



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACION CONDE DE VALENCIANA**  
**INSTITUTO DE OFTALMOLOGIA**

**Características clínicas y estudio genético de pacientes mexicanos con  
glaucoma juvenil de ángulo abierto**

**TESIS DE POSGRADO**

**Para obtener el diplomado de especialidad en:**

**OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTA A:**

**Dra. Janet Miriam Galicia del Castillo**

**ASESOR DE TESIS:**

**Dra. Karla Dueñas Ángeles**

**Dr. Juan Carlos Zenteno**

**Médico Adscrito del Instituto Conde de Valenciana**

México, DF Julio 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Instituto de Oftalmología**  
“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

---

**Dr. Enrique Luis Graue Wiechers**

**Director del Curso**

---

**Dra. Karla Dueñas Ángeles**

**Director de Tesis**

---

**Dr. José Luis Rodríguez Loiza**

**Jefe de Enseñanza**



**Instituto de Oftalmología**  
“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

## **Características clínicas y estudio genético de pacientes mexicanos con glaucoma juvenil de ángulo abierto.**

Departamento de Glaucoma  
Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” I.A.P.

### **Investigadores Responsables:**

Dr. Curt Hartleben <sup>1</sup>

Dra. Karla Dueñas Ángeles <sup>2</sup>

Dr. Juan Carlos Zenteno <sup>3</sup>

Dra. Beatriz Buentello<sup>4</sup>

Dra. Janet Miriam Galicia del Castillo <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jefe del Departamento de Glaucoma

<sup>2</sup> Adscrito del Departamento de Glaucoma

<sup>3</sup> Jefe del departamento de Genética

<sup>4</sup> Investigadora del departamento de Genética

<sup>5</sup> Residente de tercer año de oftalmología general

Fecha de Inicio y Término del Protocolo (Agosto 2012 – Junio 2013)



## Índice

Título del proyecto	1
Investigadores responsables	2-3
Índice	4-5
Introducción	6-7
Antecedentes	7-9
Pregunta de investigación	9
Justificación	8-10
Hipótesis	10
Objetivos Generales	11
Objetivos específicos	11
Diseño del estudio	12
Material y métodos	12
Tamaño de muestra	13
Variables de estudio	14
Metodología	14
a) Exploración clínica	14
b) Mapeo Genético	15
Cronograma de actividades	16
Recolección de datos	16
Análisis estadístico	17
Aspecto Éticos	17



## Índice

Financiamiento del estudio	17
Resultados	18-25
Conclusiones	26-27
Discusión	28-29
Declaración de conflicto de interés	30
Apéndices	31
Anexos	32-33
Bibliografía	34-36



## INTRODUCCIÓN

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo y la principal causa de ceguera irreversible, es una enfermedad neurodegenerativa, que se estima, afecta a más de 60 millones de personas alrededor del mundo [1]. El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma más común, y se trata de una degeneración del nervio óptico irreversible, progresiva e indolora, con pérdida del campo visual asociada [2]. La edad de corte entre glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma juvenil usualmente cae entre los 35 años, aunque en los reportes más recientes mencionan ahora la edad de corte a los 40 años. [5]

Aunque la etiología subyacente es desconocida, existe evidencia de que el GPAA es una enfermedad heterogénea y compleja. De acuerdo con los datos epidemiológicos, cerca del 30-56% de los pacientes con GPAA e hipertensión ocular (HTO) tienen historia familiar y, la incidencia en individuos con un familiar de primer grado afectado es cerca de 7 -10 veces más alta que en la población general. [6] Desde que la primera mutación genética (miocilina) fue identificada en 1997, 14 loci han sido ligados al GPAA. Sin embargo, la miocilina (MYOC), optineurina (OPTN) y WD repetición de dominio 36 (WDR36) han sido identificadas como mutaciones causales. [6-9]

La miocilina consiste de tres exones y dos intrones, y codifica una proteína de 55-57 kDa compuesta de 504 aminoácidos. Más de 80 variantes de miocilina “sin sentido”, han sido reportados en diferentes poblaciones raciales o poblaciones étnicas, la mayoría de ellos agrupados en el dominio conservado de olfactomedina de exón 3. [10] La miocilina es una proteína que se secreta e interactúa con los componentes de la matriz extracelular en la malla trabecular. La función anormal de la miocilina ha sido extensamente investigada. La haplo - insuficiencia no parece ser el mecanismo primario de la enfermedad por mutaciones de MYOC. Estudios recientes demostraron que la



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

proteína mutante miocilina se exfolia y se acumula como agregados en el retículo endoplásmico, el cual lleva a una disfunción y apoptosis de las células de la malla trabecular. [5]

Clínicamente, la biomicroscopía del segmento anterior en pacientes con glaucoma juvenil no revela anomalías. Este tipo de glaucoma no está típicamente asociado con anomalías de filtración angular. El temprano reconocimiento depende de la tonometría y una historia familiar positiva. [2]

La edad de diagnóstico del glaucoma juvenil varía ampliamente en diversos países debido a la poca sintomatología que presenta e incluso, en algunas ocasiones, se diagnostica como un hallazgo secundario a una revisión oftalmológica por alguna otra causa. [11-15] Roche Caso y cols, encontraron que la edad de diagnóstico para su muestra tuvo una media de 12.5 +- 1.26 años, no hubo un predominio claro de afectación hacia un sexo en particular, aunque hay publicaciones que refieren una discreta inclinación hacia el sexo masculino; los antecedentes familiares de glaucoma resultaron evidentes (57,89% de los pacientes). Fue más frecuente el antecedente de familiares de segundo grado de consanguinidad. El 42.10% no tenía antecedente conocido de glaucoma entre sus familiares. [11]

El 65.78 % tenía una agudeza visual mejor corregida (AVMC) óptima. El error refractivo más frecuentemente encontrado fue miopía. En la gonioscopia convencional no se encontraron alteraciones evidentes del ángulo irido-corneal en el 81, 57% de los casos. El valor medio de la PIO en esta serie fue de 26.91 mmHg, con desviación estándar de +-3.42. [11] En otras series se ha reportado una marcada elevación de la presión intraocular llegando a valores de hasta 50 mmHg, en los cuales el tratamiento farmacológico no es suficiente para el control adecuado de estos pacientes, llegando a requerir en la mayoría de los casos tratamiento quirúrgico. [16]



## **ANTECEDENTES**

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo, se trata de una neuropatía crónico-degenerativa que, hasta el 2010, ya afectaba a más de 60 millones de personas en el mundo [1]. Quigley y cols. publicaron en el 2006 una estimación del número de personas que tendrían glaucoma tanto de ángulo abierto como cerrado en 2010 y 2020. Ellos reportaron que para el 2020 la cifra se podrá incrementar hasta 79.6 millones de afectados de los cuales, el 74% será glaucoma por de ángulo abierto y el 59% de los afectados serán mujeres. Para el año 2020 la ceguera bilateral causada por glaucoma podría corresponder a 5.9 y 5.3 millones para pacientes glaucoma de ángulo abierto y cerrado respectivamente. Por otro lado, es importante resaltar la alta prevalencia de glaucoma de ángulo abierto en grupos africanos y latinoamericanos.[1]

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) ha cambiado en los últimos 30 años, representa la forma más común de presentación, y se caracteriza por una degeneración irreversible del nervio óptico lentamente progresiva con la consecuente pérdida progresiva del campo visual. [2] La presión intraocular no es un criterio diagnóstico debido a que muchos de los pacientes afectados por GAA se encuentra dentro del rango de límites normales. El estudio de los pacientes con GAA requiere la exploración del disco óptico, estudios estructurales y funcionales. [2]

El glaucoma juvenil (GJ) es una forma relativamente rara de glaucoma primario de ángulo abierto que ocurre en niños y en adultos jóvenes. Aunque no hay datos confiables sobre la incidencia de la enfermedad, se ha dado una incidencia estimada de 1: 50 000 habitantes. Algunos autores lo consideran una variante del glaucoma congénito. [21] Se diagnostica en personas entre los 3 y los 20 años, aunque autores como Becker [22] consideran que puede aparecer hasta los 35 o 40 años.



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

Por lo tanto la edad de corte entre el glaucoma de inicio juvenil y el GPAA usualmente cae entre los 35 y 40 años de edad según algunas series. [5 y 11] Esta patología, a diferencia del glaucoma congénito, no causa crecimiento de la córnea ni estrías de Haab y es siempre bilateral, pero puede ser asimétrico.[4] En su inicio, la enfermedad es asintomática y puede causar o no fotofobia leve y solo ocasionalmente cefalea o dolor ocular leve. La mayoría de los casos de GJAA son reconocidos en la adolescencia o antes de esta. [3]

En 1932, Bell describió un número de pacientes con glaucoma que presentaban la enfermedad antes de los 30 años de edad; es probablemente la primera descripción de GJ. [14] No se conoce predilección racial o sexual. En los Estados Unidos, la edad media de diagnóstico es a los 18,5 años. No se reportan asociaciones sistémicas. [23]

Antes de establecer el diagnóstico definitivo de esta entidad, deben descartarse otras formas clínicas de GP. Los pacientes son a menudo asintomáticos hasta que la enfermedad está avanzada, como ocurre en los adultos. Entre ellos es alta la incidencia de miopía y por lo general de PIO elevada. Wiggs y cols [24] informaron sobre valores medios de 38,5 mm Hg. La excavación papilar aumentada es frecuente, y el examen en lámpara de hendidura y la gonioscopia generalmente son normales.

El glaucoma juvenil de ángulo abierto (GJAA) es una enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante. Diversos estudios se han realizado en busca de las mutaciones para desarrollar glaucoma juvenil, principalmente en países como China y Estados Unidos de Norteamérica.

Dada la importancia de esta afección, por la temprana edad de aparición y la clínica poco sintomática, con lo que se amplían las posibilidades de provocar disfunción visual permanente, y la escasa publicación de series de casos al respecto, nos propusimos realizar el presente estudio con el objetivo de caracterizar, desde las aristas clínica, epidemiológica y genética, a un grupo de pacientes con esta afección, atendidos en nuestro servicio.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas y genéticas que presentan los pacientes mexicanos con glaucoma juvenil?

## **JUSTIFICACIÓN**

El glaucoma representa la segunda causa de ceguera en el mundo. La población latinoamericana tiene una alta incidencia de glaucoma de ángulo abierto.[2] El impacto social y psicológico de los pacientes con glaucoma juvenil es muy importante ya que se trata de individuos en edad económicamente activa, en los cuales esta patología afecta directamente su calidad de vida. [4]

Desde que se correlacionó por primera vez la mutación del gen de la miocilina en 1997, en el loci 14 (GLC1A-N) este ha sido ligado con el glaucoma primario de ángulo abierto.

Recientemente, varios investigadores han establecido la conexión para el locus GLC1A para el glaucoma juvenil de ángulo abierto autosómico dominante (GJAA) (MIM 137750) para marcarlo en el cromosoma 1q. [18]

En México no se ha realizado nunca antes, de acuerdo con lo consultado en PubMed y otras bases científicas médicas, el estudio genético en pacientes con glaucoma juvenil de ángulo abierto, por lo cual a todos los pacientes de este protocolo se les realizará la búsqueda de la mutación genética de P370L, la cual es una mutación frecuentemente descrita para otras poblaciones, y estudiar si en la población mexicana se encuentra la misma mutación que la predominantemente reportada en otras razas con glaucoma juvenil de ángulo abierto, ya que el conocer la base genética de la enfermedad servirá como fundamento para posteriormente desarrollar blancos terapéuticos genómicos



## **Instituto de Oftalmología**

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

de dicha patología, así como ofrecer consejo genético a los pacientes afectados e iniciar un protocolo de vigilancia y estudio precoz en aquellos portadores asintomáticos, a fin de proporcionar un tratamiento oportuno y disminuir las complicaciones en estos pacientes.

### **HIPÓTESIS**

Debido a que en otras poblaciones del mundo los pacientes con glaucoma juvenil de ángulo abierto han mostrado pocas manifestaciones clínicas de esta patología [4], entonces probablemente en pacientes mexicanos los signos y síntomas sean muy similares a los reportados.

Si en otras poblaciones del mundo se ha detectado de forma frecuente la mutación Pro370Leu en pacientes con glaucoma juvenil, entonces probablemente en pacientes mexicanos se encuentre esta mutación.

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir los signos y síntomas en pacientes con glaucoma juvenil quienes acepten participar en el estudio genético de la mutación Pro137 Leu, valorados en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana IAP, de la Ciudad de México

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Describir las características clínicas al momento de la revisión de los pacientes con glaucoma juvenil de ángulo abierto
- 2) Determinar la agudeza visual de los pacientes
- 3) Describir la presión intraocular determinada por tonometría de Goldman
- 4) Describir los tratamientos quirúrgicos a los que se han sometido los pacientes con GJAA



- 5) Análisis genético para la búsqueda de mutación Pro370Leu en pacientes con glaucoma juvenil de ángulo abierto

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, de investigación básica y clínica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con criterios mínimos de glaucoma juvenil de ángulo abierto que incluyen:

- 1.- Edad igual o menor de 40 años al momento del diagnóstico
- 2.- Neuropatía óptica glaucomatosa
3. Evidencia de ángulo abierto a la gonioscopia
- 3.- Alteraciones glaucomatosas en los campos visuales de Humphrey
- 4.- Pudiendo incluir presión intraocular mayor de 21mmhg

Se realizará a todos los pacientes:

El examen oftalmológico que incluirá toma de agudeza visual, biomicroscopía en lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular, y oftalmoscopia.

Se tomarán muestras sanguíneas a los pacientes afectados y se realizará búsqueda de la alteración genética en el gen de la miocilina (P370L).



### **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes con glaucoma congénito
- 2) Pacientes con aniridia
- 3) Pacientes con disgenesia del segmento anterior
- 4) Pacientes con distrofia endotelial congénita hereditaria
- 5) Pacientes con anomalía de Peter
- 6) Pacientes con síndrome de Sturge Weber
- 7) Pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto
- 8) Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
- 9) Pacientes con glaucoma pigmentario
- 10) Pacientes con glaucoma inflamatorio
- 11) Pacientes con glaucoma secundario a esteroides
- 12) Pacientes con glaucoma secundarios a trauma
- 13) Pacientes que no estén de acuerdo en participar con el proyecto de investigación
- 14) Pacientes con alguna otra patología sistémica u ocular que pudiera alterar el diagnóstico de glaucoma
- 15) Opacidad de medios que no permita la correcta valoración del nervio

### **Criterios de eliminación**

- 1) Pacientes que no asistan a revisión y no completen la información requerida

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se evaluaron en promedio 26 pacientes del Departamento de Glaucoma del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana”, que



## **Instituto de Oftalmología**

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

tenían el diagnóstico de glaucoma juvenil, confirmado clínicamente por único sub-especialista en Glaucoma y, que cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

- 1) Edad a la que se realizó el diagnóstico
- 2) Agudeza visual
- 3) Presión intraocular
- 4) Sexo
- 5) Relación copa disco
- 6) Alteraciones en biomicroscopía del segmento anterior
- 7) Ángulos camerulares
- 8) Antecedente de tratamiento quirúrgico
- 9) Historia de familiares afectados
- 10) Tipo de error refractivo
- 11) Antecedentes patológicos
- 12) Mutación Pro370Leu en estudio genético

### **METODOLOGÍA**

- 1) Se seleccionaron a los pacientes respetando los criterios de inclusión y exclusión.
- 2) Se recabaron datos de todos los pacientes incluyendo edad, género, antecedentes generales, oftalmológicos, tiempo de transcurrido desde el momento del diagnóstico, tratamiento recibido.
- 3) Se realizó exploración oftalmológica completa en todos los pacientes incluyendo capacidad visual mediante la cartilla de Snellen, presión intraocular por tonómetro de aplanación, evaluación de segmento anterior y evaluación de la de la cabeza del nervio óptico.



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

- 4) Se tomó muestra sanguínea de los pacientes con confirmación clínica de glaucoma juvenil de ángulo abierto.
- 5) Se colectaron los datos obtenidos en la ficha formato adjunta y se vaciarán en una base de datos (SPSS versión 20) y se analizaron estadísticamente.
- 6) Se excluyeron del estudio a los pacientes que no completaron todos los datos.
- 7) Para el análisis estadístico de la agudeza visual los valores de la cartilla de Snellen, fueron convertidos a Log MAR, con valores de: no percepción de luz = 5, percepción de luz = 4, cuenta dedos = 3, 20/400 = 2, 20/200 = 1, 20/160 = 0.9, 20/125 = 0.8, 20/100 = 0.7, 20/80 = 0.6, 20/63 = 0.5, 20/50 = 0.4, 20/40 = 0.3, 20/32 = 0.2, 20/25 = 0.1, 20/20 = 0.

### **METODOLOGÍA DEL ESTUDIO GENÉTICO**

- 1) Leucocitos de sangre periférica fueron obtenidos de pacientes con diagnóstico clínico de glaucoma juvenil
- 2) ADN genómico fue aislado de sangre periférica de acuerdo a los protocolos estándar
- 3) El tipificado fue realizado con dos marcadores
- 4) Las muestras de ADN fueron sometidas a amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando secuencias de los primers y las condiciones previamente descritas.
- 5) Las muestras de ADN fueron llevadas a un volumen de 20 microlitros , conteniendo 10 microlitros de buffer, 0.5 microlitros de primer F, 0.5 microlitros de primer R, 0.4 microlitros de polimerasa, 7.6 microlitros de agua y 1 microlitro de leucocitos
- 6) Los productos de la PCR fueron separados en gel de agarosa en secuenciador de ADN
- 7) El análisis de acoplamiento fue llevado a cabo en el laboratorio de Genética del Hospital Conde de Valenciana.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	PERIODO DE TIEMPO
Pregunta de investigación	Agosto de 2012
Recolección de información	Septiembre – Diciembre 2012
Financiamiento de la investigación	Diciembre 2012 – Febrero 2012
Recolección de muestras	Enero - Junio de 2013
Procesamiento de muestras	Marzo – Junio 2013
Análisis de resultados	Junio 2013
Discusión de resultados	Junio 2013

## RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó la recolección de datos en hojas diseñadas especialmente para el protocolo y en tablas en el programa de Excel.

 **Instituto de Oftalmología**  
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"

**Expediente Clínico Sintético**  
**PROTOCOLO GLAUCOMA JUVENIL**  
Fecha: \_\_\_\_\_

· Agudeza Visual:  
Ojo Derecho: \_\_\_\_\_  
Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_  
· Capacidad visual  
Ojo Derecho: \_\_\_\_\_  
Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_  
· Presión Intraocular:  
Ojo Derecho: \_\_\_\_\_  
Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_

**Toma de muestra:** \_\_\_\_\_  
**Resultado:** \_\_\_\_\_  
**AHF:** \_\_\_\_\_  
**APP:** \_\_\_\_\_  
**AO:** \_\_\_\_\_

**Tratamiento actual:** \_\_\_\_\_

**Antecedentes quirúrgicos oftalmológicos:** \_\_\_\_\_

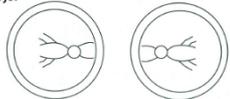
**Párpados y Anexos:** 

**Gonioscopia:** 

**Córnea:** 

**Cristalino:** 

**Cámara Anterior:**  
**Iris:**  
**Pupila:** 

**Fondo de Ojo:** 

Dr. \_\_\_\_\_  
Nombre y Firma



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó usando el paquete de datos SPSS versión 20 y el programa Excel.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

El presente estudio garantiza el respeto de la confiabilidad de los datos de los pacientes incluidos en la investigación, los datos serán únicamente utilizados para el propósito del estudio, los investigadores se comprometen a respetar estrictamente los códigos de ética internacional y los principios éticos presentes en la declaración de Helsinki sobre investigación en humanos.[19] En el estudio no figurará ningún dato que permita identificar a los participantes de la investigación.

El paciente recibió información completa y detallada sobre la revisión que se le realizará y conocerá que está incluido en un estudio para la búsqueda de la mutación en el gen de la miocilina, para lo cual autorizará por escrito su consentimiento para la toma sanguínea. Una vez que el paciente esté de acuerdo, deberá firmar un consentimiento informado el cual debe ser firmado a su vez por el médico informante.

## **FINANCIAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

El financiamiento de la investigación corrió a cargo del Departamento de Genética, en la Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana México

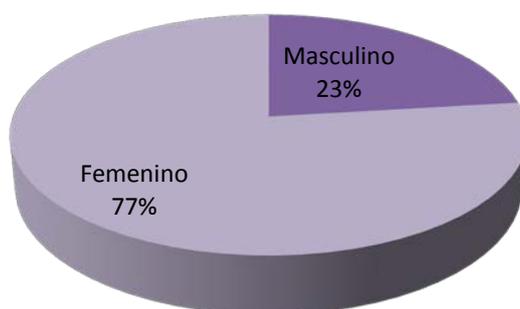


## RESULTADOS

Entre Septiembre de 2012 y Junio de 2013, se realizaron llamadas telefónicas a todos los pacientes con diagnóstico de glaucoma juvenil de ángulo abierto tomando en cuenta los criterios de inclusión ya mencionados. Para hacer validos los resultados genéticos del estudio, se seleccionó únicamente a los pacientes de la zona centro del país, ya que se ha demostrado en estudios anteriormente publicados, la homogeneidad genética en este grupo poblacional.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (76.92 %), sin embargo cabe destacar la probabilidad de que este dato este sesgado, no significando una mayor incidencia en pacientes femeninos, sino el hecho de que las mujeres acudieron más a sus revisiones y toma de muestra para el examen genético, ya que hubo pacientes masculinos quienes no aceptaron participar en el estudio.

### Género



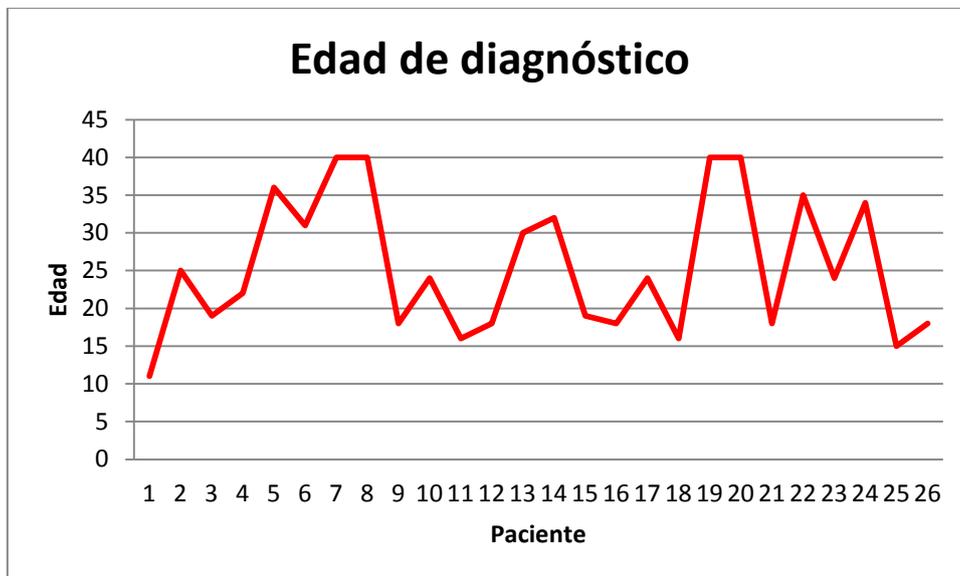
El promedio de edad al momento de la exploración fue de 37.5 años, con desviación estándar de 12.43, el rango de edad fue de los 15 a los 74 años. La moda de edad para este estudio fue de 42 años.



## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

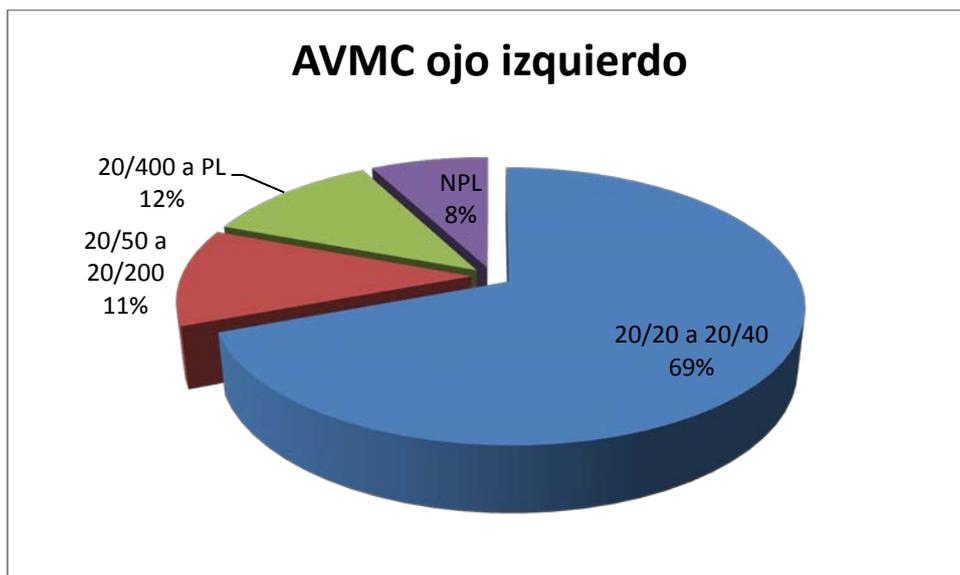
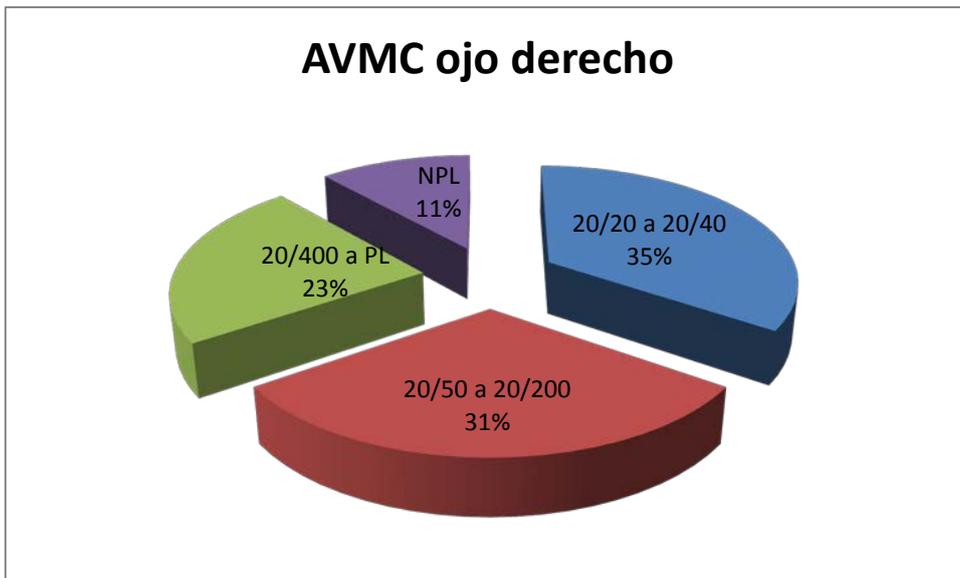
Sin embargo un hecho importante es la edad a la cual se realizó el diagnóstico, la cual fue de 25.5 años (rango de 11 a 40 años), la cual fue mayor que la reportada para otras poblaciones con glaucoma juvenil.



Dentro de los datos clínicos la agudeza visual mejor corregida del ojo derecho, el 34.61% presento agudeza visual entre 20/20 a 20/40, el 30.76% entre 20/50 a 20/200, el 23.07% entre 20/400 a percepción de luz, y el 11.53% no percepción de luz.



En el mismo parámetro para el ojo izquierdo el 69.23% presentaron agudeza visual entre 20/20 a 20/40, el 11.53% entre 20/50 a 20/200, el 11.53% entre 20/400 a percepción de luz, y el 7.6% no percepción de luz.

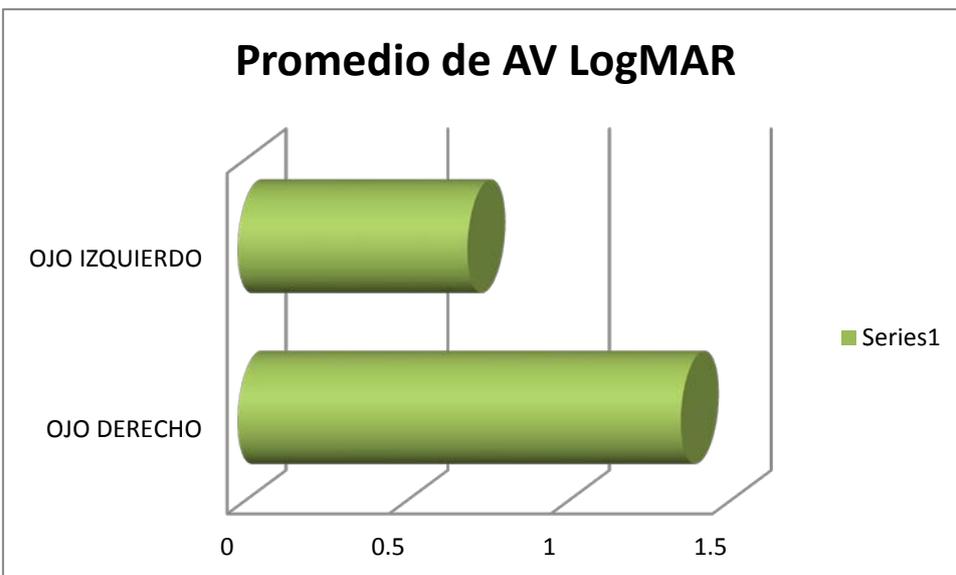
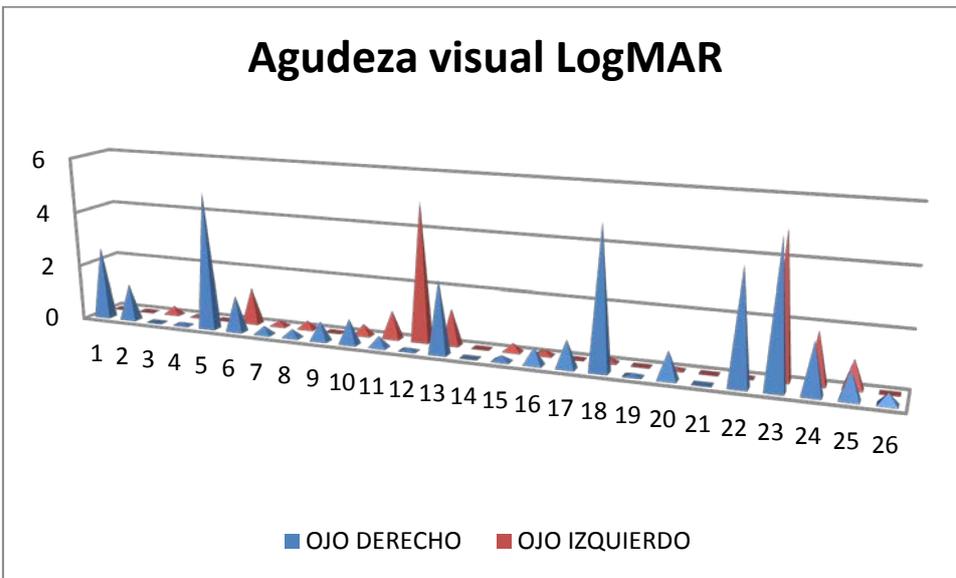




## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

Este parámetro, analizado bajo la escala de Log MAR, arrojó como resultado, en cuanto el promedio de la agudeza visual al momento de la última exploración oftalmológica, en el ojo derecho, una agudeza visual de 1.37 (que en escala de Snellen corresponde a 20/468.84) y en el ojo izquierdo 0.71 (20/102.57)

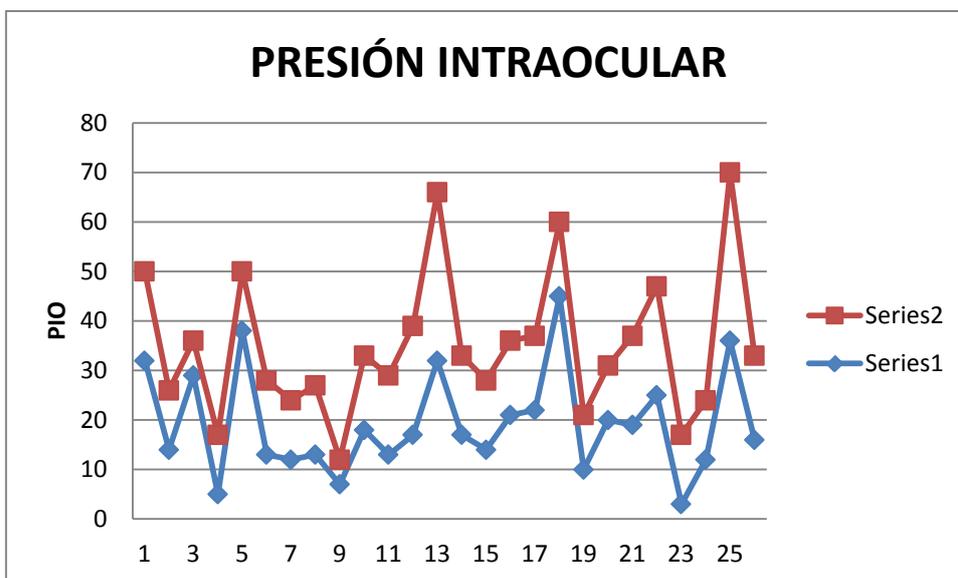




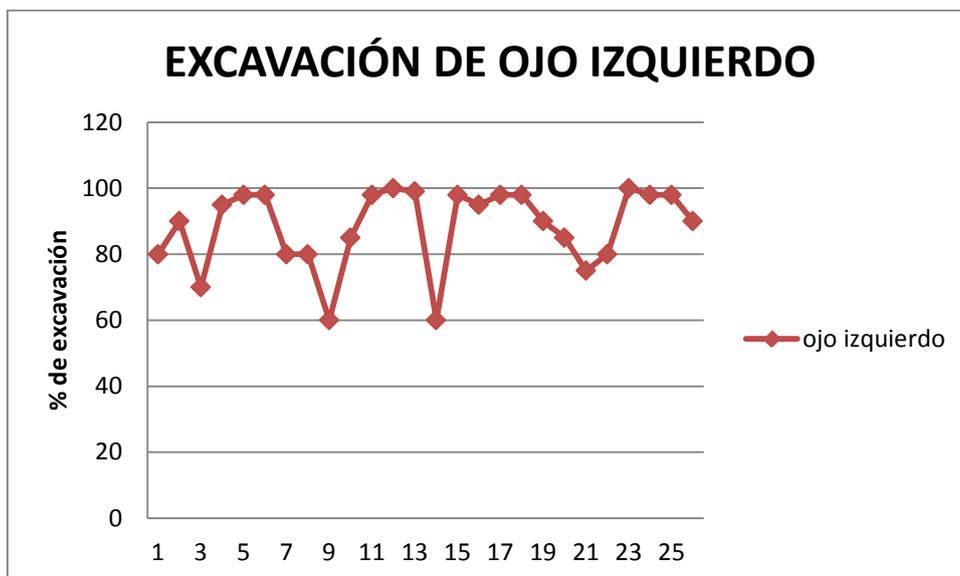
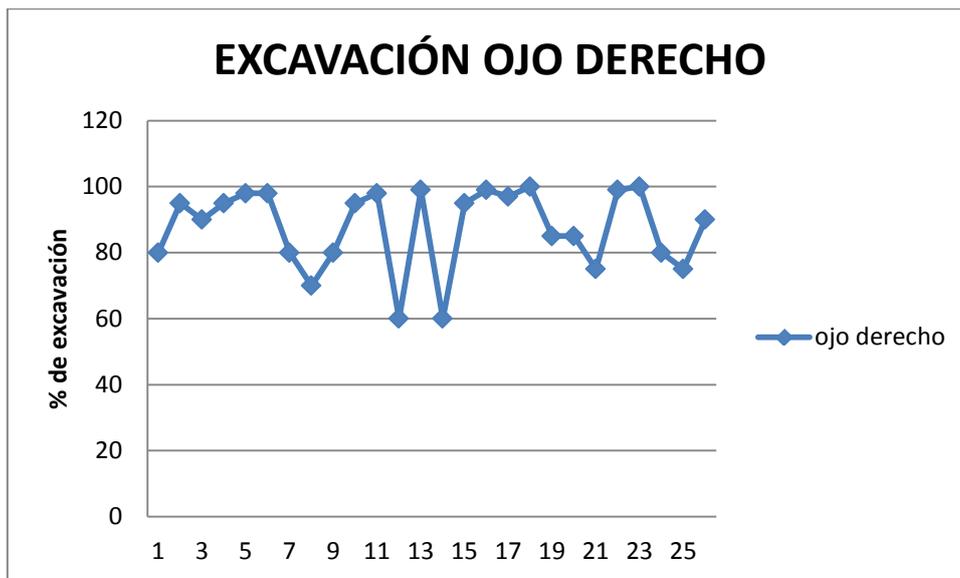
## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

La presión intraocular al momento de la exploración promedio fue para el ojo derecho de 19.34 mmHg (color azul en la gráfica) , y para el ojo izquierdo de 15.69 mmHg (color rojo) y estos datos se debe tomar con cautela, ya que para el momento de la exploración, la gran mayoría de los pacientes ya contaba con tratamiento quirúrgico. El procedimiento al que más pacientes se había sometido fue la trabeculectomía.



El promedio de excavación de la papila óptica de ojo derecho fue de 87.61% , y de ojo izquierdo de 88.38%.



De un total de 26 pacientes con glaucoma juvenil, 13 pacientes habían sido tratados con trabeculectomía (50%), de estos 9 tenía trabeculectomía como procedimiento único, y 4 pacientes asociado a otro tratamiento quirúrgico en el ojo derecho.

En cuanto al ojo izquierdo 16 pacientes (61.53) tenían trabeculectomía combinada con otro tipo de tratamiento quirúrgico, mientras que 11 pacientes tenían únicamente trabeculectomía (42.30%).



## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

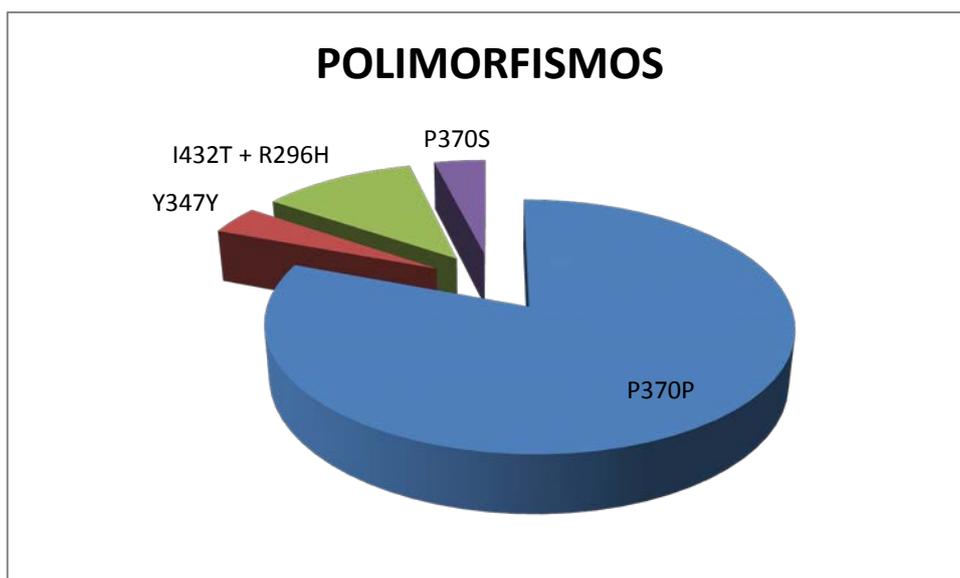
Cabe destacar que el 70% de los pacientes, tenía algún antecedente heredofamiliar de glaucoma primario de ángulo abierto o glaucoma juvenil, y solo 8 pacientes no refirieron tener familiares afectados.

El 88.5% de los pacientes no refirió tener ninguna enfermedad sistémica, solo 1 paciente refirió cardiopatía no especificada, 1 paciente con alopecia areata, y 1 paciente con artritis reumatoide.

El principal error refractivo que presentaron nuestros pacientes fue astigmatismo miópico, el cual fue reportado en el 42.30%.

Dentro del estudio genético realizado para el polimorfismo rs74315330, del gen de la miocilina, buscando una mutación específica (Pro370Leu) descrita de forma frecuente en otras poblaciones con glaucoma juvenil, se encontró que ninguno de nuestros pacientes mostró dicho cambio en ese polimorfismo.

Sin embargo hemos encontrado 5 pacientes con alteración de otros polimorfismos, de los cuales 2 no ha sido previamente reportados, es decir no tiene asignado número de SNP's ,





## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

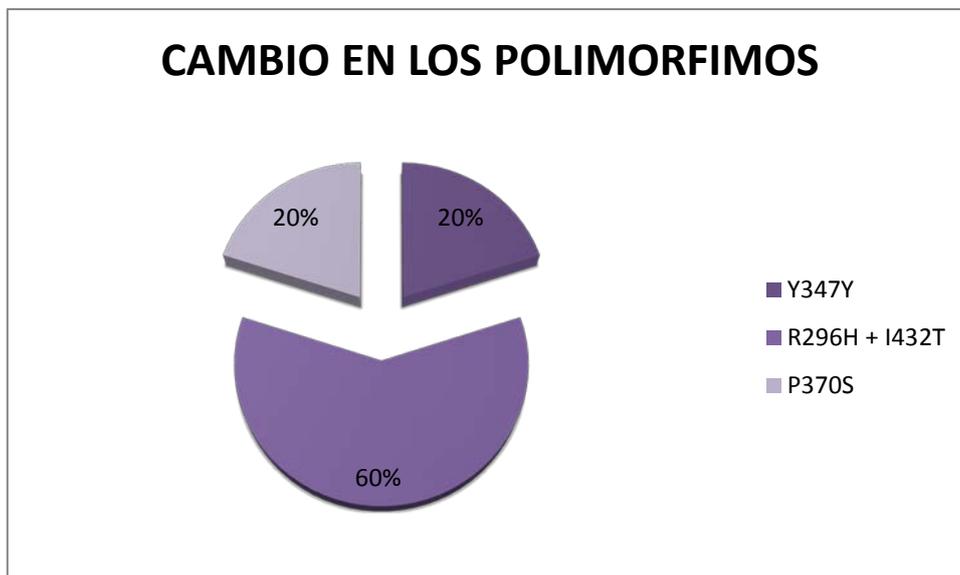
El análisis de los cambios encontrados en el gen de la miocilina, fueron analizados en polyPhen-2 (Polimorfismo Fenotipificación v2) el cual es una herramienta que predice posible impacto de una sustitución de aminoácido en la estructura y la función de una proteína humana usando consideraciones físicas y comparativas directas.

El primer cambio no reportado, se encontró en 3 pacientes de la misma familia, en donde la isoleucina cambió en la posición 342 por una treonina (I432T), la cual haciendo un análisis en polyphen, sugiere que este cambio es probablemente dañino con un score de 0.998.

En el segundo paciente donde se encontró otra alteración genética fue un cambio de una prolina por una serina en la posición 370 (P370S), con un score de polyphen para ser probablemente dañino de 1.00.

En un paciente se encontró el polimorfismo Y347Y, el cual ha sido previamente reportado para glaucoma primario de ángulo abierto en poblaciones de grupos africanos e indúes.

Los mismos tres pacientes en quien se encontró el polimorfismo I432T, mostraron cambios en otra posición del segmento analizado del gen de la miocilina. Los 3 tuvieron cambio en el polimorfismo R296H el cual es un subfenotipo asociado a glaucoma juvenil.





## CONCLUSIONES

Se estudió un grupo mexicano de 26 pacientes con glaucoma juvenil de ángulo abierto quienes son atendidos en un hospital oftalmológico de la ciudad de México. La mayoría de los cuales fueron del sexo femenino (76.92%), y el resto del sexo masculino.

La edad promedio al momento de la exploración fue de 37.5 años, con desviación estándar de 12.43. Y la edad promedio de diagnóstico fue de 25.5 años. La mayoría de los pacientes mostró agudeza visual mejor corregida para el ojo derecho entre 20/20 a 20/40, sin embargo el 30.76% estuvo entre 20/50 y 20/200. En tanto en el ojo izquierdo el 69.23 %, mostró visión mejor de 20/40.

La presión intraocular al momento de la exploración promedio fue para el ojo derecho de 19.34 mmHg, y para el ojo izquierdo de 15.69 mmHg. El promedio de excavación de la papila óptica de ojo derecho fue de 87.61%, y de ojo izquierdo de 88.38%.



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

El principal procedimiento al que se sometieron nuestros pacientes fue a la trabeculectomía, ya sea de forma aislada o en combinación con otros procedimientos quirúrgicos.

El 70% de los pacientes, tenía algún antecedente heredofamiliar de importancia para glaucoma.

No se encontró ninguna patología con asociación estadísticamente significativa para glaucoma juvenil.

El principal error refractivo que presentaron nuestros pacientes fue astigmatismo miópico, al igual que en otras poblaciones previamente reportadas.

En general no existen grandes reportes de alteraciones genéticas en pacientes con glaucoma juvenil en países en desarrollo, y aquellos países donde existen un polimorfismo alterado reportado, este es frecuentemente en P370L, sin embargo dicho cambio no fue encontrado en ninguno de nuestros pacientes.

Y sin embargo, los cambios encontrados en nuestros pacientes fueron analizados en el programa polyphen, el cual es un indicador predictivo de daño en la proteína sugiriendo que los cambios encontrados en nuestros pacientes tienen una alta probabilidad de ser dañinos, de hecho en un paciente con probabilidad del 100%.



## **DISCUSIÓN**

El glaucoma juvenil de ángulo abierto es una forma poco común de glaucoma. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima una incidencia de 1 por 50,000 personas. [20] En México no está reportada la prevalencia ni la incidencia de esta enfermedad, la cual sin embargo representa una catástrofe para quien la padece debido a su pronóstico visual y edad de presentación, ya que por definición afecta a población económicamente activa.

En relación con la edad, nuestro estudio demostró lo que otros han sugerido previamente, acerca de que el diagnóstico de glaucoma juvenil es más tardío en países en vía de desarrollo.

En resumen podemos señalar que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de glaucoma juvenil de ángulo abierto constituyó un hallazgo, ya



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

que los síntomas al inicio de la enfermedad fueron pocos, la edad media de diagnóstico fue de 25.5 años de edad.

En un estudio realizado en la Habana Cuba, en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de glaucoma juvenil constituyó un hallazgo, al igual que en la mayoría de nuestros pacientes. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 12,5 años, comparado con nuestro diagnóstico el cual en promedio se realizó a los 25.5 años.

El principal tratamiento al igual que lo reportado con otros estudios en diferentes poblaciones fue la trabeculectomía. Y en cuanto a los resultados genéticos obtenidos ahora es posible afirmar que al menos para población mexicana del centro del país, la mutación más frecuentemente descrita a nivel mundial, no es la causal. Sin embargo con los hallazgos obtenidos, se debe analizar cuál es la alteración genética relacionada en este grupo de pacientes.

Dentro de los pacientes que mostraron SNP's diferentes, dos de éstas no estaban previamente reportadas I432T y P370S, los cuales tienen una alta probabilidad de ser dañinos. Lo cual abre nuevas líneas de investigación para confirmar que estos cambios estén realmente asociados a glaucoma juvenil; lo cual puede ser logrado al analizar a un grupo de pacientes sin glaucoma, tras lo cual, lo esperado, es que no mostraran este cambio.

Otra forma de confirmar esta sospecha, sería analizar el gen de la miocilina de forma completa, para asegurarnos de que no haya algún otro cambio que sea el causal del glaucoma juvenil.

En conclusión, el estudio genético es importante para cada población ya que se pueden encontrar alteraciones predominantes de acuerdo a grupos poblacionales, por lo cual en México debe continuar la investigación genética, a



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

fin de poder brindar a nuestros pacientes terapias específicas para su patología.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS INVESTIGADORES**

Ninguno de los investigadores participantes tuvo algún conflicto de interés.



**Instituto de Oftalmología**  
“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

## APÉNDICES

### Apéndice 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



# Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”



**Instituto de Oftalmología**

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

**Expediente Clínico Sintético**

**PROTOCOLO GLAUCOMA JUVENIL**

Fecha: \_\_\_\_\_

**Agudeza Visual:**

Ojo Derecho: \_\_\_\_\_

Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_

**Capacidad visual**

Ojo Derecho: \_\_\_\_\_

Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_

**Presión Intraocular:**

Ojo Derecho: \_\_\_\_\_

Ojo Izquierdo: \_\_\_\_\_

**Toma de muestra:** \_\_\_\_\_

**Resultado :** \_\_\_\_\_

**AHF:** \_\_\_\_\_

**APP:** \_\_\_\_\_

**AO:** \_\_\_\_\_

**Tratamiento actual:**

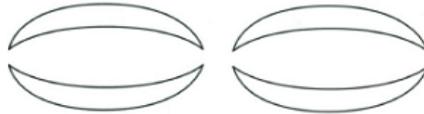
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

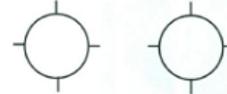
**Antecedentes quirúrgicos oftalmológicos :**

\_\_\_\_\_

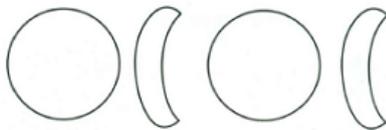
**Párpados y Anexos:**



**Gonioscopia:**



**Córnea:**



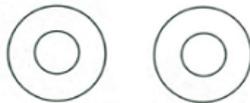
**Cristalino:**



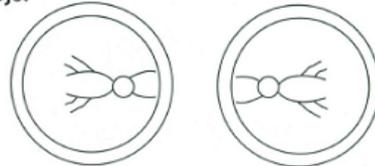
**Cámara Anterior:**

**Iris:**

**Pupila:**



**Fondo de Ojo:**



Dr. \_\_\_\_\_

Nombre y Firma

## Apéndice 2

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos



## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de este, hago constar que participo voluntariamente en esta investigación, conociendo que:

- 1.- Someterme a este estudio no entraña ningún riesgo para mi salud ni la de mis familiares
- 2.- Mi participación puede resultar beneficiosa para mi persona y mis familiares, así como aportar nuevos conocimientos útiles a otros individuos

Apellidos :.....
Nombre : .....
Nº Historia clínica ..... Fecha: .....

- 1.- Recibir información y explicación previa de los procedimientos incluidos en el estudio y decidir si los acepto o no.
- 2.- Conocer los resultados que se obtengan en lo relativo a mi persona
- 3.- Que sea respetada mi integridad física y moral, y se mantenga la máxima discreción en todo momento
- 4.- Retirarme en cualquier momento del estudio si tal es mi deseo

Para el estudio necesitaremos muestras sanguíneas para su estudio genético.

- Estas muestras son necesarias para establecer una posible alteración genética
- Para establecer dicho diagnóstico no suele ser necesario emplear todo el material obtenido, y la parte de las muestras no utilizada es almacenada o destruida.
- Para un adecuado avance en la Investigación Biomédica es fundamental el poder estudiar muestras de sangre, líquidos biológicos y tejidos de pacientes con diversas enfermedades.
- En caso de autorizarnos podemos garantizarle que:



## Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

1. Todo el material se tratará con la mayor confidencialidad posible.
2. En todo momento nos ajustaremos a la legislación vigente sobre la materia.

### DECLARACIONES Y FIRMAS:

. Declaración del enfermo:

- Que el médico después mencionado me ha informado sobre:
  - La finalidad de los estudios a realizar con las muestras de sangre, líquidos biológicos de mi obtenidos
  - las garantías que se me ofrecen para asegurar su correcta utilización.
  - que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento
- He comprendido la información recibida y podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

Nombre..... Firma: .....

. Declaración del médico, de que ha informado debidamente al paciente.

Nombre .....Firma  
.....

. Declaración del familiar, persona allegada o representante legal en su caso, de que han recibido la información por incompetencia del paciente

Nombre .....Firma  
.....

. Declaración de testigo en su caso.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90: 262-7
- 2 Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:83-91



- 3 Ho CL, Walton DS, Management of childhood glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004; 15: 460-464
- 4 Walton DS. Juvenile open- angle glaucoma. In: Chandler PA, Granr WM eds, *Glaucoma*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986: 528-529
- 5 Wei Yan- Tao, Li Yi-qing Pro370Leu myocilin mutation in a Chinese pedigree with juvenile- onset open angle glaucoma *Molecular Vision* 2011; 17:1449-1456
- 6 Wu Dunn D. Genetic basis of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13:55-60
- 7 Stone EM, Fingert JH Alwalrd WL , Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chomorome 1-q21-q23. *Nat Genet* 1993; 4: 47-50
- 8 Rezaie T- Child A, Hitchings R, Bice G, Miller L Coca- Prados M, Heon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP Sarfarazi M, Adult- onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295: 1077-9
- 9 Monemi S. Spaeth G, DaSilva A Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, Ritch R, Heon E, Crik RP, Child A, Sarfazari M, Identification of a novel adult- onset primary open angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet* 2005; 14:725-33
- 10 Hewitt AW, Mackey DA, Craig JE. Myocilin Allele- Specific Glaucoma Phenotype Database. *Hum Mutat* 2008; 29:207-11



- 11 Roche Caso S, Triana Casado I, Molina Cisneros C, Ricardo Lorenzo R. Characterization of juvenile glaucoma. Rev Cub Pediatr 2011; 83 (1): 34-43
- 12 Becker B, Shaffer R. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Barcelona: Mosby Company; 1995; 219-31
- 13 Ortiz González E- Miqueli Rodríguez M, González García AO, Avances en la genética de los glaucomas. Rev Cub Oftalmol 1999; 12(2)
- 14 Pérez Parra Z, Castillo Pérez A. Alteraciones gonioscópicas del ángulo camerular en el glaucoma Juvenil. Rev Cub Oftalmol 2008;21(1)
- 15 Kwon YH, Caprioli J Primary Open – Angle Glaucoma. Duane’s Ophthalmology 2002. Nueva York: Lippincott Williams & Wilkins;2004
- 16 Johnson, A.T. et al. Clinical features and linkage analysis of a family with autosomal dominant juvenile glaucoma. Ophthalmology, 1993; 100:524-529.
- 17 Tsai JC, Chang HW, Kao CN et al. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy alone for juvenile primary open-angle glaucoma. Ophthalmologica. 2003;217: 24-30.
- 18 WuDunn D. Genetic basis of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:55-60
- 19 ONU. Declaración de Helsinki enmendada por la 52ª asamblea General en Edimburgo, Escocia 2000.
- 20 American Academy of Ophthalmology Glaucoma. Curso de Ciencias Básicas y Clínicas 2008 2009. Elsevier



## **Instituto de Oftalmología**

**“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”**

- 21 Labrada Rodríguez YH, Flores Pérez D, González Hess L. Pesquisa de glaucoma juvenil en la provincia de Las Tunas. Estudio preliminar. Rev Cub Oftalmol [seriada en línea] 2002;15(2)
  
- 22 Becker B, Shaffer R. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma. Barcelona: Mosby Company; 1995. Pp. 219-31.
  
- 23 Copin B, Brezin AP, Valtot F. Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. Am J Hum Gen 2002;70:1575-81.
  
- 24 Wiggs JL, Del Bono EA, Schuman JS, Hutchinson BT, Walton DS. Clinical features of five pedigrees genetically linked to the juvenile glaucoma locus on chromosome 1q21-q31. Ophthalmology 1995;102:1782-9.