y otros) y estatinas (simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, cerivastatina) en los 5 años anteriores a la fecha de diagnóstico del caso.

El estudio encontró que hubo una mayor prevalencia de prescripción de todos los grupos de medicamentos (IECA, antagonistas de los canales de calcio, diuréticos, estatinas y otros antihipertensivos) en los casos en comparación con los controles, excepto de los β -bloqueantes, para los cuales la prevalencia de uso en los casos fue menor (22.5% de los casos, 23.6% de los controles). La diferencia parecía ser impulsada por los bloqueantes β_1 selectivos (18.2% de los casos, 20.0% de los controles), en lugar de los β -bloqueantes no selectivos (5.6% de los casos, 5.1% de los controles) (Tabla 11).

Estos resultados han demostrado que los pacientes con glaucoma que asisten a los servicios de atención primaria tienen una menor probabilidad de tener un historial de tratamiento con bloqueantes β_1 selectivos que aquellos sin diagnóstico de glaucoma. No hubo evidencia que sugiriera una asociación entre el uso de estatinas y el desarrollo de glaucoma, a pesar de su posible efecto protector. Por el contrario, el tratamiento con tiazidas se asoció con un mayor riesgo de glaucoma, mientras que los IECA, antagonistas de los canales de calcio y otros medicamentos reductores de la PA no tuvieron efecto.

Tabla 11. Historial de prescripción de medicamentos orales en los 5 años anteriores a la fecha de diagnóstico de glaucoma. Adaptada de Owen et al., 2010.

Fármaco	% Controles	% Casos	Valor P
β -bloqueantes	23.6	22.5	< 0.001
β_1 selectivos	20.0	18.2	< 0.001
No selectivos (β_1 y β_2)	5.1	5.6	< 0.001
IECA	24.3	26.3	< 0.001
Antagonistas canales de calcio	20.4	21.8	< 0.001
Diuréticos (tiazidas)	22.5	25.0	< 0.001
Estatinas	18.7	19.6	< 0.001
Otros antihipertensivos	6.1	7.0	< 0.001

Desde finales de la década de 1960, cuando se informó del efecto hipotensor intraocular de los β -bloqueantes, estos medicamentos tópicos se han utilizado ampliamente en el tratamiento del glaucoma. Los β -bloqueantes no selectivos, principalmente timolol, se han utilizado para disminuir la PIO mediante la reducción de la producción de humor acuoso en los cuerpos ciliares; mientras que los bloqueantes β_1 selectivos, como el betaxolol, se han utilizado con menor frecuencia y se consideran menos efectivos como reductores de la PIO. Por lo tanto, no se esperaba el descubrimiento en este estudio de una asociación entre el uso sistémico de bloqueantes β_1 selectivos, en lugar de β -bloqueantes no selectivos, y un menor riesgo de glaucoma, lo que aumenta la posibilidad de acciones farmacológicas más complejas de estos medicamentos, además de un efecto directo sobre la PIO.

Explorar esta noción puede incluir la consideración de otras propiedades de los β -bloqueantes orales, como la penetración ocular y las influencias en la hemodinámica ocular, incluidos los diferentes efectos sobre el flujo sanguíneo ocular y la presión de perfusión. Así pues, la investigación de la acción farmacoterapéutica de los β -bloqueantes con diferente selectividad por los receptores adrenérgicos, puede ofrecer nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento del glaucoma (Owen et al., 2010).

En 2014, **Khawaja et al.** examinaron la asociación entre el uso de medicamentos sistémicos comunes y la PIO gracias a un estudio de cohorte prospectivo (Khawaja et al., 2014).

Realizaron examen oftalmológico y medida de la PIO a 8623 personas entre 2004 y 2011. La edad media de los participantes incluidos fue de 68 años (rango entre 48 y 92 años) y el 56% eran mujeres. Aquellos con una diferencia de PIO entre ambos ojos > 5 mm Hg o con antecedentes de procedimiento o medicación para el glaucoma, fueron excluidos del estudio.

Se analizaron las clases de medicamentos tomados con mayor frecuencia en la población británica, y estos eran los IECA, ARA II, α y β -bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio, diuréticos, nitratos, estatinas, antidiabéticos (insulina, biguanidas y sulfonilureas), aspirina y AINE, excluyendo la aspirina.

La tabla resume el número de participantes que toman cada clase de medicamento y proporciona una comparación de la PIO media entre los que toman y no toman cada uno de ellos. Los participantes que usaron β -bloqueantes ($P < 0.001$), nitratos ($P < 0.001$), estatinas ($P = 0.002$) o aspirina ($P < 0.001$) tuvieron una PIO menor promedio que los participantes que no usaron estos medicamentos. Sin embargo, los participantes que tomaron biguanidas o sulfonilureas tuvieron una PIO más alta promedio que los participantes que no las tomaron (Tabla 12).

Después del ajuste por factores de confusión (edad, sexo, IMC y nivel de hemoglobina glicosilada en sangre), el uso de β -bloqueantes ($P < 0.001$), nitratos ($P < 0.001$), estatinas ($P = 0.003$) y aspirina ($P < 0.001$) permaneció significativamente asociado con una PIO más baja.

Tabla 12. Comparación de la PIO media entre participantes que no toman medicamentos (1) y que toman medicamentos (2). Adaptada de Khawaja et al., 2014.

Medicamentos	Nº de personas que los toman	PIO media (1)	PIO media (2)	Valor P
IECA	1132	15.93	15.86	0.55
ARA II	455	15.91	15.98	0.68
α -bloqueantes	445	15.93	15.70	0.18
β -bloqueantes	837	16.04	15.01	< 0.001
Antagonistas canales de calcio	854	15.93	15.78	0.22
Diuréticos	1127	15.92	15.89	0.82
Nitratos	224	15.92	14.87	< 0.001
Estatinas	1565	15.99	15.67	0.002
Insulina	67	15.92	15.99	0.87
Biguanidas	203	15.90	16.44	0.029
Sulfonilureas	125	15.90	16.57	0.033
Aspirina	1282	16.00	15.54	< 0.001
AINE	580	15.92	15.90	0.88

En el presente estudio basado en la población, se descubrió que tanto el uso sistémico de β -bloqueantes como de nitratos se asociaba con una PIO reducida. No obstante, la asociación entre el uso de estatinas o aspirina y la PIO parecía explicarse por el uso concurrente de β -bloqueantes, los cuales han demostrado tener un efecto hipotensor ocular.

Es decir, la menor PIO observada se debía a que estos participantes tenían más probabilidad de haber estado usando β -bloqueantes orales que los participantes que no tomaron estatinas (Khawaja et al., 2014).

4.2. Metaanálisis

Finalmente, se encontró una revisión sistemática seguida de un metaanálisis llevado a cabo por **McCann et al.**, cuyo objetivo era examinar la evidencia clínica y epidemiológica actual que investiga la fuerza de la asociación entre el uso clínico de estatinas y la incidencia o progresión del glaucoma, y sus efectos sobre la PIO (McCann et al., 2016). Hasta la fecha, esta es la única revisión sistemática que evalúa la asociación entre el uso de estatinas y el glaucoma.

Por lo tanto, este metaanálisis se centró en estudios que investigaran dicha asociación y se incluyeron 9 de los estudios descritos anteriormente. Las fechas de publicación de todos los estudios variaron entre 2004 y 2015.

La asociación entre **el uso de estatinas y la incidencia de glaucoma** se examinó en cinco estudios: dos estudios de casos y controles anidados, un estudio de casos y controles, un estudio de cohorte retrospectivo y un estudio de cohorte prospectivo. Los resultados para cada estudio se estratificaron según la duración de la exposición a las estatinas y se realizó un metaanálisis adicional sobre los resultados de los estudios que no se estratificaron por la duración de la exposición.

Entre los estudios que evaluaron el uso a corto plazo de estatinas, **McGwin et al.** no pudieron demostrar un efecto estadísticamente significativo del uso de estatinas durante menos de 12 meses o durante 12-23 meses (McGwin et al., 2004). De acuerdo con este resultado, **Owen et al.** no encontraron una asociación significativa entre el uso de estatinas a corto plazo y la incidencia de glaucoma cuando se ajustó por comorbilidades y otros medicamentos tomados (Owen et al., 2010). **Marcus et al.** no pudieron demostrar un efecto protector estadísticamente significativo del uso de estatinas por menos de 2 años (Marcus et al., 2012). Sin embargo, **Stein et al.** encontraron efectos protectores estadísticamente significativos del uso de estatinas durante 1 año, siendo este el estudio más grande identificado (Stein et al., 2012).

Con respecto al uso a largo plazo de las estatinas, tres estudios informaron una asociación con una menor incidencia de GAA. **McGwin et al.** encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la incidencia de glaucoma y el uso de estatinas durante más de 23 meses (McGwin et al., 2004). Apoyando esto, **Marcus et al.** demostraron un efecto protector estadísticamente significativo del uso de estatinas durante más de 2 años (Marcus et al., 2012), y en el caso del estudio de **Stein et al.**, durante 2 años (Stein et al., 2012).

Este metaanálisis sugiere que la terapia con estatinas a corto plazo (≤ 2 años) confiere una reducción del 4% en la incidencia de GAA mientras que la terapia con estatinas a largo plazo (> 2 años) no confirió una reducción estadísticamente significativa. Para la exposición a las estatinas durante ≤ 2 años, el OR general estimado fue 0.96 (0.94-0.99) y para > 2 años, el OR estimado fue 0.70 (0.46-1.06) con un IC del 95%. El uso de estos medicamentos no estratificado por el tiempo de exposición tampoco confirió una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de GAA (OR 0.94 [0.83-1.06]; IC 95%).

La asociación entre **el uso de estatinas y la reducción de la progresión del glaucoma** se informó en cuatro estudios, tres de ellos eran estudios de cohorte retrospectivos y uno prospectivo. Hubo resultados contradictorios entre los estudios con respecto a la asociación entre el uso de estatinas y la progresión. **De Castro et al.** no encontraron diferencias estadísticas entre el número de pacientes que progresaron fuera de los límites normales en la prueba de campo visual en el grupo de pacientes que tomaban estatinas en comparación con los controles. Sin embargo, sí encontraron diferencias significativas en la progresión de múltiples parámetros de la cabeza del nervio óptico, lo que favoreció al grupo de estatinas (De Castro et al., 2007). En el estudio de **Iskedjian et al.**, encontraron que la proporción de pacientes que iniciaron terapia médica adyuvante para el glaucoma en el grupo de estatinas fue menor que en aquellos que no tomaron ningún medicamento sistémico, aunque esto no alcanzó significación estadística (Iskedjian et al., 2009).

En el estudio de cohorte prospectivo, **Leung et al.** encontraron que la proporción de pacientes que tomaron estatinas en el grupo que permaneció estable fue significativamente mayor que en el grupo que progresó. Además, se mostró que el uso de simvastatina confería un efecto protector significativo contra la progresión del campo visual (Leung et al., 2010). En un estudio de cohorte retrospectivo de **Stein et al.**, aquellos que tomaron estatinas durante 1 o 2 años habían disminuido el riesgo de progresar de sospechoso de GAA a GAA en comparación con aquellos que no recibieron estatinas. Sin embargo, no se redujo significativamente la necesidad de láser o cirugía con la exposición a estatinas (Stein et al., 2012).

La asociación entre **el uso de estatinas y la PIO** se presentó en tres estudios. **Leung et al.** y **Marcus et al.** no informaron cambios significativos en la PIO asociados con el uso de estatinas (Leung et al., 2010; Marcus et al., 2012). **Khawaja et al.** encontraron una reducción significativa en la PIO entre los usuarios de estatinas cuando se ajustó por edad y sexo. No obstante, cuando se ajustó para la terapia con β -bloqueantes, la asociación ya no fue significativa (Khawaja et al., 2014).

Varios autores informaron del uso de fármacos reductores del colesterol distintos a estatinas como un posible factor de confusión. **McGwin et al.** encontraron que el uso de hipolipemiantes no estatinas durante menos de 12 meses se asoció con

una menor incidencia de GAA (McGwin et al., 2004). **Stein et al.** encontraron que las personas que tomaron estos medicamentos durante 2 años tenían un 14% menos de riesgo de necesitar tratamiento para el glaucoma (Stein et al., 2012). Por el contrario, **Marcus et al.** y **Chen et al.** no demostraron efectos protectores estadísticamente significativos de los hipolipemiantes no estatinas en el glaucoma (Marcus et al., 2012; Chen et al., 2015).

También, se preguntaron si era la reducción de la hiperlipidemia la que podría ser protectora o el uso de estatinas. **Chen et al.** demostraron que las dosis más altas de estatinas estaban asociadas con un mayor riesgo de GAA, y que estas dosis más altas indicaban un control deficiente de los lípidos, lo que sería la causa del mayor riesgo de glaucoma (Chen et al., 2015).

En conclusión, los resultados del metaanálisis proporcionan evidencia de la asociación entre el uso a corto plazo de la terapia con estatinas y una menor incidencia de glaucoma. Sin embargo, el diseño observacional de los estudios en el metaanálisis limita la capacidad de hacer inferencias sobre si la exposición a las estatinas causa o no una menor incidencia de glaucoma. Además, hubo pruebas inconsistentes del efecto reductor de la PIO y del efecto en la progresión del GAA de las estatinas. Las asociaciones observadas en esta revisión justifican la necesidad de un estudio prospectivo intervencionista aleatorizado y controlado con seguimiento a corto y largo plazo para proporcionar información adicional sobre el papel de la terapia con estatinas en la prevención del inicio o la progresión del glaucoma y sus efectos sobre la PIO (McCann et al., 2016).

4.3. Mecanismos de acción de las estatinas como protección frente al glaucoma

La evidencia clínica y científica sugiere que las estatinas son capaces de reducir el riesgo de enfermedad cerebrovascular y cardiovascular independientemente de su efecto sobre los niveles de colesterol gracias a sus propiedades pleiotrópicas. Existen estudios que han demostrado que las estatinas pueden ser beneficiosas para una variedad de enfermedades oculares y, por lo tanto, ha aumentado el interés en el papel de las estatinas en los mecanismos y terapias patológicas del glaucoma.

Existen posibles mecanismos mediante los cuales se puede explicar el efecto protector de las estatinas. Uno de estos mecanismos es la inhibición de la isoprenilación de Rho GTPasa y de la actividad Rho-quinasa que ha demostrado aumentar de manera significativa la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular y, de esta manera, disminuir la PIO (Fig.3). Se ha demostrado que las estatinas afectan a varios intermediarios moleculares de las vías de salida del flujo acuoso, incluida la actividad de la Rho-quinasa (Rao et al., 2001; Song et al., 2005).

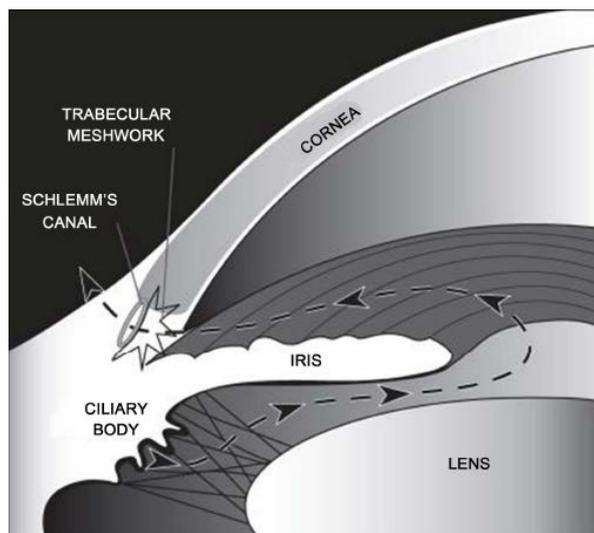


Figura 3. Vía de salida del humor acuoso. Tomada de Pokrovskaya et al., 2014.

Otro de los mecanismos propuestos, en este caso independiente de la PIO, es la neuroprotección de las células ganglionares de la retina al disminuir la citotoxicidad mediada por glutamato y al proteger contra la apoptosis en el SNC (Bösel et al., 2005). Dado que el nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina son las principales estructuras dañadas en pacientes con glaucoma, gracias a este efecto neuroprotector, se puede prevenir la isquemia del nervio óptico y, por lo tanto, retrasar el daño en los pacientes con glaucoma o prevenir su desarrollo en pacientes con riesgo de glaucoma.

Las estatinas regulan la óxido nítrico sintasa endotelial, una enzima que causa vasodilatación y un aumento en el flujo sanguíneo de la retina y la coroides a través de la producción de óxido nítrico, un mediador importante de los procesos homeostáticos oculares. Esto puede ser importante para mantener la salud del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina (Becquet et al., 1997; Nagaoka et al., 2006). Existe cierta evidencia de que el aumento del óxido nítrico disminuye la PIO (Kotikoski et al., 2003).

5. CONCLUSIONES

Tras los resultados expuestos en esta revisión bibliográfica, podemos concluir lo siguiente:

- Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, además de reducir los niveles de colesterol en sangre, presentan una serie de mecanismos de acción protectores frente al glaucoma, entre los que destacan la neuroprotección, la regulación de la óxido nítrico sintasa endotelial, y su acción sobre la Rho-quinasa.
- Se ha confirmado una asociación entre el uso de estatinas durante ≥ 2 años y una menor incidencia de glaucoma. Sin embargo, otros estudios demuestran que es la terapia con estatinas a corto plazo (< 2 años) la que confiere una reducción en la incidencia de GAA, por lo que se requieren más estudios que aclaren los resultados.
- Se ha demostrado que las estatinas poseen un efecto protector significativo frente a la progresión del glaucoma, presentando una mayor estabilidad del campo visual los pacientes que toman estos medicamentos.
- No se han encontrado cambios significativos en la PIO con el uso de estatinas, lo que significa que el efecto protector de estos medicamentos es independiente de la PIO.
- También se han demostrado efectos beneficiosos de otros hipolipemiantes en el glaucoma, aunque no es tan evidente como en el caso de las estatinas.
- Las dosis más altas de estatinas se han asociado con un mayor riesgo de GAA. Puesto que una mayor dosis indica un control deficiente de los lípidos, esta sería la causa del mayor riesgo de glaucoma.
- Dada las limitaciones de los estudios existentes hasta ahora, y puesto que no se ha encontrado ningún ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), sería necesario su realización para evaluar la asociación entre el uso de estatinas y el GAA, confirmando así los resultados.

6. BIBLIOGRAFÍA

Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcomes. *Surv Ophthalmol*. 1997; 42(1): 71-82.

Bösel J, Gandor F, Harms C, Synowitz M, Harms U, Djoufack PC, et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurones. *J Neurochem*. 2005; 92(6): 1386-98.

Chen HY, Hsu SY, Chang YC, Lin CC, Sung FC, Chen WC, et al. Association between statin use and open-angle glaucoma in hyperlipidemia patients: a Taiwanese population-based case-control study. *Medicine*. 2015; 94(45): e2018.

De Castro DK, Punjabi OS, Bostrom AG, Stamper RL, Lietman TM, Ray K, et al. Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35: 506-13.

Flórez J. Fármacos hipolipoproteinemiantes. Control de la obesidad. En: Flórez J. *Farmacología humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 864-78.

Iskedjian M, Walker JH, Desjardins O, Robin AL, Covert DW, Bergamini MV, et al. Effect of selected antihypertensives, antidiabetics, statins and diuretics on adjunctive medical treatment of glaucoma: a population based study. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25(8): 1879-88.

Kang JH, Boumenna T, Stein JD, Khawaja A, Rosner BA, Wiggs JL, et al. Association of statin use and high serum cholesterol levels with risk of primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(7): 756-65.

Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JL, et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1501-07.

Kotikoski H, Oksala O, Vapaatalo H, Aine E. Aqueous humour flow after a single oral dose of isosorbide-5-mononitrate in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(4): 355-60.

Leung DY, Li FC, Kwong YY, Tham CC, Chi SC, Lam DS. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 471-76.

Marcus MW, Müskens RP, Ramdas WD, Wolfs RC, De Jong PT, Vingerling JR, et al. Cholesterol-lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2012; 7(1): e29724.

Martín PY, Piloto DI, Álvarez CG, Fumero GF, Rodríguez RD, Sánchez AL. Fisiología trabecular y glaucoma de ángulo abierto. *Rev Cuba Oftalmol*. 2012; 25(3): 458-66.

McCann P, Hogg RE, Fallis R, Azuara-Blanco A. The effect of statins on intraocular pressure and on the incidence and progression of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(6): 2729-48.

McGwin G, McNeal S, Owsley C, Girkin C, Epstein D, Lee PP. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 822-26.

Nagaoka T, Takahashi A, Sato E, Izumi N, Hein TW, Kuo L, et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124(5): 665-70.

Olson EA, Hainsworth DP, Davis G, Hagan JC. Eye on statins: a comprehensive review. *Mo Med*. 2013; 110(4): 344-48.

Owen CG, Carey IM, Shah S, de Wilde S, Wormald R, Whincup PH, et al. Hypotensive medication, statins, and the risk of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(7): 3524-30.

Pokrovskaya O, Wallace D, O'Brien C. The emerging role of statins in glaucoma pathological mechanisms and therapeutics. *Open J Ophthalmol*. 2014; 4: 124-38.

Rao PV, Deng PF, Kumar J, Epstein DL. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(5): 1029-37.

Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Atherosclerosis y metabolismo lipoproteico. En: Ritter JM et al. Rang y Dale. Farmacología. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 310-18.

Rojas-Juárez S, Saucedo-Castillo A. Glaucoma. En: Rojas-Juárez S y Saucedo-Castillo A. Oftalmología. 1ª ed. México: El Manual Moderno; 2014. p. 195-216.

Schmeer C, Kretz A, Isenmann S. Therapeutic potential of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for the treatment of retinal and eye diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6(4): 282-87.

Song J, Deng PF, Stinnett SS, Epstein DL, Rao PV. Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(7): 2424-32.

Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119(10): 2074-81.

Talwar N, Musch DC, Stein JD. Association of daily dosage and type of statin agent with risk of open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(3): 263-67.

Villarreal G Jr, Chatterjee A, Oh SS, Oh DJ, Rhee DJ. Pharmacological regulation of SPARC by lovastatin in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(3): 1657-65.

Wierzbowska J, Robaszkiewicz J, Figurska M, Stankiewicz A. Future possibilities in glaucoma therapy. *Med Sci Monit*. 2010; 16(11): 252-59.

Xiu P, Datta S, Page C, Page C. Aparato cardiovascular. En: Xiu P et al. Lo esencial en farmacología. 5º ed. Barcelona: Elsevier; 2019. p. 43-68.