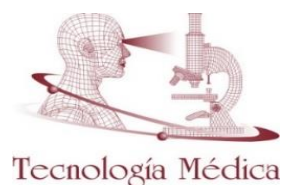




**Universidad
de Valparaíso**
CHILE



Tecnología Médica

UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**“Revisión sistemática sobre los cambios a nivel glial en glaucoma, basada
en la evidencia científica actualizada”**

**Seminario de Grado
presentado en conformidad a los requisitos para obtener
el Grado Académico de
“Licenciado en Tecnología Médica con mención en Oftalmología”**

Natalia Rachel Delgado Pinela
Cristina Paz Olivares Cofré
Gabriela Sofía Opazo Damiani

Profesor Guía: T.M. Miguel Ángel Ríos Elizondo

2015

AGRADECIMIENTOS

A nuestro profesor guía, por la paciencia, contención emocional y todo el conocimiento brindado.

A todos los que forman parte de la familia Ríos y Cía.

A nuestras familias por el apoyo incondicional.

A todos a los que de alguna manera u otra contribuyeron a la realización de este trabajo.

RESUMEN

CONTEXTO: El glaucoma es una neuropatía óptica adquirida que constituye una de las principales causas de ceguera a nivel mundial. La glía podría ser responsable de parte del proceso fisiopatológico de la enfermedad. **OBJETIVO:** Sistematizar los estudios que aborden los cambios gliales retinales y del nervio óptico en glaucoma, de acuerdo a la evidencia científica actualizada. **FUENTES:** PUBMED, ScienceDirect, WebofKnowledge, SCIELO y LILACS. **CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD:** Se incluyeron estudios de tipo clínicos aleatorizados, de cohorte, series de casos, en animales, reportes de caso o estudios in vitro, cuyo idioma fuera en español o inglés, publicados durante el periodo 2005-2015, en humanos y animales (primates, roedores y porcinos) y que estudiaran la zona retinal y/o del nervio óptico. Los humanos debían tener glaucoma primario de ángulo abierto y ser mayores de 40 años, se excluyeron aquellos con historial de cirugía ocular. Las investigaciones en animales debían utilizar modelos de glaucoma experimental o espontáneo. Se excluyeron estudios de humanos y animales con patologías o condiciones que pudiesen alterar la fisiología retinal y del nervio óptico normal. **RESULTADOS:** Se seleccionaron 82 publicaciones, las cuales se clasificaron y resumieron acorde a los siguientes temas: morfología y estructura, marcadores gliales, sistema inmune, interleukinas, TNF α , endotelina, glutamato, daño oxidativo, comunicación celular, homeostasis del agua/iónica, neurotrofinas y sus receptores, cambios genéticos globales y otros. **CONCLUSIONES:** La activación glial en glaucoma puede generar tanto neuroprotección como neurodegeneración, por medio de variadas interacciones moleculares y celulares. El manejo de estas respuestas podría ser una alternativa terapéutica potencial para el glaucoma. La mayoría de los estudios encontrados son de laboratorio, lo que refleja la etapa de investigación temprana en la que se encuentra el tema. Para este tipo de investigaciones aún no existe una herramienta de validación, por lo que se sugiere la creación de una y la mejora en el reporte de la metodología empleada en los experimentos. Los cambios gliales deben ser reconocidos como parte de los mecanismos patológicos del glaucoma, por lo que la información sintetizada en esta revisión puede ser de gran utilidad en el estudio y manejo clínico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: activación glial, gliosis retinal, reactividad glial, glaucoma.

ABSTRACT

CONTEXT: Glaucoma is an acquired optic neuropathy and one of the main causes of blindness worldwide. The retinal glia could be partially responsible of the pathophysiology of the disease.

OBJECTIVE: To systematize all the studies that address retinal and optic nerve glial changes in glaucoma, according to updated scientific evidence. **DATA SOURCES:** PUBMED, ScienceDirect, WebofKnowledge, SCIELO y LILACS.

STUDY SELECTION: Studies that met the following criteria were included: Randomized clinical trials, cohort studies, case series, animal, case reports and in vitro studies, written in spanish or english, published between 2005-2015, studying the retinal and/or optic nerve zone. Only humans with primary open angle glaucoma, over forty years and with no prior eye surgery and animals (primates, rodents and pigs) with experimental or spontaneous glaucoma model were accepted. Studies where subjects had any medical conditions that could affect the normal retinal or optic nerve physiology were excluded.

DATA SYNTHESIS: 82 selected publications were classified and synthesized by the following topics: structure and morphology, glial labelling, immune system, interleukins, TNF α , endothelin, glutamate, oxidative damage, glial cells communication, water/ionic homeostasis, neurotrophins and their receptors, global genetic changes and others. **CONCLUSIONS:** Glial activation in glaucoma could generate both neuroprotection and neurodegeneration by diverse molecular and cellular interactions. The management of these responses could signify a potential therapeutic alternative for glaucoma. Most of the studies found were laboratory studies, this reflects the early stage of research concerning the topic. Currently, there is no validation tool for this kind of studies, so it is strongly suggested that the scientific community elaborates one and improves the reporting of the methodology employed on their experiments. Glial changes must be recognized as part of the pathological mechanisms of glaucoma, thus the synthesized information of this review could be of great utility in the study and clinic management of glaucoma.

KEYWORDS: glial activation, reactive glia, gliosis, glaucoma.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN	1
1.1. GLAUCOMA	2
1.1.1. Introducción	2
1.1.2. Factores de riesgo	2
1.1.3. Generalidades del nervio óptico	4
1.1.3.1. <i>Anatomía del nervio óptico</i>	4
1.1.3.2. <i>Morfología de la capa de fibras nerviosas retinales</i>	5
1.1.3.3. <i>Características del disco óptico</i>	7
1.1.3.4. <i>Características del anillo neuroretinal</i>	7
1.1.4. Manifestaciones clínicas del daño funcional	8
1.1.5. Manifestaciones clínicas del daño estructural	9
1.1.5.1. <i>Cambios en la capa de fibras nerviosas</i>	9
1.1.5.2. <i>Cambios en la copa óptica y anillo neuroretinal</i>	10
1.1.5.3. <i>Cambios en la retina peripapilar</i>	11
1.1.5.4. <i>Cambios vasculares</i>	12
1.1.5.5. <i>Cambios en la lámina cribosa</i>	13
1.1.6. Modelos de glaucoma experimental	15
1.1.6.1. <i>Conceptos generales de los modelos experimentales</i>	16
1.1.7. Fisiopatología de la neuropatía óptica	19
1.1.7.1. <i>Presión del líquido cefalorraquídeo</i>	21
1.1.7.2. <i>Pérdida del soporte neurotrófico</i>	21
1.1.7.3. <i>Excitotoxicidad por glutamato</i>	22
1.1.7.4. <i>Estrés oxidativo</i>	23
1.1.7.5. <i>Sistema Inmune</i>	24
1.1.7.6. <i>Endotelina</i>	25
1.1.7.7. <i>TNF-α</i>	26
1.2. GLÍA	26
1.2.1. Glía en el Sistema Nervioso	26
1.2.1.1. <i>Microglía</i>	27
1.2.1.2. <i>Oligodendrocitos</i>	29
1.2.1.3. <i>Células de Schwann</i>	29
1.2.1.4. <i>Astroцитos</i>	30
1.2.1.5. <i>Células Satélite</i>	32
1.2.1.6. <i>Cambios gliales frente a injurias</i>	33
1.2.2. Glía Retinal	34
1.2.2.1. <i>Microglía</i>	34
1.2.2.2. <i>Astroцитos</i>	35
1.2.2.3. <i>Células de Müller</i>	40
1.2.2.4. <i>Oligodendrocitos</i>	42
1.2.2.5. <i>Células de la lámina cribosa</i>	42
1.2.2.6. <i>Activación glial</i>	42

CAPÍTULO 2 OBJETIVOS	44
2.1. OBJETIVO GENERAL	44
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS	45
3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	45
3.2. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN	46
3.2.1. Etapa 1 Identificación del problema	46
3.2.1.1. <i>Identificación del problema</i>	46
3.2.1.2. <i>Pregunta de investigación</i>	46
3.2.2. Etapa 2 Búsqueda de Literatura	46
3.2.2.1. <i>Bases de datos</i>	46
3.2.2.2. <i>Términos de búsqueda</i>	47
3.2.2.3. <i>Proceso de búsqueda</i>	48
3.2.2.4. <i>Organización de los resultados</i>	48
3.2.3. Etapa 3 Selección de los estudios	49
3.2.3.1. <i>Selección de estudios por título-resumen</i>	49
3.2.3.2. <i>Aplicación de criterios de elegibilidad</i>	49
3.2.3.3. <i>Selección de estudios mediante lectura de texto completo</i>	51
3.2.3.4. <i>Validación de los estudios</i>	51
3.2.4. Etapa 4 Síntesis de los estudios	52
CAPÍTULO 4 RESULTADOS	53
4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA	53
4.2. NÚMERO DE ESTUDIOS	54
4.3. TENDENCIAS	54
4.4. SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS	55
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN	102
5.1. CAMBIOS ESTRUCTURALES Y MORFOLÓGICOS EN LA ACTIVACIÓN GLIAL	103
5.2. GLÍA Y MECANISMOS INMUNES/INFLAMATORIOS	105
5.2.1. Efectos gliales en ojos contralaterales	106
5.3. GLÍA Y TNF-α	107
5.4. GLÍA Y ENDOTELINA	108

5.5.	GLÍA Y GLUTAMATO _____	108
5.6.	GLÍA Y ÓXIDO NÍTRICO _____	109
5.7.	GLÍA Y CAMBIOS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR _____	111
5.8.	COMUNICACIÓN CELULAR GLIAL _____	112
5.9.	GLÍA Y HOMEOSTASIS DEL AGUA/IÓNICA _____	113
5.10.	NEUROTROFINAS, SUS RECEPTORES Y GLÍA _____	114
5.11.	CICATRIZ GLIAL _____	115
5.12.	LIMITACIONES _____	116
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES _____		117
CAPÍTULO 7 BIBLIOGRAFÍA _____		119
7.1.	REFERENCIAS _____	119
CAPÍTULO 8 APÉNDICES _____		149
APENDICE A	MODELOS DE GLAUCOMA EXPERIMENTAL _____	149
A.1	Modelos de glaucoma en monos _____	149
A.2	Modelos de glaucoma en roedores _____	150
A.2.1	Modelos de glaucoma en ratas _____	151
A.2.1	Modelos de glaucoma en ratones _____	152
A.3	Modelos de glaucoma en cerdos _____	154
A.4	Otros modelos de glaucoma _____	154
A.4.2	Modelos de glaucoma en conejos _____	154
A.4.2	Modelos de glaucoma en perros _____	154
A.5	Conclusiones sobre los modelos de investigación sobre glaucoma _____	155
APENDICE B	PRISMA _____	156

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.1	Cabeza del nervio óptico_____	5
FIGURA 1.2	Esquema de la organización de los axones de las células ganglionares_____	6
FIGURA 1.3	Disminución difusa del anillo neuroretinal_____	11
FIGURA 1.4	Cambios en lámina cribosa en glaucoma_____	13
FIGURA 1.5	Micrografía electrónica de barrido de la lámina cribosa_____	14
FIGURA 1.6	Ciclo del glutamato_____	23
FIGURA 1.7	Relaciones de la glía con los somas, axones neuronales y vasos sanguíneos_____	28
FIGURA 1.8	Células gliales_____	30
FIGURA 1.9	Glía radial en el periodo de desarrollo embriológico_____	31
FIGURA 1.10	Astrocitos reactivos_____	34
FIGURA 1.11	Representación esquemática de las etapas de la activación microglial_____	36
FIGURA 1.12	Astrocitos en el desarrollo embriológico de los vasos retinales_____	37
FIGURA 1.13	Estructuras de la retina que bordean la cabeza del nervio óptico_____	38
FIGURA 1.14	Esquema de placas cribiformes de lámina cribosa_____	39
FIGURA 1.15	Célula de Müller_____	41
FIGURA 4.1	Diagrama del proceso de búsqueda_____	53
FIGURA 4.2	Gráfico de cantidad de publicaciones sobre la activación glial en glaucoma_____	55

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.1	Factores de riesgo en glaucoma primario de ángulo abierto_____	3
TABLA 1.2	Signos comunes de glaucoma en el disco óptico y capa de fibras nerviosas_____	14
TABLA 1.3	Consideraciones de los modelos de glaucoma_____	16
TABLA 1.4	Modelos experimentales para el estudio del glaucoma_____	18
TABLA 1.5	Tipos de glía del sistema nervioso_____	32
TABLA 3.1	Filtros aplicables y disponibles según las bases de datos_____	47
TABLA 3.2	Criterios de elegibilidad específicos por especie_____	50
TABLA 4.1	Porcentaje de estudio de los tipos de células gliales_____	55
TABLA 4.2	Morfología y estructura_____	56
TABLA 4.3	Marcadores gliales_____	60
TABLA 4.4	Sistema Inmune_____	65
TABLA 4.5	Interleukinas_____	69
TABLA 4.6	TNF- α _____	71
TABLA 4.7	Endotelina_____	74
TABLA 4.8	Glutamato_____	77
TABLA 4.9	Daño oxidativo_____	81
TABLA 4.10	Comunicación celular_____	85
TABLA 4.11	Homeostasis del agua/iónica_____	87
TABLA 4.12	Neurotrofinas y receptores_____	91
TABLA 4.13	Cambios genéticos globales_____	94
TABLA 4.14	Otros_____	98

GLOSARIO

- α 2M: α -2-macroglobulina
- AGES: Advanced glycation end products (Productos de la glucosilación avanzada)
- ANR: Anillo neuroretinal
- AQP: Acuaporina
- ARAM: Apariencia de astrocitos y Müller activados
- AROA: Área retinal ocupada por astrocitos
- ATP: Adenosin trifosfato
- BDNF: Brain-derived neurotrophic factor (Factor neurotrófico derivado del cerebro)
- CCG: Capa de células ganglionares
- CFNR: Capa de fibras nerviosas retinal
- CGR: Células ganglionares retinales
- CNE: Capa nuclear externa
- CNI: Capa nuclear interna
- CNO: Cabeza del nervio óptico
- CoQ10: Coenzima Q10
- GPAA: Glaucoma primario de ángulo abierto
- CPE: Capa plexiforme externa
- CPI: Capa plexiforme interna
- CX-43: Conexina 43
- DDLS: Disc Damage likelihood scale (Escala de probabilidad de daño al disco óptico)
- EAAC: Carrier de aminoácidos excitatorios
- EAAT: Transportador de aminoácidos excitatorios
- EGFR: Factor de crecimiento endotelial glial
- eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial
- EPR: Epitelio pigmentario retinal
- ERK: Extracellular signal-regulated kinases (Quinasas reguladoras de señales extracelulares)
- ET: Endotelina
- ETb: Receptor b de endotelina

- ETa: Receptor a de endotelina
- FADD: Fas-associated protein with death domain (Dominio de muerte asociado a Fas)
- GFAP: Proteína ácida fibrilar glial
- GJIC: Comunicación intercelular por uniones Gap
- GLAST: Transportador de glutamato y aspartato
- GLT: Transportador de glutamato
- GS: Glutamina sintetasa
- HIF-1: Factor de hipoxia inducible 1
- HSP: Proteínas de choque térmico
- HTO: Hipertensión ocular
- IgG: Inmunoglobulina G
- IL: Interleuquina
- iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible
- JNK: Quinasa C-jun N-terminal
- Kir: Inward rectifying K⁺ channels (Canales de K⁺ rectificadores de entrada)
- LC: Lámina cribosa
- LCR: Líquido céfalloarraquídeo
- MHC: Moléculas de histocompatibilidad
- MEC: Matriz extracelular
- mGLUR: Receptores metabotrópicos de glutamato
- Mm: Milímetro
- mmHg: Milímetro de mercurio
- mRNA: Ácido ribonucleico mensajero
- NCAM-1: Molécula de adhesión neural tipo 1
- NF-kB: Factor nuclear kappa B
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- nNOS: Óxido nítrico sintetasa neuronal
- OCT: Tomografía de coherencia óptica
- OMS: Organización mundial de la salud
- OXPHOS: Fosforilación oxidativa
- PEDF: Factor derivado de epitelio pigmentario

- PIO: Presión intraocular
- PPO: Presión de perfusión ocular
- PRISMA: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Elementos de reporte preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis)
- RAGE: Receptor advanced glycation end products (Receptor de productos de la glucosilación avanzada)
- RNA: Ácido ribonucleico
- ROS: Reactive oxygen species (Especies generadoras de oxígeno)
- SNC: Sistema nervioso central
- SNP: Sistema nervioso periférico
- TGF β : Transforming growing factor β (Factor de crecimiento transformante β)
- TLR: Receptores de tipo Toll
- TNF α : Factor de necrosis tumoral α
- TNFR-1: Receptor 1 de factor de necrosis tumoral α
- TNO: Transección de nervio óptico
- TRK: Receptor tirosina quinasa
- TSP: Trombospodinas
- μ M: Micra
- VCAM-1: Molécula de adhesión vascular tipo 1
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

El glaucoma corresponde a una de las principales causas de ceguera a nivel mundial (1) y se describe como una neuropatía óptica progresiva que causa daño irreversible a las células ganglionares de la retina (CGR), sus axones y a las células gliales (2). El daño a las CGR se traduce en alteraciones estructurales características del nervio óptico y capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), que posteriormente resultan en daño del campo visual (3).

Debido a lo anterior, las células ganglionares tienden a ser el grupo celular más investigado en los estudios sobre el glaucoma, sin embargo, el rol de las células gliales en la fisiopatología de esta enfermedad ha despertado un gran interés en las últimas décadas. Las funciones normales de la glía en la retina se encuentran ligadas al soporte celular, a la mantención de la homeostasis de iones extracelulares, metabolitos, neurotransmisores, entre otros, y a su participación en la respuesta inmune (4,5,6). En respuesta o como consecuencia de una variedad de patologías, entre ellas el glaucoma, estas células pueden cambiar su morfología, distribución y relaciones bioquímicas con otras células, lo que se conoce como activación glial (7,8).

Considerando la naturaleza multifactorial del glaucoma, existe una diversidad de líneas investigativas que buscan dar respuesta a las interrogantes fisiopatológicas de la enfermedad. Es por esto que nace la necesidad de sistematizar de manera rigurosa los estudios sobre el rol glial en glaucoma, publicados en diversas fuentes científicas. Se espera poder organizar el conocimiento disponible al respecto y favorecer su difusión entre estudiantes de pregrado y profesionales que deseen interiorizarse en la materia.

1.1. GLAUCOMA

1.1.1. Introducción

El concepto y definición de glaucoma ha evolucionado en los pasados 100 años y todavía permanece impreciso y sujeto a modificaciones por parte de los expertos. Hoy en día el término no se refiere a una entidad única, sino a un grupo de enfermedades que difieren en su presentación clínica, fisiopatología y tratamiento (9).

La organización mundial de la salud (OMS) define al glaucoma como un grupo de enfermedades con un punto de término en común, correspondiente a una neuropatía óptica característica, la cual es determinada tanto por cambios estructurales como déficit funcional. Dentro de este grupo, el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es uno de los más comunes (10).

El glaucoma primario de ángulo abierto es descrito como una condición de inicio insidioso, lentamente progresiva, bilateral y asimétrica (9), que puede ocurrir con aumento de la presión intraocular (PIO), o sin ella (lo que se conoce como glaucoma normotenso). El GPAA posee un cuadro de inicio en el adulto (después de los 40 años), que corresponde a la presentación más frecuente, y otro de origen juvenil (entre los 3 y 40 años) (11).

Usualmente la enfermedad progresa sin causar síntomas hasta alcanzar una etapa avanzada en la que existe un daño neuronal considerable que resulta en pérdida de la visión periférica. Esto disminuye la calidad de vida del paciente y afecta la habilidad de realizar actividades diarias, como por ejemplo, conducir (12).

1.1.2. Factores de riesgo

Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo del GPAA, sin embargo, el aumento de la presión intraocular sigue siendo uno de los más relevantes, pues es el único

manipulable a través de intervenciones oftalmológicas como por ejemplo fármacos hipotensores tópicos (9).

Debido a que los ojos tienen distinta susceptibilidad a los efectos de la presión intraocular, es difícil saber específicamente qué niveles de PIO podrían ser dañinos para un paciente determinado, pues algunos pacientes presentan daño glaucomatoso con presiones calificadas como normales, mientras que otros no manifiestan daño estructural (en la cabeza del nervio óptico) y/o visual (en el campo visual), pese a tener la presión intraocular elevada (9). La susceptibilidad de la cabeza del nervio óptico de un determinado paciente a la injuria por PIO probablemente depende de la respuesta biomecánica de los tejidos constituyentes (13). Por lo tanto, una combinación particular de geometría y rigidez podrían hacer algunos ojos más o menos sensibles al daño por PIO (13).

La elevación de la PIO ocurre probablemente como consecuencia de una reducción en la salida del humor acuoso, sin embargo, los mecanismos precisos no se comprenden completamente, pese a existir varios estudios al respecto (14,13,11).

Otros factores de riesgo importantes en la progresión e inicio del glaucoma se listan en la tabla 1.1 (15,16).

Presión Intraocular	Presión intraocular aumentada
Edad	Mayores de 40 años
Raza	Raza negra
Historia familiar de GPAA	Parientes en primer grado con GPAA
Diabetes Mellitus	Muchos estudios sugieren una correlación entre la diabetes mellitus y el GPAA
Error refractivo	La miopía se asocia con un aumento de incidencia de GPAA
Píldoras anticonceptivas	El uso de algunos anticonceptivos orales a largo plazo podría aumentar sustancialmente el riesgo de GPAA

TABLA 1.1 *Factores de riesgo en glaucoma primario de ángulo abierto (continuación)*

Enfermedades vasculares	Variadas condiciones sistémicas podrían estar relacionadas a mala perfusión ocular, lo que podría ser un factor de riesgo para la progresión del GPAA
Gradiente de presión translaminar	La diferencia de los niveles de PIO y del líquido cefalorraquídeo aumenta el riesgo de desarrollo y progresión del daño glaucomatoso
Área de disco óptico	Discos grandes podrían ser más vulnerables al daño

1.1.3. Generalidades del nervio óptico

1.1.3.1. Anatomía del nervio óptico

La cabeza del nervio óptico (CNO) se divide en 3 regiones: la zona prelaminar, laminar y poslaminar (ver Figura 1.1).

La zona prelaminar es el segmento más anterior del nervio óptico y se encuentra rodeado por la retina, coroides y células gliales, las cuales organizan los paquetes axonales (17).

La lámina cribosa (LC) provee soporte funcional y estructural a los axones de las células ganglionares (13). Se compone de placas colagenosas que yacen a nivel de la apertura escleral. Cada placa está perforada para permitir el paso de los axones de las células ganglionares retinales (en forma de paquetes axonales), los cuales son rodeados por células gliales para ser organizados (14).

La zona poslaminar es la porción más posterior de la cabeza del nervio óptico en la que los axones de las células ganglionares se mielinizan al ser envueltos por oligodendrocitos (14) lo que resulta en la duplicación del grosor del nervio óptico (17).

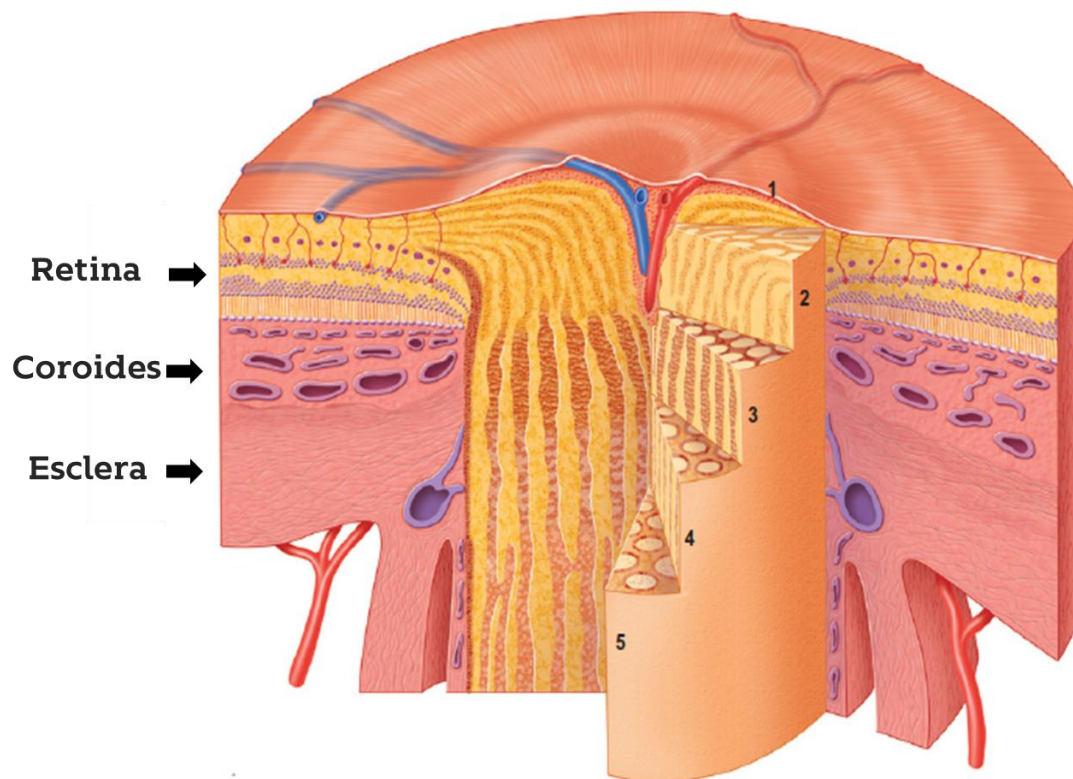


FIGURA 1.1 Cabeza del nervio óptico.

La cabeza del nervio óptico está adyacente a la retina, coroides y esclera. [1] Capa de fibras nerviosas superficial [2] zona prelaminar anterior [3] zona prelaminar posterior [4] zona laminar [5] zona retrolaminar. Modificado de (419).

La CNO se nutre por las arterias ciliares posteriores, las cuales penetran la esclera peripapilar inmediata y se ramifican, generando capilares que recorren las hojas de la lámina cribosa y pared escleral (13).

1.1.3.2. Morfología de la capa de fibras nerviosas retinales

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) corresponde a una capa interna y contiene los axones de las células ganglionares, en conjunto con astrocitos y procesos de las células de Müller. A través de estas fibras, se conduce la información visual proveniente de los fotorreceptores hacia el cuerpo geniculado lateral, donde ocurre la siguiente sinapsis (18).

Las fibras provenientes de la retina nasal, superior e inferior siguen un trayecto relativamente recto, mientras que las de la retina temporal, tanto superiores como inferiores, describen un curso arqueado que respeta el rafe horizontal. Aquellas de la región foveal, se dirigen directamente hacia la papila formando el haz papilomacular. Los axones de las células ganglionares más periféricas de la retina, transcurren de manera más externa (en la profundidad de la capa de fibras nerviosas), mientras que aquellas cercanas al nervio óptico, se mantienen superficiales en la CFNR (más próximas al vítreo) (19).

Una vez que las aproximadamente 700,000 a 1.2 millones de fibras nerviosas (20,21,22,23) alcanzan el disco óptico, atraviesan el agujero escleral posterior en un ángulo de 90° formando el anillo neurorretinal. Los haces más periféricos penetran por los márgenes de la papila y aquellos más cercanos al nervio lo hacen en su porción más central. Las fibras ópticas más gruesas se dirigen a las regiones superior e inferior del disco óptico (24) (ver Figura 1.2).

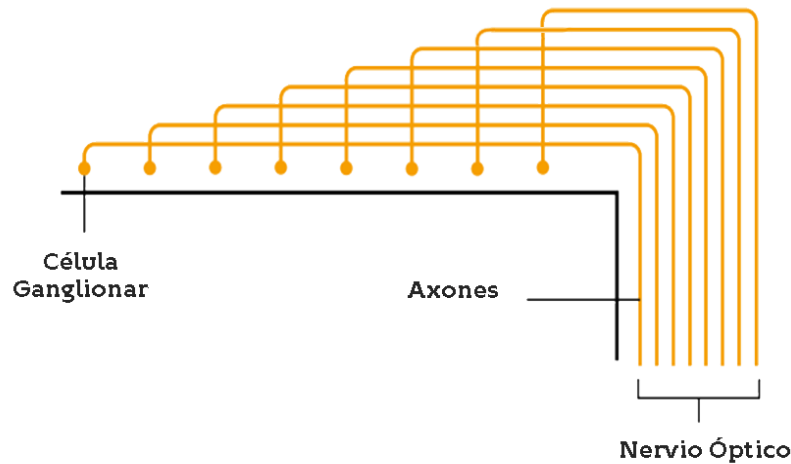


FIGURA 1.2 Esquema de la organización de los axones de las células ganglionares. Los axones más cercanos al nervio óptico se ubican en la parte más anterior y central del nervio óptico, mientras que los más lejanos se ubican más posteriores y periféricos en el nervio óptico. Modificado de (9).

1.1.3.3. *Características del disco óptico*

El disco óptico presenta una excavación central llamada copa óptica y un área contenida entre la copa y los bordes, llamada anillo neuroretinal.

La apariencia oftalmoscópica de la cabeza del nervio óptico es generalmente oval, aunque su forma y tamaño varían considerablemente entre la población normal, al igual que el valor del área de la cabeza del nervio óptico (25,26).

El índice copa/disco es un valor decimal obtenido de la división del diámetro vertical de la copa con el diámetro del disco y en personas normales el valor promedio es de 0.2 – 0.5. Mientras más cercano a 1 sea el valor, mayor daño axonal sugiere (17).

El aumento de la excavación es un signo importante del daño glaucomatoso, pero el uso exclusivo de la relación copa-disco para evaluarlo es problemático pues no considera la configuración del anillo neuroretinal ni las variaciones fisiológicas del tamaño del disco óptico que podrían influenciar la relación (27). Así, los discos más grandes tienen más probabilidad de ser clasificados como glaucomatosos, y los más pequeños tienen más probabilidad de ser clasificados como normales, tengan glaucoma o no (28).

Existe un sistema de clasificación que intenta enfatizar la importancia del anillo neuroretinal y del tamaño del disco óptico llamada DDLS (escala de probabilidad de daño al disco óptico) en la evaluación clínica del disco (29), que ha probado ser un método excelente para distinguir entre ojos glaucomatosos y normales (30). Su utilización es un poco más compleja y requiere de más tiempo, por lo que el índice copa-disco sigue siendo importante para el manejo del glaucoma.

1.1.3.4. *Características del anillo neuroretinal*

El anillo neuroretinal (ANR) corresponde al área entre los márgenes del disco y la copa óptica, formado por la salida de los axones a través del agujero escleral posterior. Normalmente tiene un color rojizo/anaranjado debido a la presencia de capilares en esta zona (14). El ANR se

correlaciona con el área del disco óptico; mientras más grande sea el disco, mayor será el ANR (31,32,33,34).

El anillo neuronal tiene distintos grosores según sus cuadrantes, los que generalmente decrecen en orden inferior, superior, nasal y temporal (siendo este último el más delgado), estableciendo la regla “ISNT” (14).

Aunque la examinación de la cabeza del nervio óptico puede revelar signos de pérdida neuronal, la amplia variabilidad de su apariencia en la población normal hace difícil la identificación de daño en etapas tempranas del glaucoma.

1.1.4. Manifestaciones clínicas del daño funcional

La neuropatía glaucomatosa genera cambios característicos a nivel estructural y funcional, en el nervio óptico y en el campo visual, respectivamente. Actualmente el método más utilizado para monitorear la progresión funcional es la campimetría estática automatizada (35) y para monitorear la progresión estructural, la tomografía de coherencia óptica (OCT).

En el glaucoma primario de ángulo abierto existe una progresión característica que consiste en la pérdida gradual de la capa de fibras nerviosas de la retina, alteraciones en la cabeza del nervio óptico y modificaciones del área parapapilar (19), lo cual se traduce en alteraciones que se corresponden con déficit funcional, es decir, alteraciones del campo visual.

Los cambios estructurales *usualmente* preceden el deterioro funcional (36,37), por lo que la aplicación e interpretación de exámenes que evalúen las células ganglionares, el nervio óptico y la zona retinal peripapilar, como la tomografía de coherencia óptica, puede resultar en un diagnóstico temprano de la enfermedad. Debido a la naturaleza progresiva de ésta, la detección temprana es importante para establecer tratamientos que puedan retrasar el avance del daño. La evaluación longitudinal y la documentación del daño estructural del nervio óptico es, por lo tanto, un componente crítico del diagnóstico de la enfermedad

La pérdida de visión producto del glaucoma es irreversible y es ocasionada por la muerte de las células ganglionares de la retina y sus axones (14,38,39). En etapas tempranas pueden existir

escotomas relativos y ligera asimetría entre ambos ojos. Algunas modalidades especiales como FDT y SWAP podrían demostrar con mayor facilidad los defectos en etapas tempranas (15).

Los defectos visuales característicos incluyen escotomas en el área superior nasal paracentral y con menor frecuencia en el área inferior, que respetan el meridiano horizontal en concordancia con la distribución de las fibras de la CFNR. También puede presentarse un escalón nasal, el cual representa la diferencia de sensibilidad por sobre y bajo el rafe horizontal en el campo visual nasal. Inicialmente existe poca superposición entre los campos visuales de los ojos y los escotomas son enmascarados por la acción del cerebro, el cual "rellena" la imagen (12).

Durante la progresión, los escotomas pueden unirse para formar un defecto arqueado (escotoma de Bjerrum), usualmente ubicado entre los 10° y 20°, que puede conectar con la mancha ciega. A su vez, la mancha ciega puede rodearse de escotomas y aumentar su extensión en el campo visual (escotoma de Seidel) (15). La unión de los defectos arqueados superior e inferior puede generar un escotoma anular, lo que suele ocurrir en glaucoma avanzado. En etapas más avanzadas suele existir una pequeña isla de visión central, acompañada de una isla de visión temporal (15).

1.1.5. Manifestaciones clínicas del daño estructural

1.1.5.1. Cambios en la capa de fibras nerviosas

El proceso patológico esencial en glaucoma es la pérdida de axones de las células ganglionares, por lo que la aparición del anillo neuroretinal y la configuración propia de la copa del nervio óptico son indicadores de daño axonal.

La evaluación de la CFNR es una herramienta útil para ayudar al diagnóstico temprano del glaucoma, debido a que los defectos pueden ocurrir incluso antes de que se observen cambios en el disco óptico y campo visual (40,41,42). Los defectos en la capa de fibras nerviosas no son específicos para el glaucoma y pueden ser observados en un amplio rango de enfermedades.

Los defectos en cuña se aprecian como líneas delgadas que se expanden a medida que se alejan del disco. Estos son causados por atrofia de varias células ganglionares en una misma área

del nervio óptico. Suelen asociarse con “notchs” y defectos visuales correspondientes a la zona afectada, en los polos inferior y superior (17). Los defectos de hendidura se observan como áreas oscuras, ligeramente mayores a las arteriolas, que alcanzan el disco óptico y siguen el transcurso normal de la capa de fibras nerviosas. Éstos representan la degeneración retrógrada de los axones debido a daño focal del nervio óptico en la lámina cribosa. Pueden aparecer en pacientes normales también, pero con muchísima menos probabilidad y son difíciles de detectar (17). La pérdida difusa de CFNR corresponde al patrón más común y típicamente ocurre en el área donde transcurren las arcadas vasculares inferior y superior (17).

1.1.5.2. *Cambios en la copa óptica y anillo neuroretinal*

Un signo característico del glaucoma es el aumento progresivo de la excavación que resulta en un incremento de la relación copa/disco (12) y es causado por una disminución irreversible del número de fibras nerviosas, células gliales y vasos sanguíneos (15).

En glaucoma, al determinar el tamaño de la copa es importante evaluar el contorno y no la palidez de ésta, ya que típicamente existe aumento de la excavación de la cabeza del nervio óptico, que es más grande que el área de palidez, mientras que en ojos normales estas áreas coinciden (17).

El índice copa/disco vertical es un mejor indicador que el índice copa/disco horizontal, ya que la pérdida del anillo neuroretinal ocurre preferencialmente en los polos superior e inferior del disco (17). El valor normal es 0,2 - 0,5, pero en sujetos glaucomatosos suele ser mayor y existir una diferencia >0.2 entre un ojo y otro (17). A pesar de existir valores de referencia, debe considerarse que una misma relación copa/disco podría no significar lo mismo entre discos más pequeños versus discos más grandes (28). En glaucoma se observa pérdida del área del ANR (31,33,34,43,44), la cual puede ser localizada o difusa (ver Figura 1.3). Esta última conlleva a un aumento concéntrico de la copa óptica y es más común que la del primer tipo (17). La atrofia focal del ANR suele comenzar como un defecto pequeño, discreto y usualmente ubicado en el cuadrante inferotemporal; se le denomina “notch” (14).

Si los cambios progresivos de la atrofia óptica siguen su curso y no se toman medidas para reducir la PIO, el desarrollo típico de la patología consiste en la eventual pérdida de todo el tejido del anillo neuronal (15).

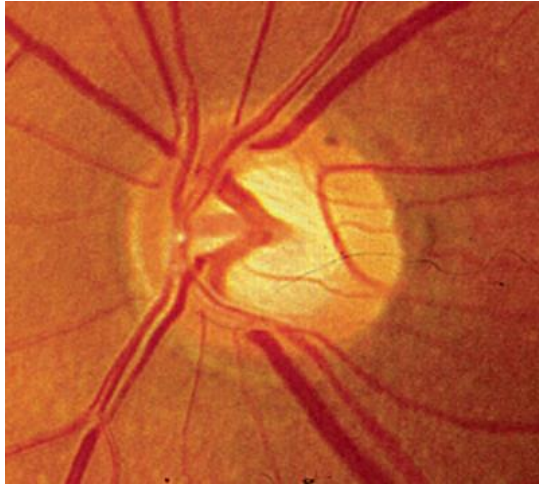


FIGURA 1.3 *Disminución difusa del anillo neuroretinal* (418).

1.1.5.3. *Cambios en la retina peripapilar*

Se han observado cambios en la retina peripapilar en glaucoma, pero también en otras patologías como, por ejemplo, en la alta miopía. Estas zonas pueden variar en grosor, circunferencia y pigmentación. La zona beta es una creiente corioescleral de hipopigmentación irregular, usualmente incompleta, que representa una tracción del epitelio pigmentario retinal del margen del disco, usualmente asociada con adelgazamiento o ausencia de coroides inmediata al disco, con exposición de la esclera. La zona alfa es una creiente peripapilar de híper e hipopigmentación que ocurre por alteraciones en la distribución normal de la melanina del epitelio pigmentario retinal (EPR), ubicada usualmente periférica a la zona beta o adyacente al disco de no existir ésta última (14,15). Existe evidencia que sugiere que la ausencia de atrofia peripapilar podría estar asociada con un menor riesgo de daño glaucomatoso entre pacientes con hipertensión ocular (45,46).

1.1.5.4. *Cambios vasculares*

Existe una mayor incidencia de hemorragias en el disco en glaucoma, comúnmente en el cuadrante inferotemporal, asociadas a defectos de la capa de fibras nerviosas adyacente que podrían estar asociadas a un aumento de riesgo de progresión (17,27). Son más comunes en el glaucoma normotenso y en pacientes con grandes fluctuaciones de PIO. Suelen observarse en glaucomas moderados y su frecuencia declina en glaucomas avanzados, apareciendo raramente en cuadrantes que tengan pérdida total del anillo neuroretinal (47). Las hemorragias suelen ser puntiformes cuando se localizan en el disco, y en llama (las más comunes) cuando están cercanas al borde del disco y en la capa de fibras nerviosas peripapilar. En algunos pacientes las hemorragias podrían preceder la pérdida de CFNR y de campo visual (17).

El desplazamiento nasal del pedículo vascular puede ser un signo del aumento de la excavación de la cabeza del nervio óptico (48). Su posición en el disco se relaciona con el patrón de grosor de la CFNR (regla ISNT) y el patrón de pérdida visual en ojos con glaucoma avanzado. Si existe inclinación del pedículo, aquellas fibras de la CFNR que se encuentren en la zona contralateral a la ubicación del pedículo podrían estar afectadas y asociadas a defectos del campo visual (49). Por ejemplo, los ojos que tienen un islote de visión central tienden a tener el pedículo ubicado en la región temporal del disco (49).

En sujetos normales pueden encontrarse vasos circumpapilares que bordean una porción de la copa del disco. En glaucoma, cuando hay adelgazamiento del anillo neuroretinal estos vasos podrían alejarse del margen del disco, dejando un espacio entre el borde y el vaso (14,15). Este signo debería estimular la búsqueda de otros signos de daño glaucomatoso. Por ejemplo, si un vaso circumpapilar separado del margen se acompaña de disminución del grosor del ANR inferior y existe una falta a la regla ISNT, esto podría ser altamente sugestivo de glaucoma (50).

Cuando el adelgazamiento progresivo del ANR llega al margen del disco, se observa un anillo de bordes empinados. Si un vaso pasa por este tipo de borde de disco, se dobla bruscamente en él, creando la apariencia de un vaso en bayoneta (15). Este signo es más común en glaucoma avanzado.

Otros cambios menos comunes y menos específicos son la constricción de vasos arteriales cercanos al disco y aumento de la tortuosidad vascular.

1.1.5.5. Cambios en la lámina cribosa

Normalmente los poros de la lámina cribosa no son observables, ya que las fibras nerviosas rellenan los espacios. Cuando la neuropatía óptica avanza, las fibras se atrofian y los poros se vuelven visibles (51). Este suceso es más común en nervios ópticos glaucomatosos que en nervios ópticos normales. Por ejemplo, en nervios ópticos grandes normales podrían observarse los poros de la LC, pero en nervios ópticos pequeños podría sugerir daño glaucomatoso (15,50).

El adelgazamiento y abombamiento de la lámina cribosa ocurre en conjunto con la profundización de la copa óptica (52) (ver Figura 1.4). En ojos normales la lámina cribosa tiene poros más grandes en las regiones inferior y superior, al ser comparadas con las regiones temporal y nasal (53,54), y es más gruesa en la periferia del disco óptico, justo donde las fibras nerviosas tienen un curso más curvo (ver Figura 1.5). Lo anterior coincide con que en etapas tempranas las primeras fibras nerviosas en perderse son aquellas que pasan por la periferia superior e inferior del disco (55).

En la Tabla 1.2 se resumen los principales cambios estructurales en glaucoma.

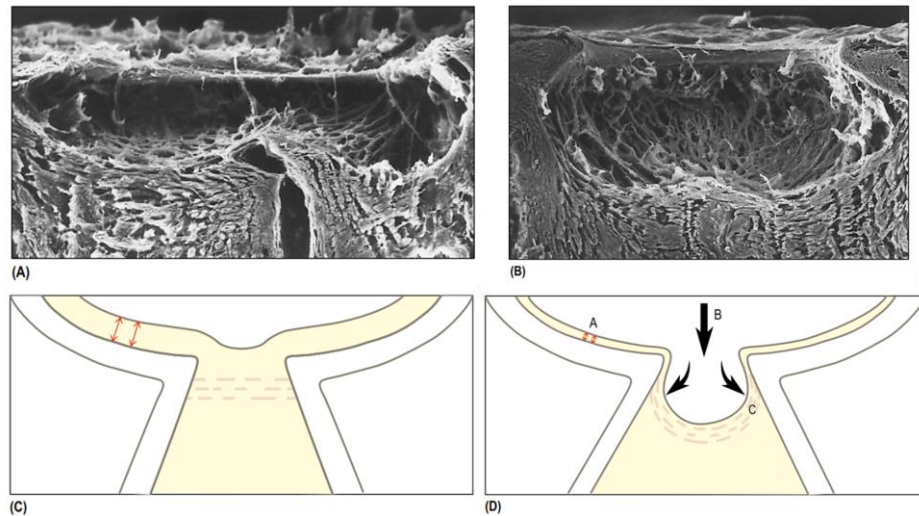


FIGURA 1.4 Cambios en lámina cribosa en glaucoma.

(A) Daño glaucomatoso moderado. (B) Daño glaucomatoso avanzado. Nótese la distancia desde la superficie retinal a la superficie posterior de la lámina cribosa. (C y D) Representación esquemática de una cabeza de nervio óptico normal y con daño glaucomatoso avanzado, respectivamente (9).

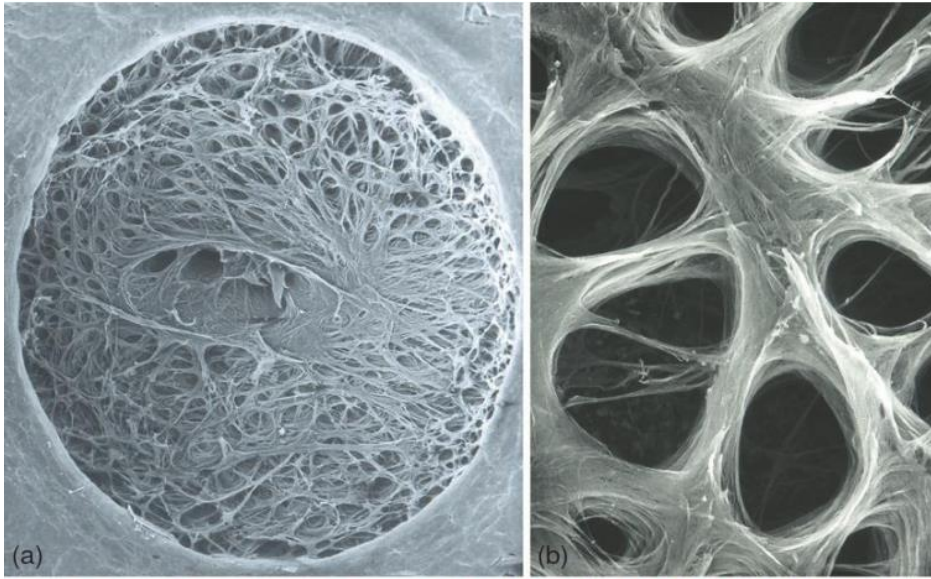


FIGURA 1.5 Micrografía electrónica de barrido de la lámina cribrosa.

Desde la perspectiva de la superficie vitreoretinal, se muestra la malla de placas y poros de la lámina cribrosa. Nótese los poros más pequeños y las estructuras de colágeno, las cuales son más densas en los polos temporal y nasal. A la derecha se observa parte de la imagen a mayor escala (9).

TABLA 1.2 Signos comunes de glaucoma en el disco óptico y capa de fibras nerviosas.

Modificado de (17)

Copa	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del área de la copa • Elongación de la copa • Aumento de C/D (usualmente ≥ 0.6) • Asimetría de C/D entre ojos (usualmente > 0.2) • Cambios en lámina cribrosa <ul style="list-style-type: none"> • Abombamiento • Adelgazamiento • Visibilidad de los poros
Anillo neuroretinal	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del patrón ISNT • Pérdida focalizada de CFNR • Palidez

TABLA 1.2 <i>Signos comunes de glaucoma en el disco óptico y capa de fibras nerviosas.</i> <i>Modificado de (17) (continuación)</i>	
Capa de fibras nerviosas	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto de cuña localizado • Defectos difusos
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias en llama • Vasos en bayoneta • Vasos circumpapilares • Vasos perforantes • Desplazamiento hacia nasal del pedículo
Cambios peripapilares	<ul style="list-style-type: none"> • Comunes, pero no específicos al glaucoma (zona alfa y beta)

1.1.6. Modelos de glaucoma experimental

La realización de experimentos para mejorar el conocimiento sobre los procesos patológicos glaucomatosos y descubrir tratamientos potenciales, es difícil en humanos. Por una parte, el daño presente al momento del diagnóstico imposibilita el estudio del desarrollo de la enfermedad desde el comienzo, y por otra, obtener retinas en un estado patológico equivalente es raro, lo que confunde las comparaciones y limita las conclusiones (56). Además, como regla, sólo pueden usarse ojos *post-mortem* (57), debido a la evidente restricción ética que supone la inducción de glaucoma en seres humanos.

Por lo tanto, es más fácil hacer experimentos en cultivos celulares o modelos animales, los cuales son reconocidos como una herramienta útil para comprender mecanismos moleculares en glaucoma e identificar componentes genéticos de la enfermedad, así como también para el testeo de medicamentos de glaucoma como prerequisite para ensayos clínicos humanos (57). Los estudios realizados en modelos animales han permitido una mejor comprensión de los mecanismos de formación y evacuación del humor acuoso, así como la mantención de la homeostasis de la presión intraocular (58).

Lamentablemente, los modelos de glaucoma en animales reproducen parcialmente la complejidad del ambiente ocular humano (57). Para crear las condiciones adecuadas para experimentos controlados, se han desarrollado modelos de glaucoma experimentales en las últimas décadas. Estos modelos tienen la capacidad de proveer la habilidad de examinar el inicio y la progresión patológica, de manera reproducible y controlada (56).

Los modelos animales usados deben ser seleccionados en base a las necesidades experimentales y a la hipótesis que se desea probar. Por ejemplo, los modelos conseguidos tras modificación genética son preferibles para investigar los efectos de la elevación de la PIO a largo plazo (59).

Ninguno de los modelos animales existentes es perfecto y se deben considerar varios factores al seleccionar un modelo de glaucoma (57) (ver Tabla 1.3).

TABLA 1.3 <i>Consideraciones de los modelos de glaucoma</i>
Similitud del sistema visual del modelo con el sistema visual humano
Similitud del tiempo de los eventos de cambios patológicos entre modelo y humano
La habilidad de aplicar manipulaciones genéticas
Entrenamiento necesario para producir modelos experimentales
El tamaño del ojo
Disponibilidad y dificultades de los métodos de análisis
Disponibilidad de animales
Costo

1.1.6.1. *Conceptos generales de los modelos experimentales*

La mayoría de los modelos de animales para el estudio del glaucoma funcionan en base a la elevación experimental de la PIO. Aunque ésta es sólo uno de varios factores de riesgo conocidos en glaucoma, se ha confirmado que la disminución agresiva de la PIO es beneficiosa en un espectro de glaucomas de ángulo abierto. Por esto, es entendible la alta relevancia que tienen los modelos

basados en el aumento de la presión intraocular en el estudio del daño del nervio óptico en GPAA (60).

Debido a que la PIO es un factor de riesgo importante en el glaucoma humano, el enfoque experimental comúnmente más utilizado es el del aumento de la PIO a niveles que consiguen la muerte preferencial de las células ganglionares, sin que se cause daño colateral a otras estructuras oculares (61). Los modelos animales relacionados más íntimamente al glaucoma son aquellos en los que hay elevación moderada de la PIO a niveles similares a los vistos en humanos con neuropatía óptica glaucomatosa. Frecuentemente, estos modelos se logran aumentando la PIO por medio de la disminución de la salida del humor acuoso (62).

Generalmente los modelos son inducidos experimentalmente o heredados genéticamente. Los modelos heredados tienen la ventaja de que pueden mostrar una forma de glaucoma crónica y asociada a la edad, lo que les daría mayor semejanza al glaucoma humano en comparación a los modelos inducidos, pero su nivel de complejidad y costo los hace más difíciles de conseguir. Los modelos inducibles, en los que la PIO se eleva artificialmente, son potencialmente más controlables y menos costosos, aunque pueden generar resultados más variables (63).

Existen varios modelos de glaucoma en animales que estudian la muerte de las células ganglionares sin manipular los niveles de PIO. Aunque no son modelos estándar de glaucoma, permiten la comparación de procesos que llevan a la muerte de células ganglionares por medio de insultos iniciales diferentes (57). La inyección de agentes excitotóxicos como glutamato o NMDA, dañan predominantemente a las células ganglionares, por lo que simulan los hallazgos patológicos vistos en glaucoma (62)

En la Tabla 1.4 se presenta una síntesis de los modelos más importantes para el estudio del glaucoma. En el Apéndice A se entrega información más detallada sobre los modelos experimentales en glaucoma.

TABLA 1.4 Modelos experimentales para el estudio del glaucoma			
Mecanismo	Procedimiento	Especie	Ref.
Herencia Espontánea	No aplica	Monos	(64)
		Otros	(65)
Intervención pre-trabecular	Inyección de glóbulos rojos fantasma	Monos	(66,67)
	Viscoelásticos	Humanos	(68)
		Conejos	(69,70)
	Microesferas	Ratas	(71,72)
		Cerdos/ Minicerdos	(73)
		Otros	(74)
		Microesferas + viscoelástico	Cerdos/ Minicerdos
	Ratas		(71)
	Ratones		(72)
	Intervención trabecular	Aplicación tópica de corticoesteroides	Varios
Fotocoagulación con láser		Monos	(78,79,80,81,82)
		Ratas	(83)
Intervención pos-trabecular	Cauterización de venas epiesclerales	Ratas	(84)
		Cerdos/ Minicerdos	(85)
	Inyección de solución salina en venas epiesclerales	Ratas	(86)
Transgénico	DBA/2J	Ratón	(87,88)
	Mutación MYOC	Ratón	(89)
	Subunidad α -1 del colágeno tipo 1	Ratón	(90)

TABLA 1.4 <i>Modelos experimentales para el estudio del glaucoma</i> (continuación)			
Excito- toxicidad	Inyección de NMDA Inyección de glutamato	Varios	(91,92)
Inmuni- zación	Inmunización contra HSP60 y HSP27	Varios	(93)
Estrés Retinal	Inyección de sustancias oxidantes	Varios	(94)
Otros	Aumento de la presión hidrostática en cultivos	Varios	(95)

1.1.7. Fisiopatología de la neuropatía óptica

El daño axonal y el estrés crónico generan la muerte de las células ganglionares, la cual ocurriría por apoptosis (96,97). La apoptosis, conocida también como muerte celular programada, es un proceso genéticamente controlado que requiere energía y no involucra una respuesta inflamatoria. Tiene por objetivo eliminar células que se encuentren en exceso, desgastadas malformadas, o con daño genético (98). En glaucoma, las células ganglionares de la retina y sus axones se enfrentan a distintos mecanismos patológicos que pueden iniciar cascadas de señalización de apoptosis celular en el soma de la célula ganglionar, conduciendo a la muerte de ésta (38,99). Se ha demostrado que la muerte de las células ganglionares ocurre de manera compartimentalizada, es decir, se activan vías apoptóticas que selectivamente llevan a la destrucción de compartimentos individuales de éstas células (soma, axón, dendritas) (100).

La presión intraocular puede causar estrés mecánico y tensión en las estructuras posteriores del ojo, notablemente en la lámina cribosa, la cual se teoriza como el sitio de injuria inicial del daño glaucomatoso (36,101).

Aunque los mecanismos de daño glaucomatoso son poco conocidos, existen dos teorías principales que explicarían los sucesos que conducen a la muerte de las células ganglionares y sus axones: la teoría de daño isquémico o vascular y la teoría de daño mecánico.

La teoría vascular postula que la neuropatía glaucomatosa es causada por un suministro insuficiente del flujo sanguíneo en la cabeza del nervio óptico, debido al aumento de la presión intraocular (15) y otras causas sistémicas que reducen la perfusión, como por ejemplo presión arterial sistólica elevada o vasoespamos (102,103). Esto genera una disminución de la presión de perfusión ocular (PPO), de la cual depende el traspaso de nutrientes de la sangre arterial al lecho capilar, provocando isquemia que contribuye al daño tanto de las células ganglionares como sus axones (99,104). Los sujetos con alteraciones de la autorregulación de los vasos sanguíneos, o que experimentan grandes fluctuaciones de presión sanguínea, corren mayor riesgo de progresión glaucomatosa por la noche producto de las variaciones circadianas (tanto de presión arterial como de la PPO), especialmente en casos de glaucoma normotenso (105).

La teoría de daño mecánico sugiere daño directo a las fibras nerviosas del nervio óptico. Las alteraciones físicas en la cabeza del nervio óptico pueden llevar a la deformación de ésta, remodelación de la lámina cribosa y desalineamiento de sus perforaciones, lo que puede generar daño directo en los axones producto del aumento de la fuerza compresiva y consecuente disrupción del transporte axonal (14,15,18,106,107).

Ambas teorías no son mutuamente excluyentes; las dos pueden llevar a la reducción del flujo axoplásmico, interferencia en el aporte de nutrientes o eliminación de productos metabólicos, privación de factores de crecimiento, injuria oxidativa e iniciación de daño mediado por el sistema inmune (15).

El daño a los axones puede ocurrir mediante un número de mecanismos complementarios, incluyendo los mencionados previamente y otros como disfunción mitocondrial, activación de vías apoptóticas (intrínsecas y extrínsecas) y activación glial (108). Por ejemplo, previo a la existencia de daño estructural, el estrés generado por la presión podría afectar perjudicialmente al suministro sanguíneo de los segmentos laminares de los axones mediante la deformación de las estructuras de tejido conectivo que contienen los capilares. Además, la remodelación de la matriz extracelular de las hojas laminares podría limitar la difusión de nutrientes a los axones de las células ganglionares en la cabeza del nervio óptico. Recíprocamente, la insuficiencia primaria en el suministro sanguíneo a la región laminar podría inducir cambios en el tejido conectivo, los cuales podrían

debilitar a las hojas laminares, haciéndolas más propensas a fallar bajo niveles de presión que previamente eran seguros (13). Lo anterior reafirma la idea de que además del aumento de la presión intraocular hay una serie de factores involucrados en el desarrollo de la patología, los cuales se profundizan a continuación.

1.1.7.1.Presión del líquido cefalorraquídeo

La lámina cribosa se localiza entre dos compartimentos presurizados: el espacio intraocular (por anterior) y el espacio subaracnoideo (por posterior). La diferencia de presión entre estos dos espacios se ha denominado presión translaminar. En este contexto, la reducción de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) podría ejercer el mismo efecto que un aumento de la PIO. La evidencia sugiere que la presión translaminar podría jugar un rol importante en la neuropatía óptica glaucomatosa (109,110,111), ya que algunos estudios demostraron menor presión de LCR en sujetos con GPAA, al compararse con controles. Se teoriza que la elevación del diferencial de presión, dirigido hacia posterior, podría contribuir al daño del nervio óptico y abombamiento de la lámina cribosa. De manera opuesta, si el diferencial de presión se dirige hacia anterior (lo que se asocia al aumento de presión del LCR), podría causar papiledema (112).

1.1.7.2.Pérdida del soporte neurotrófico

El flujo axoplásmico o transporte axonal se refiere al proceso mediante el cual se movilizan sustancias a lo largo del axón de un nervio. Este movimiento puede ser rápido o lento, aunque se han descrito velocidades de transporte intermedias. Una característica importante del transporte axonal lento es que provee elementos para la mantención y crecimiento de los axones (factores neurotróficos). El flujo puede ser ortógrado (desde la retina al núcleo geniculado lateral) o retrógrado (del núcleo geniculado lateral a la retina) (113). La reducción del flujo axoplásmico

retrógrado puede estresar a las células ganglionares y causar su muerte por privación de factores neurotróficos, como por ejemplo el BDNF (114,115,116).

1.1.7.3. *Excitotoxicidad por glutamato*

El glutamato, además de ser un neurotransmisor, es una neurotoxina potente (117,118) que ejerce sus efectos excitatorios al unirse con receptores de glutamato como el NMDAR (119). En condiciones normales, las concentraciones extracelulares de glutamato se mantienen bajas mediante su regulación constante por parte de los transportadores de glutamato (120,121) conocidos como EAATs los cuales se localizan en neuronas y glía. En la retina se conoce la expresión de cuatro:

- EAAT1: También conocido como GLAST, es expresado por células de Müller (121,122,123,124,125).
- EAAT2: También conocido como GLT-1, se localiza en fotorreceptores y células bipolares (123,124,125).
- EAAT3: También conocido como EAAC1, se ha detectado en células horizontales, ganglionares y amacrinas (126).
- EAAT5: asociado con fotorreceptores y células bipolares (126).

Cuando el glutamato ingresa a las células de Müller, es convertido por la glutamina sintetasa (GS) a glutamina para ser almacenado. Posteriormente es liberado al espacio extracelular para ser ingresado a la neurona pre-sináptica y completar el ciclo del glutamato (ver Figura 1.6).

El correcto funcionamiento del ciclo del glutamato es importante para la supervivencia neuronal, pues la presencia de cantidades excesivas de glutamato en el espacio extracelular puede ser tóxico para las neuronas retinales por sobre-estimulación de los receptores de glutamato. En los últimos años, la excitotoxicidad por glutamato ha sido propuesta como un mecanismo que contribuye a la muerte de las células ganglionares (127).

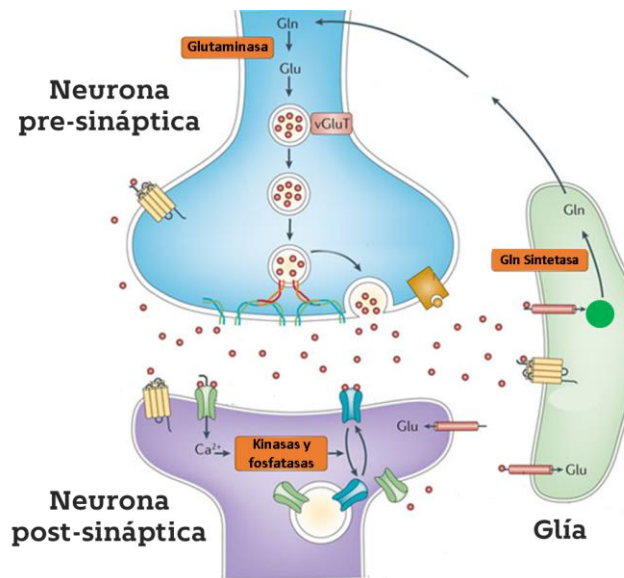


FIGURA 1.6 *Ciclo del glutamato*

El glutamato neuronal es sintetizado a partir de glutamina, la cual es suministrada por las células gliales. El exceso de glutamato en el espacio extracelular es prevenido por la acción de los transportadores EAATs ubicados en las células gliales. Dentro de éstas, el glutamato se convierte a glutamina por la enzima glutamina sintetasa, y posteriormente es liberada para ingresar a la neurona pre-sináptica y completar el ciclo del glutamato. Modificado de (417).

1.1.7.4. Estrés oxidativo

Se entiende como estrés oxidativo al desbalance entre los procesos de generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los de remoción de éstas (128). Las ROS son metabolitos parcialmente reducidos de oxígeno molecular, formados por medio de una variada serie de procesos: reacciones metabólicas normales, vías de transducción y agentes ambientales (129). Son generadas en variados sitios endógenos y exógenos de la célula y a niveles bajos cumplen funciones de señalización (128). Cuando la producción de ROS se descontrola, o fallan los mecanismos antioxidantes, éstas gatillan daño de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (130), por lo que se piensa que pueden contribuir a la patogénesis de varias enfermedades neurodegenerativas, especialmente aquellas relacionadas a la edad (128).

Se ha implicado que el estrés oxidativo causa degeneración de la malla trabecular, contribuyendo así a alteraciones en el flujo de salida del humor acuoso (131). También se ha relacionado a la apoptosis de las células retinales y estimulación de la señalización de la respuesta inmune en glaucoma (132). Se debe tener en cuenta que como las CGR son neuronas del sistema nervioso central (SNC), son especialmente susceptibles al estrés oxidativo debido a su tremendo consumo de oxígeno y alta proporción de ácidos grasos polinsaturados (133), por lo que las modificaciones de las proteínas que generan las ROS en glaucoma las hace más propensas al daño (134).

El exceso de ROS puede ser directamente tóxico para las CGR, o bien puede contribuir a la degeneración secundaria, afectando a otros tipos celulares y estructuras retinales y/o del nervio óptico (128).

1.1.7.5. *Sistema Inmune*

El reclutamiento de células T a una zona específica puede cumplir un rol inicial de mecanismo protector, ya que permite un contacto temprano del sistema inmune con desechos celulares, destrucción de células dañadas y remoción de agentes patógenos del SNC. Esto provoca lo que se ha llamado "inmunidad protectora", en que las células T reclutadas median la protección de neuronas de condiciones degenerativas al proveer una fuente de citoquinas y posiblemente neurotrofinas (135,136,137). Se sugiere que la inmunidad protectora ocurre como una respuesta homeostática a injurias para reducir la degeneración secundaria de CGR.

En respuesta al estrés ambiental, físico y químico hay también liberación de proteínas de choque térmico (HSP) (138), las cuales son una familia de proteínas chaperonas que participan en el plegamiento, translocación e interacción proteica y renovación de proteínas del citoesqueleto (139,140,141). Se clasifican según su tamaño: las HSP de bajo peso molecular (HSP pequeñas) como la Hsp27, tienen un rol en la protección frente a variados insultos y las HSP de alto peso molecular (HSP grandes), como las Hsp70 y Hsp90 que actúan como chaperonas en el plegamiento de proteínas, oligomerización y translocación (139).

Pese a que la autoinmunidad protectora pueda gobernar el ambiente de la retina y nervio óptico en condiciones de homeostasis, se ha propuesto que el componente adverso neurodegenerativo resultante del fracaso en rectificar adecuadamente la respuesta inmune inducida por la lesión inicial, puede acompañar la neurodegeneración glaucomatosa. La presentación de antígenos neuronales al sistema inmune puede iniciar una respuesta inmune adicional, seguida por expansión y reclutamiento secundario de células T patogénicas circulantes que puedan llevar a neurotoxicidad mediada por antígenos, por medio de una "enfermedad neurodegenerativa autoinmune" (142). Se ha sugerido que la injuria mediada por autoinmunidad ocurre mayoritariamente, pero no de forma exclusiva, en pacientes cuya PIO no se encuentre elevada. En estos pacientes, se cree que la patología glaucomatosa puede comprender una enfermedad autoinmune con especificidad de las CGR y sus axones (143).

El inicio, progresión y término de la respuesta inmune específica de un tejido se determinan principalmente por las interacciones entre las células T infiltrantes de tejido, células estromales del SNC (en el caso del glaucoma: CGR, astrocitos y células de Müller) y macrófagos del tejido (microglía). Si el resultado de la actividad del sistema inmune es perjudicial o beneficiosa para la integridad y función del tejido, dependerá de las complejas interacciones entre estas células (144).

1.1.7.6. *Endotelina*

Las endotelinas son un conjunto de péptidos producidos por variados tipos celulares en todo el cuerpo (145). Existen tres subtipos, donde el más estudiado corresponde al de endotelina 1 (ET-1), la cual es producida por las células endoteliales y corresponde a un potente vasoconstrictor (146,147). Sus receptores conocidos son ETa y ETb (148).

En el ojo se han encontrado receptores ETa en la vasculatura retinal y coroidal y también en el iris, mientras que los receptores ETb se ubican en los procesos ciliares, neuronas retinales y glía (149,150,151,152). Ambos receptores se han detectado también en la lámina cribosa de la cabeza del nervio óptico (153).

Debido al rol que cumple en la regulación del flujo sanguíneo, la ET-1 podría jugar un rol importante en cualquier enfermedad ocular con efecto isquémico, por ejemplo, a través de

alteraciones vasoespásticas o autorreguladoras (154). Adicionalmente es posible que la ET-1 contribuya a varios otros procesos patológicos ligados al glaucoma. Existe evidencia significativa del rol del cuerpo ciliar y las propiedades de musculatura lisa que posee la malla trabecular en la regulación del flujo de salida del humor acuoso y por lo tanto, en el control de la PIO (155).

1.1.7.7. *TNF- α*

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es conocido por ser una citoquina pro-inflamatoria involucrada en la respuesta inmune (156), que está presente en una gran variedad de patologías como diabetes, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y glaucoma (157).

El TNF- α no genera directamente neurodegeneración, sino que su activación desencadena una cascada de señalización que conlleva a la muerte celular (158,159). Tras la unión del ligando TNF- α a su receptor tipo 1 (TNF-R1), se activa la caspasa-8 e implica la participación de elementos pro-apoptóticos como BAX/BAK, asociados a la estimulación de la apoptosis (160).

Existe evidencia de que en ojos humanos glaucomatosos hay un aumento en la expresión de TNF- α y su receptor TNF-R1 (161), el cual se ha demostrado que está involucrado en la muerte de las células ganglionares (162,163) a través de la activación de la vía apoptótica (162,164).

1.2. GLÍA

1.2.1. Glía en el Sistema Nervioso

El sistema nervioso está compuesto por dos tipos de células: las neuronas, que constituyen la unidad básica funcional del cerebro, y las células gliales, también conocidas como células de sostén. Estas últimas son una población heterogénea de células que se asocian a las neuronas y tienen como función primaria el control del ambiente interno del sistema nervioso central (ver

Figura 1.7). La palabra glía es de origen griego y significa “pegamento”, pues antiguamente se pensaba que su único aporte era mantener las estructuras unidas (4). Ahora se sabe que este concepto es erróneo pues su principal función, además de ser soporte estructural, es proteger y mantener a las células. Así pues, cumplen un rol fundamental en el funcionamiento normal del cerebro. Al contrario de las neuronas, son células sin axones ni dendritas, ya que no propagan potenciales de acción, sino, mantienen el medio electroquímico, eliminan productos de desecho y colaboran con el metabolismo y nutrición de las neuronas (5).

De manera general, las principales funciones de los distintos tipos de células gliales son (4,5,165):

- Sostener a las neuronas, organizar los grupos neuronales y las conexiones sinápticas.
- Liberar factores de crecimiento y nutrir a las neuronas.
- Formar mielina.
- Digerir células en degeneración y eliminar material de desecho neuronal.
- Captar neurotransmisores.
- Regular las propiedades de la terminal presináptica entre nervio y músculo.
- Contribuir a la formación de la barrera hematoencefálica, la cual previene la entrada de sustancias tóxicas al cerebro.
- Actuar como guía de las neuronas migrantes en el desarrollo embriológico del sistema nervioso.

Existen dos tipos de glía en el sistema nervioso: la microglía y la macroglía, esta última agrupa a los oligodendrocitos, células de Schwann, astrocitos y células satélite (ver Figura 1.8).

1.2.1.1. *Microglía*

Las células de la microglía provienen del sistema inmune y presentan un cuerpo celular pequeño del que nacen procesos ramificados que se extienden en todas las direcciones. Su función es proteger al sistema nervioso central en contra de distintos factores patógenos (6). En un SNC sano, están en un estado de reposo aparente; sus procesos están en permanente movimiento

“escaneando” el parénquima cerebral. De esta manera la microglía monitorea el área circundante, preparada para la rápida detección de cualquier injuria celular y para la limpieza de productos metabólicos y restos de tejido generados como consecuencia de injuria, infección o enfermedades degenerativas (6,166). La microglía en reposo expresa marcadores que son inherentes a funciones inmunes, como las moléculas MHC clase II (167).

Cuando hay daño cerebral, el número de células microgliales aumenta dramáticamente en el sitio de injuria. Algunas de estas células proliferan desde la microglía residente del cerebro, mientras que otras provienen de macrófagos circulantes y otras células blancas que migran al área lesionada y entran al cerebro a través de la vasculatura, adquiriendo un fenotipo específico que las distingue claramente de sus precursores (165).

Adicionalmente, la microglía puede secretar moléculas señalizadoras, entre las cuales destacan las citoquinas, que modulan la inflamación, supervivencia o muerte de las células (165).

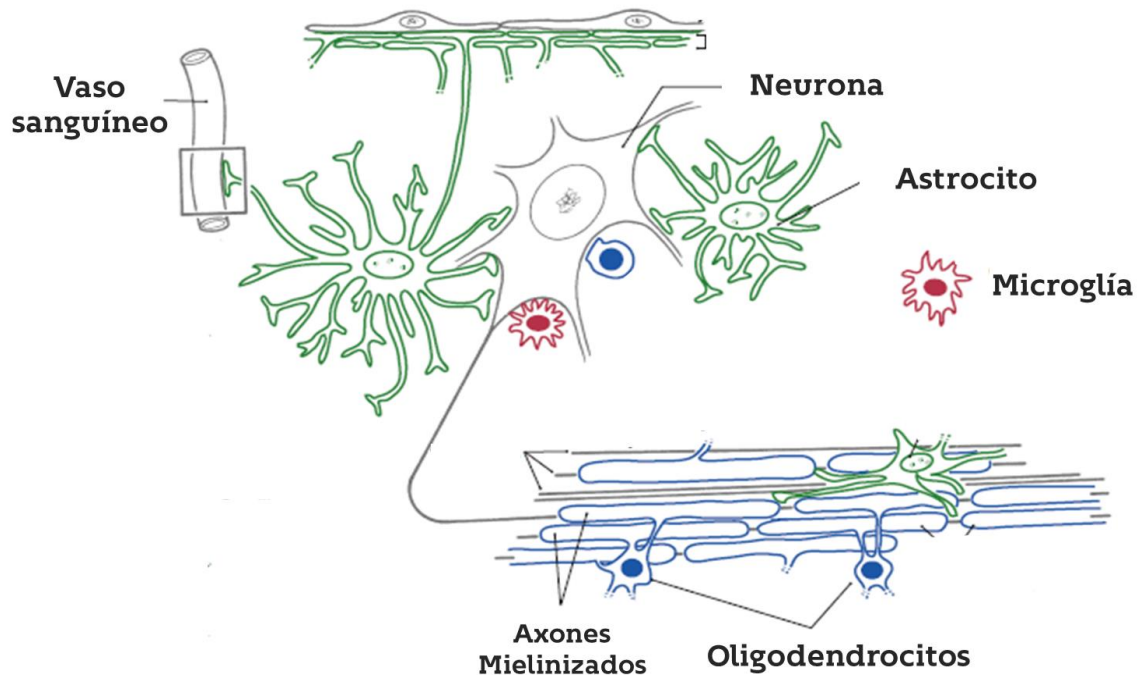


FIGURA 1.7 Relaciones de la glía con los somas, axones neuronales y vasos sanguíneos en el SNC. Modificado de (5).

1.2.1.2.Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos se encargan de formar y mantener la mielina de los axones del sistema nervioso central, la cual es el resultado de la compactación de múltiples capas de la membrana plasmática de estas células. La mielina aísla bioeléctricamente segmentos de axones para acelerar la velocidad de conducción de los potenciales de acción. Cada oligodendrocito puede enrollar desde 1 a 30 segmentos axonales de distintas neuronas. Entre cada vaina existe una porción desmielinizada de axón llamada nodo de Ranvier (4,168), en donde se confinan la mayor cantidad de canales iónicos. Como no hay canales entre estos nodos, no hay una corriente de flujo y el potencial de acción se propaga saltando de nodo en nodo, lo que se conoce como conducción saltatoria (167).

1.2.1.3.Células de Schwann

Las células de Schwann son células pequeñas, con relativamente pocos procesos, que forman las capas de mielina que envuelven a los axones del sistema nervioso periférico (SNP). Cada una envuelve un segmento único de un solo axón, por lo que se necesitan varias células de Schwann para cubrir toda la superficie del axón. Al igual que en los oligodendrocitos, los espacios ubicados entre los segmentos se llaman nodos de Ranvier (169).

Una de las grandes diferencias que tienen con los oligodendrocitos, es que estas células son capaces de ayudar en la regeneración de axones dañados (5,168). Cuando un axón se corta, la porción separada del cuerpo celular se degenera, pero una hilera de células de Schwann distales a la injuria prolifera y forma un tubo que funciona como guía para la regeneración del axón. Este proceso es común en el SNP pero no en el SNC, posiblemente porque en éste no existen células de Schwann (169). Otra diferencia con los oligodendrocitos es que las células de Schwann secretan componentes de la matriz extracelular y producen una lámina basal que se sitúa por encima de toda la extensión de los axones mielinizados.

1.2.1.4. *Astrocitos*

Los astrocitos son un conjunto de células de morfología heterogénea (6), que comúnmente tienen somas irregulares en forma de estrella y numerosas prolongaciones (4). Si bien todavía no se conocen completa y profundamente las funciones de los astrocitos, se reconoce que son células elementales para el desarrollo correcto, organización y buen funcionamiento del sistema nervioso. Algunas de sus funciones son regular la concentración de potasio del espacio intercelular y capturar los neurotransmisores de las zonas sinápticas luego de su liberación, para mantener la eficiencia de la señalización entre neuronas (4).

Tienen prolongaciones llamadas procesos astrocíticos las cuales terminan en dilataciones conocidas como pies astrocíticos. Éstos establecen diversos tipos de relaciones con cualquier parte de la superficie libre de las neuronas, incluso a nivel sináptico. Cuando los pies terminales llegan a la superficie del cerebro o de la médula espinal, forman la membrana limitante externa o glial, que se ubica bajo la piamadre (169). De manera similar, cada vaso sanguíneo en el SNC está cubierto por una capa de pies astrocíticos que lo separa del tejido neural, desde donde obtienen los nutrientes necesarios para apoyar al metabolismo de las neuronas (4,5). La relación de los pies astrocíticos con las células endoteliales (de los vasos sanguíneos) y la unión de éstas últimas entre sí (por uniones estrechas), dan origen a la barrera hematoencefálica la cual se encarga de filtrar

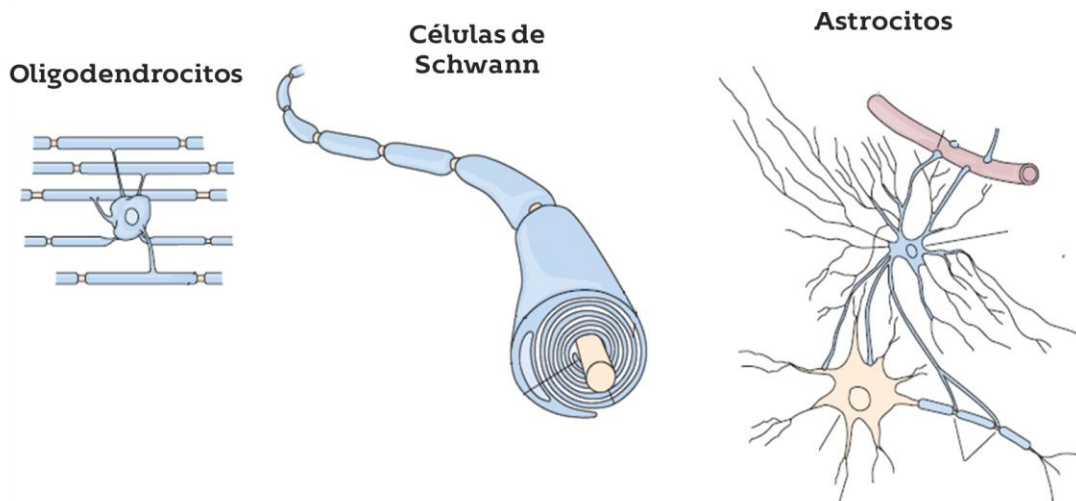


FIGURA 1.8 *Células gliales. Modificado de (4).*

selectivamente el paso de moléculas a través de los vasos hacia el SNC (169). La integridad funcional de las uniones estrechas de las células endoteliales depende del funcionamiento normal de los astrocitos (167).

En el crecimiento embriológico, los astrocitos se forman a partir de la glía radial, la cual se origina desde los progenitores neurales (168). Estas células sirven como anclaje para la migración de neuronas hacia su destino final y juegan un rol crítico en la definición de la cito-arquitectura del sistema nervioso central. Abarcan todo el parénquima cerebral en desarrollo y su forma de poste permite que las neuronas inmaduras se envuelvan y movilizan alrededor de éstas. A medida que el SNC madura, la glía radial retrae sus procesos y posteriormente desaparece del cerebro y se transforma en astrocitos. A pesar de esto, algunas células de la glía radial permanecen en el cerebelo (células de Bergmann) y en la retina (células de Müller) adulta (6,167) (ver Figura 1.9).

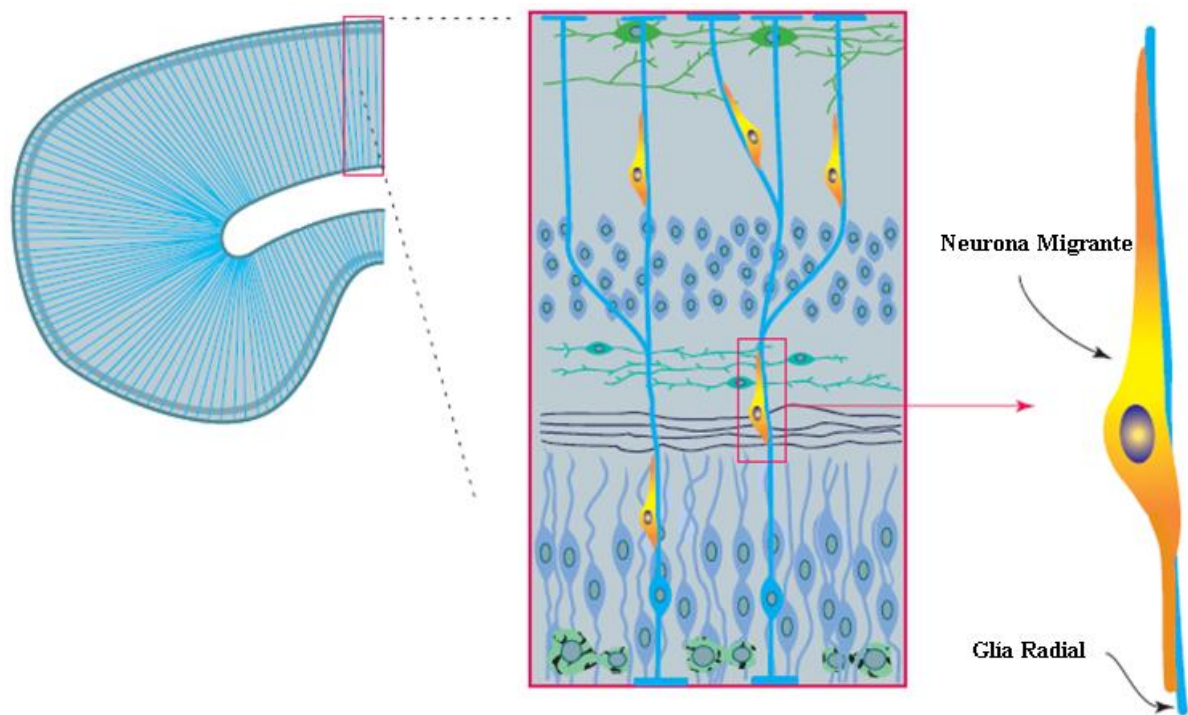


FIGURA 1.9 *Glía radial en el periodo de desarrollo embriológico.*

La glía radial apoya y guía las funciones de las neuronas migrantes. En el desarrollo temprano la glía radial abarca el grosor del parénquima cerebral en desarrollo. Los procesos radiales de la glía están indicados en azul, y a la derecha se destaca una neurona migrante. Modificado de (168).

1.2.1.5. *Células Satélite*

Las células satélite o capsulares rodean los cuerpos celulares neuronales en los ganglios sensitivos y autonómicos del sistema nervioso periférico (169). Se piensa que estas células no sólo dan soporte mecánico a las neuronas, sino que también cumplen otras funciones esenciales como controlar el microambiente, y enviar, recibir y transmitir señales químicas, por lo que suelen compararse con los astrocitos. Debido a que se encuentran en contacto directo con las neuronas, se cree que ejercen un control importante del espacio extracelular, supliendo parcialmente la ausencia de la barrera hematoencefálica en los ganglios sensoriales (170).

TABLA 1.5 *Tipos de glía del sistema nervioso*

	Función	Localización
Astroцитos	Soporte bioquímico, protector y nutricional de las neuronas.	SNC.
Células satélite	Soporte bioquímico, protector y nutricional de neuronas.	SNP.
Microglía	En reposo en SNC normal. Proliferan en enfermedad para eliminación de detritos y defensa del SNC.	SNP y SNC.
Células de Schwann	Mielinización, soporte bioquímico y estructural de axones.	SNP.
Oligodendrocitos	Mielinización.	SNC.
Glía radial	Guía de neuronas migrantes en desarrollo embriológico.	Desarrollo embriológico. En adultos exclusivamente en: Retina (Células de Müller) Cerebelo (Células de Bergmann).

SNP= Sistema Nervioso Periférico, SNC= Sistema Nervioso Central

1.2.1.6. *Cambios gliales frente a injurias*

La microglía cambia su morfología y expresión de antígenos en respuesta a casi cualquier forma de injuria al SNC. Su respuesta puede ser beneficiosa y protectora, pero también puede ser dañina (168). Cuando la microglía detecta algún factor perjudicial, se transforma a una forma ameboide, pasando de un estado en reposo a uno activo, en un proceso conocido como activación microglial. Ésta es gatillada por la liberación de factores vasculares, neuronales o astrogliales. Las células microgliales disminuyen el número de sus procesos y los engruesa, aumentan el tamaño de sus somas y cambian la expresión de distintas enzimas y receptores para empezar a producir moléculas de respuesta inmune (6,167). Luego, algunas células retornan a un estado proliferativo y aumenta el número de células de la microglía en el sitio de injuria. Las células se vuelven móviles y usan movimientos ameboideos para llegar al sitio de injuria. Si el daño persiste y las células del SNC comienzan a morir, las células microgliales se transforman y se vuelven fagocíticas. El proceso de activación es gradual y consta de cambios complejos altamente coordinados, por lo que la microglía activada presenta características heterogéneas según el tipo de patología y el lugar afectado (6).

La respuesta de los oligodendrocitos frente a injuria consiste en la expansión y vacuolización de su citoplasma y cambios picnóticos de sus núcleos. El daño grave de los oligodendrocitos puede generar desmielinización de las fibras nerviosas (171).

Frente a una variedad de desórdenes del SNC los astrocitos se hipertrofian, y en algunos casos, sufren hiperplasia, por ejemplo, frente a la neurotoxicidad por infecciones virales, desórdenes neurodegenerativos, virus de inmunodeficiencia humana, demencia, esclerosis múltiple, inflamación y trauma (171) (ver Figura 1.10).

El término gliosis o activación glial describe varias respuestas atípicas de la glía asociadas a un estado patológico. La gliosis puede incluir hipertrofia celular, cambios en la expresión de genes, morfología, migración y, menos frecuentemente, proliferación. En el SNC, las células gliales se vuelven reactivas producto del daño neuronal y perturbaciones del ambiente. La gliosis puede variar dependiendo del tejido, especie, tipo de célula glial y tipo de insulto (172). Este conjunto de cambios que se generan frente a una injuria celular, se asocian a un aumento de la regulación de GFAP y formación de filamentos, que en ciertos casos genera una red densa en las áreas de degeneración neuronal, produciendo una cicatriz glial (171).

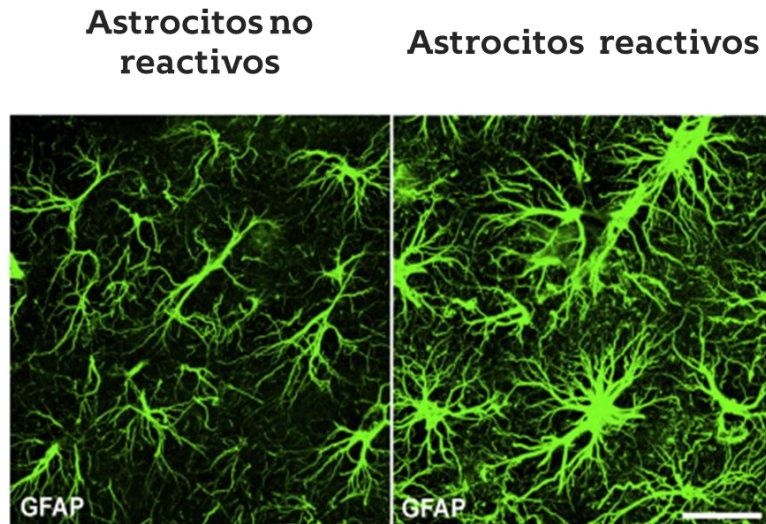


FIGURA 1.10 *Astrocitos reactivos.*

En respuesta a injuria, los procesos celulares de los astrocitos reactivos muestran signos de hipertrofia. La inmunodetección del filamento intermedio GFAP (en verde) revela astrocitos en un hipocampo sin lesiones (a la izquierda) y astrocitos activados en el hipocampo de ratones 4 días después de lesiones corticales con signos claros de hipertrofia de procesos astrocíticos (derecha). Modificado de (414).

1.2.2. Glía Retinal

En la retina humana existen tres tipos de células gliales: los astrocitos, las células de Müller (conocidas como macroglía) y la microglía (6).

1.2.2.1. Microglía

Las células microgliales tienen un rol importante en la respuesta inmune y se activan cuando existe daño neuronal.

En el tejido normal, la microglía está en reposo y tiene una forma estrellada, un núcleo pequeño y un cuerpo con numerosas ramificaciones (173). Cuando hay inflamación o injuria, las células pasan a un estado activo para desempeñar una serie de funciones beneficiosas para la supervivencia neuronal. Esto incluye cambios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos que permiten la limpieza de detritos tóxicos y la liberación de factores neurotróficos y antiinflamatorios (ver Figura 1.11). Las células microgliales se comunican con otras células gliales y neuronas para regular su estado de activación y fagocitosis (166).

La microglía en reposo se localiza en las regiones vasculares de la capa de fibras nerviosas, capa de células ganglionares y las capas plexiformes interna y externa (174). En el nervio óptico se ubican en las paredes de los vasos sanguíneos y alrededor de los capilares. En la lámina cribosa se presentan en la matriz extracelular de las placas cribiformes y en la región poslamina se encuentran células en las columnas gliales con una forma más alargada, con procesos delgados y ubicadas paralelas a los paquetes nerviosos (175).

Dependiendo del estrato retinal en el que se ubiquen, la microglía tiene una morfología característica. Es elongada en la retina superficial, alargada y ramificada en la retina media, y pequeña, redondeada y menos ramificada en la retina profunda (176).

Para la identificación de la microglía en los distintos estratos retinales, uno de los marcadores microgliales más utilizados es el Iba1 (molécula adaptadora de unión a calcio ionizada tipo 1) (177), que es una proteína involucrada en el proceso de fagocitosis de estas células (178). Se ha demostrado que el incremento significativo de Iba1 indica activación y proliferación potencial de la microglía (179,180,181,182). Otro marcador microglial, el OX-42, es un anticuerpo que reconoce a un receptor del complemento expresado en la microglía (183) y cuyo aumento en retinas dañadas permite identificar las zonas de activación y distribución de las células microgliales (184,185).

1.2.2.2. *Astroцитos*

Los astroцитos son las células gliales con mayor prevalencia en la cabeza del nervio óptico y están íntimamente asociados a las neuronas y vasos sanguíneos circundantes. Esta estrecha

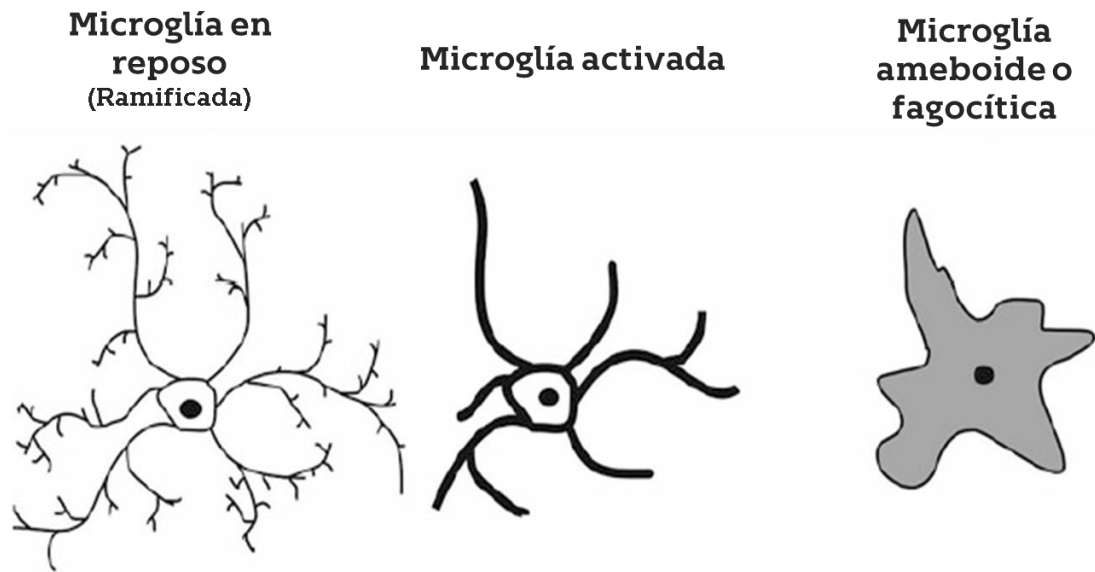


FIGURA 1.11 Representación esquemática de las etapas de la activación microglial.

La microglía en reposo tiene un soma pequeño y muchos procesos delgados y largos. La microglía activada se caracteriza por procesos pequeños, más cortos y un soma más grande. La fase final de la activación es representada por la microglía fagocítica o ameboide, que actúa como un macrófago de tejido (6).

relación sugiere que juegan un rol potencial en la regulación del flujo sanguíneo en la CNO y en la retina, de manera similar a como lo hacen en el SNC (186).

Los astrocitos se destacan por mantener la integridad de la barrera hematorretiniana (rodeando la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos), brindar soporte a los axones, mantener la homeostasis de iones extracelulares, glucosa y otros metabolitos, regular el PH extracelular y mantener la estructura de la lámina cribosa a través de la producción de colágeno y elastina (187,188). Además, los astrocitos suministran sustratos a las neuronas (189) y lideran la remodelación de la cabeza del nervio óptico frente a daño patológico, como por ejemplo en glaucoma (188).

Por otro lado, tienen un rol fundamental en el desarrollo de la vasculatura retinal (ver Figura 1.12). En este periodo, se encargan de guiar y mantener los plexos neovasculares que formarán la vasculatura retinal. Los astrocitos responden a la hipoxia mediante la secreción de factores de crecimiento, los que dan inicio a la proliferación de células endoteliales y la vascularización de la retina. De esta manera, emergen de la cabeza del nervio óptico y extienden sus procesos a través

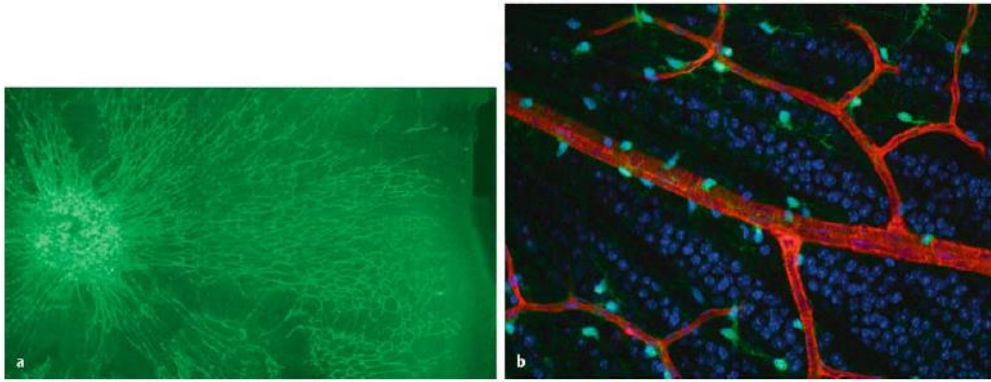


FIGURA 1.12 *Astrocytes en el desarrollo embriológico de los vasos retinales en un ratón transgénico.*

Los vasos retinales se desarrollan en íntima asociación con los astrocitos retinales. (a) Los astrocitos retinales (GFAP, en verde) emergen desde la cabeza del nervio óptico antes que emerjan los vasos retinales, los que subsecuentemente crecen a lo largo de la plantilla astrocítica. (b) Los vasos retinales maduros (rojo) son envueltos por astrocitos (verde) ayudando a formar la barrera hematorretiniana (en azul se observa la CFNR). Modificado de (190)

de la retina neural, en conjunto con las células de Müller, formando una planilla astrocítica que permite la migración de los vasos en formación a su destino. A medida que la vasculatura madura, los astrocitos se envuelven alrededor de los vasos recién formados. Esta asociación se mantiene durante toda la vida como componente de la barrera hematorretinal interna (190).

Con respecto a su distribución, hay astrocitos que acompañan a los axones en su giro de 90° en la CNO (186). En el anillo neuroretinal, la membrana limitante interna se continúa como la membrana limitante interna de Elschnig (191), separándolo de la superficie del vítreo adyacente. Ésta se compone de 2 a 3 capas de astrocitos, cuya disposición paralela permite que sus procesos formen una red. Al centro del disco, los astrocitos se concentran formando un engrosamiento que se denomina menisco de Kuhnt (192) (ver Figura 1.13).

En la región pre-laminar, los astrocitos tienen sus núcleos organizados en columnas (193) y sus procesos se ubican perpendicularmente a las fibras nerviosas (186) envolviendo a los fascículos nerviosos, lo que forma una estructura de apariencia similar a una cesta (193). Los

astrocitos que separan la retina del nervio óptico forman el tejido intermediario de Kuhnt y los que separan al nervio óptico de la coroides constituyen la membrana limitante de Jacoby (192).

En la región laminar los astrocitos siguen la misma disposición columnar (173) y se ubican en los espacios entre las láminas de colágeno, extendiendo sus procesos alrededor de los paquetes axonales (186) y revistiendo la pared interna de los poros de la lámina cribosa (192) (ver Figura 1.14).

En la región retrolaminar los astrocitos comparten espacio con los oligodendrocitos, los cuales mielinizan los axones de las células ganglionares (194). La cantidad de astrocitos que rodean los paquetes axonales es considerablemente menor en esta zona (194). Existe un grupo de astrocitos que separa al nervio óptico de las vainas meníngeas denominado manto periférico glial de Greef (192).

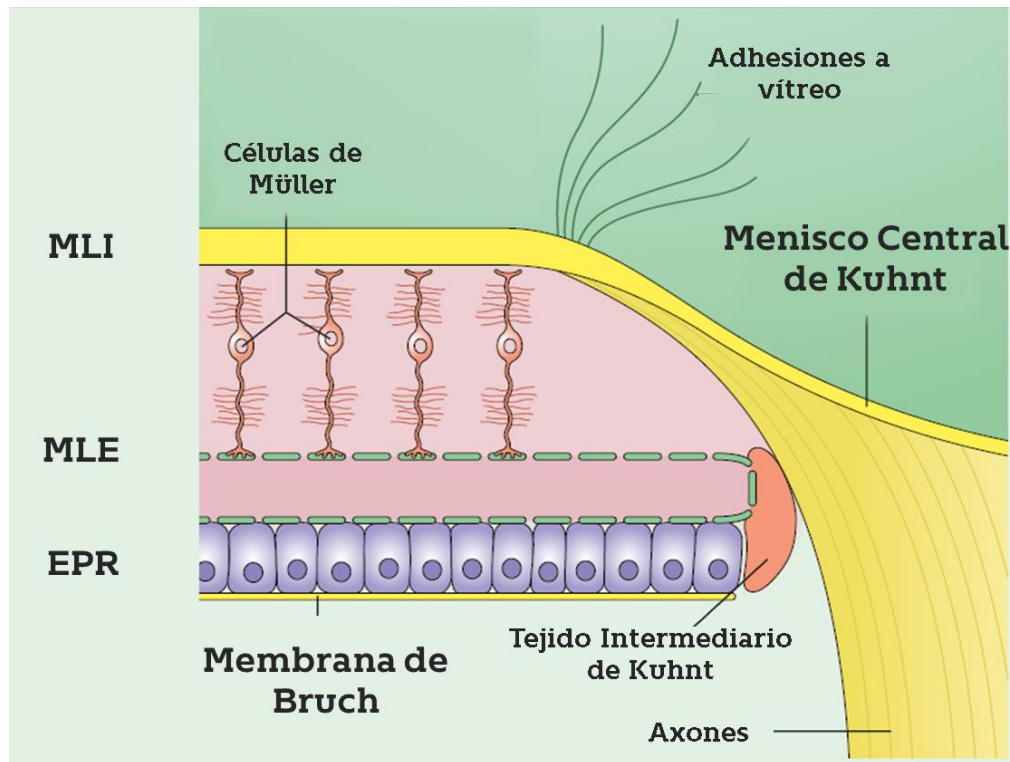


FIGURA 1.13 Estructuras de la retina que bordean la cabeza del nervio óptico.

El tejido intermediario de Kuhnt separa la retina de la cabeza del nervio óptico. Hacia interno se denota la membrana limitante interna y hacia externo membrana limitante externa.

Modificado de (191).

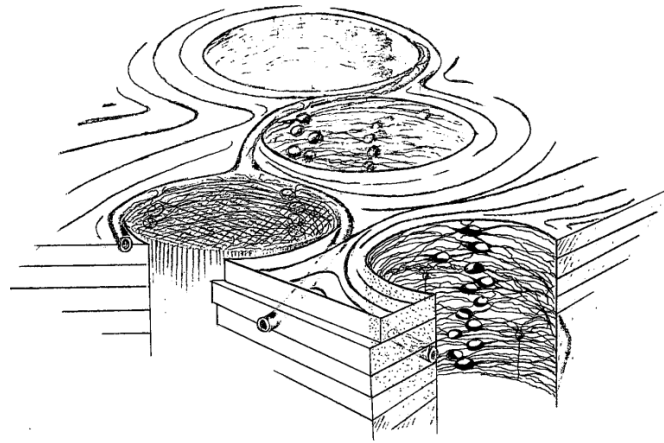


FIGURA 1.14 *Esquema de placas cribiformes de lámina cribosa.*

Dibujo de placas cribiformes de la lámina cribosa con paquetes axonales pasando a través de los poros. En el único poro sin fascículo axonal, se aprecian los astrocitos adosados a su pared interna (192).

En la retina también existen astrocitos localizados en la CFNR y CCG (195). En la capa de células ganglionares los astrocitos son estrellados, su soma es oval y sus procesos forman un patrón de panal de abeja que siguen el recorrido de vasos y capilares de esa zona (196). Existe una mayor cantidad de éstos en la periferia y periferia media de la retina, en comparación a la retina peripapilar. En la capa de fibras nerviosas de la retina los astrocitos son alargados. Sus procesos están orientados de forma paralela a las fibras nerviosas (197) y no tienen contacto con las arteriolas, pero sí con los capilares peripapilares de esta zona (198). Se distribuyen en su mayoría en la retina peripapilar y periferia media.

Existe un tercer tipo de astrocito que se caracteriza por tener procesos delgados multidireccionales en la retina peripapilar superficial (186).

En general, la mayor densidad de astrocitos se ubica en la retina central. En la retina periférica están escasamente distribuidos, mientras que en las áreas avasculares de la retina, como la fovea (dentro de los 0.4 mm específicamente) y la ora serrata, no hay astrocitos, por lo que la única macroglía presente en áreas avasculares corresponde a las células de Müller (198).

Para la identificación de astrocitos, se suele marcar la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) la cual corresponde al mayor componente de los filamentos intermedios que conforman el citoesqueleto de los astrocitos. La GFAP ha sido utilizada como marcador astrogliar en condiciones

normales (199) y patológicas, mediante técnicas inmunohistoquímicas. Otro marcador de astrocitos es el S100, el cual se destaca por marcar mejor los somas que los procesos celulares (200), sin embargo, no es tan utilizado como el GFAP.

1.2.2.3. *Células de Müller*

Las células de Müller son las principales células gliales de la retina y cumplen una variedad de roles esenciales para la función de ésta, brindando soporte a neuronas y fotorreceptores (108). Entre estas funciones se destaca la regulación del volumen del espacio extracelular, control de la homeostasis, mantención de la barrera hemato-acuosa interna, amortiguación frente a deformaciones mecánicas de la retina, e intervención en la actividad sináptica a través del reciclaje de neurotransmisores, liberación de gliotransmisores y otras sustancias neuroactivas (201). Además de las funciones nombradas, se les ha atribuido la función de guiar la luz a los fotorreceptores actuando como una fibra óptica, evitando la dispersión de la luz y transfiriéndola desde la superficie retinal hasta los fotorreceptores (202).

La retina humana contiene de 8 a 10 millones de células de Müller (173) y cada una de éstas establece contacto con un grupo de neuronas retinales, formando una unidad columnar en que la célula de Müller es la estructura central. Cada una de estas células soporta 16 neuronas en la retina humana (6).

Las células de Müller tienen una morfología característica (ver Figura 1.15), su soma se ubica en la capa nuclear interna y sus extremos se orientan verticalmente, abarcando prácticamente todo el grosor retinal. Su segmento externo, que se proyecta hacia el espacio subretinal, se une a los segmentos internos de los fotorreceptores a través de uniones adherentes, formando parte de la membrana limitante externa (203). Su segmento interno, cuya porción terminal se le denomina pie terminal, forma parte de la membrana limitante interna, la cual separa a la superficie vítrea de la retina (204).

Las células de Müller emiten, además, procesos longitudinales que se extienden y constituyen un enlace anatómico y funcional entre las neuronas, vasos retinales, cuerpo vítreo y espacio subretinal (201).

Las células de Müller se orientan radialmente, formando un patrón denso y regular (como un panal de abejas), y se ubican en todas las regiones de la retina, excepto en la cabeza del nervio óptico. Sin embargo, su densidad y morfología cambia en las distintas zonas de la retina. Aquellas localizadas cerca de la ora serrata son más cortas, sus segmentos internos y externos son más gruesos, sus terminaciones son más amplias y están presentes en menor densidad en comparación a las zonas más centrales (205).

Al igual que en los astrocitos, la proteína ácida fibrilar es útil como marcador de la reactividad de las células de Müller. Se ha demostrado que en condiciones normales, las células de Müller no expresan cantidades significativas de GFAP (206,207), sin embargo, en condiciones patológicas como el glaucoma, se expresa intensamente (208,209). Esto ha permitido utilizar el GFAP como marcador de células de Müller, exclusivamente en condiciones de injuria.

También se puede identificar su activación a través de la vimentina y la nestina. La primera corresponde a un componente del citoesqueleto de las células de Müller que aumenta su expresión frente a injuria (210) y la segunda es una proteína de filamento intermedio que se suele utilizar como marcador de células progenitoras neurales (211,212,213).

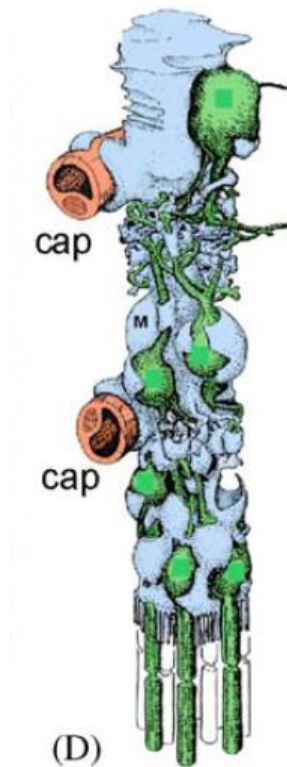


FIGURA 1.15 *Célula de Müller. Modificado de (201).*

1.2.2.4. *Oligodendrocitos*

En la retina y en la cabeza del nervio óptico no existen oligodendrocitos, pero es posible encontrarlos posterior a la lámina cribosa, donde mielinizan los axones de las células ganglionares. Rara vez la mielinización se extiende intraocularmente (<1%) (214).

1.2.2.5. *Células de la lámina cribosa*

Las células de la lámina cribosa se diferencian de los astrocitos debido a que no expresan GFAP (in vivo o in vitro), marcadores vasculares específicos, ni marcadores microgliales (215).

Las células de la lámina cribosa extienden procesos delgados al centro de las placas cribiformes, que contactan procesos astrocíticos. Se desconoce si las células de la lámina cribosa son de origen fibroblástico, vascular o neural. El patrón de expresión de la matriz extracelular y las moléculas de superficie celular, sugieren que la lámina cribosa representa un tipo celular único en la cabeza del nervio óptico (216).

1.2.2.6. *Activación glial*

La capacidad de las células gliales de responder frente a cualquier daño hacia las neuronas circundantes se llama gliosis reactiva o activación glial (7). Es el conjunto de mecanismos morfológicos, bioquímicos y fisiológicos que ocurren en las células gliales para proteger al tejido del daño, promover su reparación y limitar la remodelación del mismo (8). Se ha demostrado que los astrocitos y células de Müller se activan en distintos estados como isquemia retinal, diabetes,

glaucoma (7) y otros. La intensidad de la gliosis retinal varía según el tipo de estímulo patológico y severidad del insulto (8).

La gliosis puede ser conservativa o proliferativa. En el caso de la primera hay un incremento en la expresión de GFAP y cambios funcionales, mientras que en la segunda, además de existir lo anteriormente mencionado, hay aumento en el número de células gliales y migración de las mismas (217).

Se han observado diversos cambios en los distintos tipos de células gliales presentes en el ojo, como hipertrofia, proliferación, migración, liberación de citoquinas y factores específicos, en respuesta a variadas clases de injuria patológica (218,219,220). Sin embargo, estos cambios que buscan proteger y beneficiar la regeneración de las células ganglionares, pueden derivar en un efecto perjudicial y contribuir a la muerte celular debido a la sobreactivación (108).

CAPÍTULO 2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Sistematizar los estudios que aborden los cambios gliales retinales y del nervio óptico en glaucoma, de acuerdo a la evidencia científica actualizada.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer el rol de la glía en la muerte o supervivencia de las células ganglionares en glaucoma.
- Identificar cuáles son las principales moléculas involucradas en los cambios a nivel glial en glaucoma y su contribución a la patología.
- Establecer cuál es el tipo de célula glial estudiada con mayor frecuencia en los estudios.

CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación corresponde a una revisión sistemática. Los hallazgos de la búsqueda pretenden evaluar el rol que posee la glía en la fisiopatología del glaucoma primario de ángulo abierto.

La revisión sistemática es una herramienta metodológica que nace de la necesidad de poder tener acceso a información de forma sintetizada y actualizada, sobre un tema ampliamente investigado y cuya cantidad de información es de difícil manejo (221).

Según el Centro Cochrane Iberoamericano, una revisión sistemática resume los resultados de estudios disponibles, sometidos a criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el objetivo de responder una pregunta específica. A través de la sistematización de la información, se aseguran resultados fiables para la extracción de conclusiones (222).

Las revisiones sistemáticas son estudios secundarios sobre tópicos específicos que identifican, seleccionan, evalúan, analizan y sintetizan estudios primarios. Se caracterizan por ser estudios integrativos, observacionales y retrospectivos.

La investigación se guía por la lista de comprobación de revisiones sistemáticas PRISMA, la cual establece directrices para la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios que evalúan intervenciones sanitarias. Evalúa aspectos claves respecto a la metodología y conducción de este tipo de estudios (terminología, estructuración del resumen, formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios y extracción de datos, calidad de los estudios y riesgo de sesgo, entre otros) (223).

3.2. METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN

3.2.1. Etapa 1 Identificación del problema

3.2.1.1. Identificación del problema

El gran número y la variada información que se encuentra disponible en las bases de datos con respecto al rol de la glía y los cambios asociados a ésta en el glaucoma, dificultan obtener una visión integral del tema, que permita considerar los distintos aspectos y hallazgos científicos existentes al respecto. Se hace necesario, por lo tanto, proveer una síntesis ordenada y accesible de los cambios que ocurren en las células gliales en glaucoma.

3.2.1.2. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación en este estudio es: ¿Cuáles son los cambios a nivel de la glía en glaucoma?

3.2.2. Etapa 2 Búsqueda de Literatura

3.2.2.1. Bases de datos

Cinco fuentes, algunas de ellas proporcionadas por la Universidad de Valparaíso, son las elegidas para la realización de la búsqueda:

- www.pubmed.org
- www.sciencedirect.com
- www.webofknowledge.com
- www.scielo.org
- lilacs.bvsalud.org

3.2.2.2. Términos de búsqueda

Cada base de datos permite hacer una búsqueda avanzada mediante el uso de operadores booleanos (AND, OR, NOT), los cuales facilitan el proceso al vincular los términos entre sí y definiendo la relación entre ellos (224).

Los términos a utilizar son: "Glia* AND Glaucoma". La palabra "AND" se aplica para que la búsqueda incluya estudios que usen ambos términos simultáneamente, sin que necesariamente se encuentren en el mismo orden o secuencia. El asterisco "*" que acompaña a la palabra "Glia" permite incluir cualquier variante de este término, por ejemplo, "glial" o "microglia".

Los términos tienen el mismo significado en inglés y español (el uso de tildes no representa una diferencia), por lo que en el caso de las bases de dato latinoamericanas no es necesario traducirlos.

TABLA 3.1 <i>Filtros aplicables y disponibles según las bases de datos</i>	
Buscador	Filtros
PUBMED	Campo de Búsqueda: Título y Resumen Fecha de Publicación: 2005-2015 Idioma: Inglés, Español
Science Direct	Campo de Búsqueda: Título-Resumen-Palabras Claves Fecha de Publicación: 2005-2015 Tipo de Publicación: Revistas

TABLA 3.1 <i>Filtros aplicables y disponibles según las bases de datos (continuación).</i>	
Web of Knowledge	Campo de Búsqueda: Título-Resumen-Palabras Claves Fecha de Publicación: 2005-2015 Idioma: Inglés, Español
SCIELO	Campo de Búsqueda: Resumen Fecha de Publicación: 2005-2015 Idioma: Inglés, Español
LILACS	Campo de Búsqueda: Título, Resumen, Asunto Fecha de Publicación: 2005-2015 Idioma: Inglés, Español

3.2.2.3. *Proceso de búsqueda*

Tras el ingreso de los términos, se deben aplicar los filtros disponibles según cada base de datos. Todas permiten filtrar por "campo de búsqueda: resumen" y "fecha de publicación: 2005-2015". Cabe mencionar que algunas bases además de buscar en el resumen (*abstract*), lo hacen en el título y/o palabras claves (Ver tabla 3.1). SCIENCEDIRECT es el único de los buscadores utilizados que no permite filtrar por idioma.

3.2.2.4. *Organización de los resultados*

Las bases de datos habilitan la exportación de la lista de resultados de la búsqueda a archivos que pueden ser leídos por programas como EndNote, el cual permite organizar los datos bibliográficos de manera rápida y sistematizada.

Se utiliza el programa EndNote (versión X7.0.1) para la recolección de la información de los resultados obtenidos en cada base de datos y eliminación de aquellos que se encuentren repetidos, lo que permite conseguir una lista del total de estudios.

La lista final de resultados, sin duplicados, se exporta al programa Excel. En este, se genera un listado que contiene los datos más relevantes de cada estudio: año de publicación, autores, título y resumen.

3.2.3. Etapa 3 Selección de los estudios

3.2.3.1. Selección de estudios por título-resumen

Se procede a la lectura de cada uno de los resúmenes de los estudios del listado. Cada revisora califica los estudios según su relación con el tema en revisión. Si la investigación trata la relación glía-glaucoma, las revisoras califican “SI”, en caso contrario califican “NO”. Esto se repite con cada uno de los estudios del listado. Además de escribir las respuestas en la planilla, se escribe un veredicto final, de acuerdo a las calificaciones de las revisoras. Las diferencias de opiniones se discuten para llegar a un acuerdo final.

3.2.3.2. Aplicación de criterios de elegibilidad

Una vez seleccionados los estudios, se procede a la eliminación de los estudios que no cumplen con los criterios de elegibilidad:

- Criterios de inclusión
 - Idioma: español e inglés.
 - Año de publicación: desde 2005 – 2015.

- Tipo de estudio: estudios primarios (estudios clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, series de casos, estudios en animales, reportes de caso, estudios in vitro).
- Especie: humanos y animales.
- Zona en estudio: retina y nervio óptico.
- Criterios de exclusión
 - Tipo de estudio: estudios secundarios (revisiones sistemáticas, guías clínicas).

Adicionalmente, se afinaron los criterios según especie:

<i>TABLA 3.2 Criterios de elegibilidad específicos por especie</i>		
	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
HUMANOS	<ul style="list-style-type: none"> • Patología: glaucoma primario de ángulo abierto. • Edad sujetos de estudio: sujetos mayores a 40 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos con patologías retinales o condiciones oculares que puedan intervenir en el proceso fisiopatológico. • Sujetos sometidos a cirugías oculares.
ANIMALES	<ul style="list-style-type: none"> • Subespecie: primates, roedores y porcinos. • Uso de modelos de glaucoma experimentales, o glaucoma espontáneo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos con patologías retinales o condiciones oculares que puedan intervenir en el proceso fisiopatológico glaucomatoso. • Modelos de aplastamiento y transección del nervio óptico.

3.2.3.3. Selección de estudios mediante lectura de texto completo

Tras la eliminación de estudios en la etapa de aplicación de criterios de elegibilidad, se procede a la lectura completa de los estudios. Cada revisora debe leer y calificar las investigaciones según su relación con el tema en revisión. Si la investigación trata la relación glía-glaucoma, las revisoras deben calificarlo “SI”, en caso contrario deben calificarlo “NO”. Esto se repite con cada uno de los estudios del listado. Una vez escritas las respuestas en la planilla, se escribe el veredicto final, de acuerdo a las calificaciones de las revisoras. Las diferencias de opiniones se discuten para llegar a un acuerdo final.

3.2.3.4. Validación de los estudios

Esta etapa consiste en la validación de los estudios encontrados, por medio de herramientas que permiten evaluar la metodología y riesgo de sesgo que pudiesen afectar los resultados obtenidos.

Las investigaciones médicas básicas incluyen experimentos en animales y estudios de laboratorio, a nivel celular, bioquímico, genético y fisiológico (225). Los estudios en animales son “estudios en los cuales se miden variables de laboratorio, o donde se administra un tratamiento a animales vivos y se examina su efecto” (226), mientras que los estudios de laboratorio son definidos como “investigaciones en los que se examinan preparaciones de tejidos, células, sistemas u órganos humanos o animales en laboratorios, para comprender mejor los mecanismos de las patologías” (226). Por lo tanto, debido a las características de la pregunta de investigación de la revisión, es probable esperar como resultados de la revisión un gran número de estudios de laboratorios, para los que actualmente no existe una escala o herramienta que permita validarlos. De esta forma, se reserva la validación de los estudios y se opta por la aplicación rigurosa de los criterios de elegibilidad establecidos.

3.2.4. Etapa 4 Síntesis de los estudios

Los estudios presentes en esta etapa son sintetizados para responder a la pregunta de investigación. En esta etapa se identifica el tema principal de cada estudio para clasificarlo según el contenido, con el fin de facilitar tanto la síntesis como el orden de los resultados. Para este propósito se crea una tabla que contiene el título de cada estudio, año de publicación, los autores y los resultados obtenidos.

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

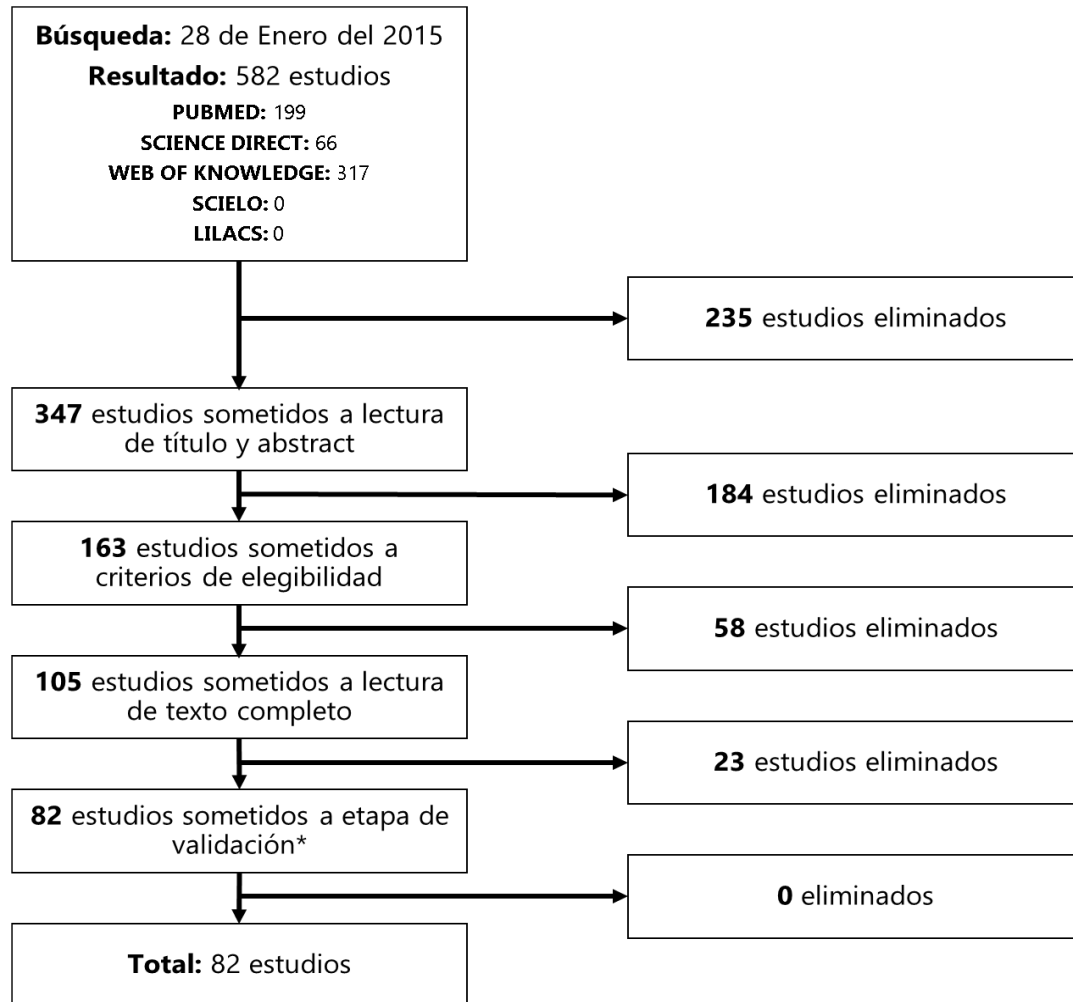


FIGURA 4.1 Diagrama del proceso de búsqueda.

El número total de estudios encontrados fue 347, los cuales finalmente disminuyeron a 82 al eliminar aquellos que no se relacionaron con el tema en estudio tras lectura de título y resumen, que no cumplieran con los criterios de elegibilidad y no se relacionaron con el tema tras lectura del texto completo. () Los estudios no pudieron ser sometidos a validación.*

4.2. NÚMERO DE ESTUDIOS

La búsqueda se realizó el 28 de enero del 2015 y el número de estudios resultantes tras la búsqueda en las bases de datos fue:

- PUBMED: 199
 - Science Direct: 66
 - Web of Science: 317
 - SCIELO: 0
 - LILACS: 0
- TOTAL: 582**

Al eliminar los duplicados con el programa EndNote, el número disminuyó a 347. Tras la lectura de título y resumen de cada uno de los estudios de manera individual por las tres revisoras, se seleccionaron aquellos que guardaron relación con el tema de interés, resultando 163 estudios, los cuales se sometieron a selección por criterios de elegibilidad, lo que disminuyó el número a 105. Posteriormente, los estudios se sometieron a lectura del texto completo, lo que resultó en 82 estudios restantes. Debido a que no existen escalas de validación para el tipo de estudios encontrados en la búsqueda, el número final de estudios sometidos a síntesis por parte de las revisoras fue 82.

4.3. TENDENCIAS

Desde el año 2005 se han publicado 347 estudios en las bases de datos mencionadas, que incluyen los términos glía (y derivaciones) y glaucoma en su título y/o resumen. Al aplicar los criterios de elegibilidad se observó variabilidad en la cantidad de estudios según el tópico y año de publicación, que de todas maneras demostró una clara tendencia al aumento del número de investigaciones en el tiempo. Esto se interpreta como un incremento en el interés de investigación de la glía en glaucoma y se espera que continúe así en el futuro (ver Figura 4.2).

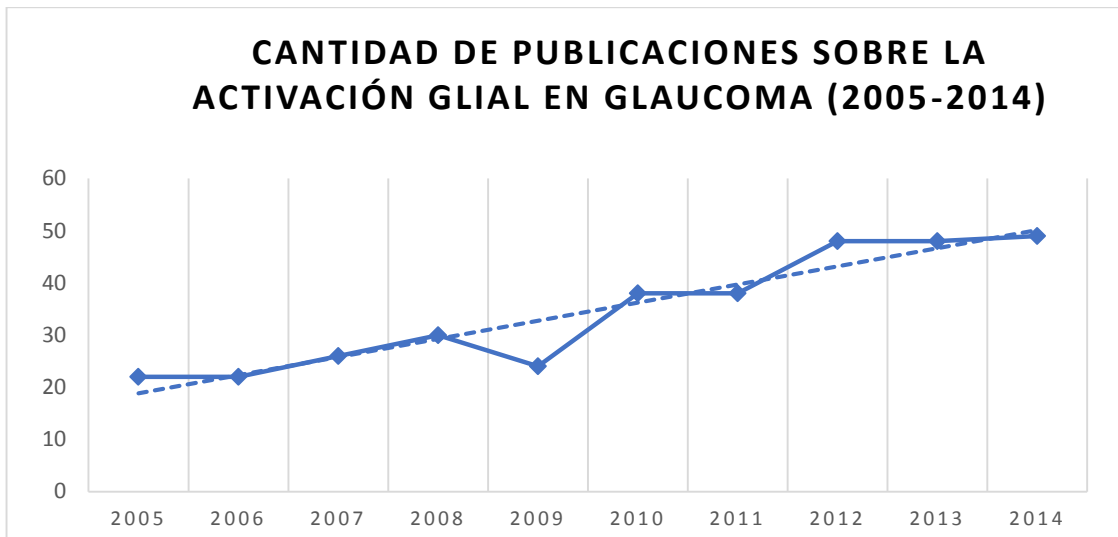


FIGURA 4.2 *Gráfico de cantidad de publicaciones sobre la activación glial en glaucoma (2005-2014).*

El gráfico representa aumento de número de investigaciones con respecto a los resultados obtenidos tras la búsqueda de los términos “Glia AND Glaucoma”.*

El tipo de célula glial más estudiada en los estudios sintetizados, fueron los astrocitos. En segundo lugar, con un porcentaje de estudio cercano al de los anteriores, las células de Müller. Por último, las células gliales menos estudiadas fueron la microglía y oligodendrocitos (ver Tabla 4.1). Los cálculos anteriormente mencionados serán analizados en la discusión.

Tipo de Célula Glial	Número de Estudios	Porcentaje
Astrocitos	63 de 82	77%
Células de Müller	51 de 82	62%
Microglía	19 de 82	23%
Oligodendrocitos	4 de 82	5%

4.4. SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS

A continuación, se presenta una síntesis de cada estudio, ordenados por categoría.

TABLA 4.2. *Morfología y estructura*

<p>Effects of acute delivery of endothelin-1 on retinal ganglion cell loss in the rat. (227)</p>	<p>[2006] J. Lau, M. Dang, K. Hockmann and A. K. Ball</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: inyección de ET-1. Tras la inyección de ET-1, se observó un aumento de la expresión de GFAP en la capa astrocítica, que no se atenuó ni acentuó en el tiempo, hipertrofia de los somas y aumento del número de procesos celulares. Se observó un aumento de GFAP en los pies terminales de las células de Müller. La observación cualitativa no apoyó ningún cambio en la morfología de los astrocitos de la cabeza del nervio óptico. Los investigadores plantean la interrogante de si la hipertrofia astrocítica precede el aumento de la regulación de ET-1 o viceversa. En la discusión plantean que se ha demostrado aumento de la actividad glial, y esta podría estar implicada en los mecanismos de muerte de las células ganglionares.</p>
<p>Reactive nonproliferative gliosis predominates in a chronic mouse model of glaucoma. (228)</p>	<p>[2007] D. M. Inman and P. J. Horner</p>	<p>Especie en estudio: ratones DBA/2J y C57B1/6J. Modelo de glaucoma: Transgénico. Se registró aumento del RNA de GFAP (a los 3 meses) e hipertrofia celular que aumentó en el tiempo, principalmente en la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares. Durante el desarrollo del glaucoma, no se demostró proliferación por parte de las células de Müller ni de los astrocitos, pero sí de la microglía y pericitos. Los resultados del estudio aportan evidencia para demostrar que en glaucoma existe gliosis del tipo no proliferativa, en el ratón DBA/2J.</p>
<p>Elevated pressure induced astrocyte damage in the optic nerve. (229)</p>	<p>[2008] C. Balaratmasingam, W. H. Morgan, L. Bass, L. Ye, C. McKnight, S. J. Cringle and D.-Y. Yu</p>	<p>Especie en estudio: cerdos. Modelo: canulación de la cámara anterior, conectada a un reservorio con solución salina. Se observó disminución de la tinción por GFAP en regiones astrocíticas y se generaron cambios en la morfología de astrocitos, proporcionales con el tiempo, a partir de 3 horas luego de la elevación de la presión intraocular (PIO). En este modelo los cambios astrocíticos preceden los cambios funcionales de los axones de las células ganglionares, pero concuerdan con los cambios en el citoesqueleto. Las diferencias de los resultados con los resultados de estudios anteriores podrían deberse al modelo utilizado (elevación aguda con gran aumento de PIO y baja duración de ésta) y al uso de roedores como sujeto de estudio (diferente estructura de la lámina cribosa).</p>

<i>Continuación TABLA 4.2 Morfología y estructura</i>		
<p>Quantification of the Effect of Different Levels of IOP in the Astroglia of the Rat Retina Ipsilateral and Contralateral to Experimental Glaucoma. (230)</p>	<p>[2010] A. I. Ramirez, J. J. Salazar, R. de Hoz, B. Rojas, B. I. Gallego, M. Salinas-Navarro, L. Alarcon-Martinez, A. Ortin-Martinez, M. Aviles-Trigueros, M. Vidal-Sanz, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley.</p> <p>Modelo: Fotocoagulación con láser diodo en la malla trabecular, venas episclerales y perilibrares. Se encontró mayor intensidad de GFAP-IR de las células de Müller en el ojo ipsilateral (ojo fotocoagulado). En algunas áreas se observaron cicatrices gliales que imposibilitaron la visualización de astrocitos. Los astrocitos de ojos sometidos a fotocoagulación tuvieron menos procesos secundarios y procesos primarios más pequeños que los ojos control (esto en vez de la hipertrofia esperada), aunque mantenían una morfología estrellada. La red astrogial era menos densa y exhibía áreas sin astrocitos, al comparar con ojos control. Las células de Müller se observaron como estructuras puntatas GFAP+ entre los astrocitos. Los ojos contralaterales tenían alteraciones gliales, aunque no se observaron cicatrices gliales en ellos. El área de la retina ocupada por astrocitos (ARO) se redujo, y también se observó reducción en el ojo contralateral, aunque menos significativa. Esta reducción ocurrió principalmente en la zona periférica (en comparación con zona central e intermedia).</p>
<p>Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. (231)</p>	<p>[2010] J. L. Son, I. Soto, E. Oglesby, T. Lopez-Roca, M. E. Pease, H. A., et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar, ratones DBA/2J y C57BL/6J.</p> <p>Modelo: transgénico y fotocoagulación translímbal.</p> <p>Se observó pérdida de células ganglionares a la cuarta semana luego de haber elevado la presión intraocular (PIO), mientras que la pérdida de oligodendrocitos sólo ocurrió luego de que los axones ya se habían degenerado, en ambos modelos. Los oligodendrocitos redujeron su número a la mitad, continuando su disminución aún en relativa ausencia de axones. Sólo en el ratón D2, se detectó activación microglial en respuesta a la degeneración axonal y desmielinización severa, y proliferación de células precursoras de oligodendrocitos. Se identificó activación astrocítica en ambos modelos (demostrado por vimentina) en etapas tempranas.</p>

Continuación TABLA 4.2 Morfología y estructura

<p>Activated retinal glia mediated axon regeneration in experimental glaucoma. (232)</p>	<p>[2012] B. Lorber, A. Guidi, J. W. Fawcett and K. R. Martin</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley y GFP. Modelo: Aplastamiento del nervio óptico y/o fotocoagulación translimbal con láser. En el modelo de glaucoma experimental, las células ganglionares (CGR) tuvieron un crecimiento significativo de neuritas más largas, y en cultivos esto se asoció con números más altos de supervivencia de la glía retinal. Se observó que las CGR tienen una capacidad regenerativa aumentada tanto in vivo como in vitro, que se correlaciona con un incremento significativo en la activación de GFAP en la glía retinal. Al reducir el número de glía activada (tras aplicación de ácido alfa-aminoadipídico), hubo una disminución considerable del potencial de crecimiento de las CGR en ojos glaucomatosos. La glía retinal glaucomatosa secreta factores promotores del crecimiento y posiblemente está involucrada en la expresión de moléculas encargadas de guiar al axón, lo que se sugiere que, al menos en parte, la glía retinal activada mediaría la promoción de efecto de crecimiento.</p>
<p>Morphology of astrocytes in a glaucomatous optic nerve. (233)</p>	<p>[2013] M. Lye-Barthel, D. Sun and T. C.</p>	<p>Especie en estudio: ratones D2.hGFAPpr-GFP. Modelo: transgénico. Los astrocitos de los nervios ópticos glaucomatosos se engrosaron, simplificaron sus procesos y redujeron el espacio que cubrían. Hubo pérdida del patrón regular y los paquetes axonales fueron reemplazados por material GFAP+, el cual se asemeja a una cicatriz glial típica.</p>
<p>Reversible reactivity by optic nerve astrocytes. (234)</p>	<p>[2013] D. Sun, J. Qu and T. C. Jakobs</p>	<p>Especie en estudio: ratones C57BL/6, GFP-m y ratón producido por el cruce de hGFAPpr-EGFPD con C57BL/6. Modelo: transgénico y canulación de la cámara anterior conectada a reservorio con solución salina. Se encontró desorganización de astrocitos, demostrada por GFAP. Al tercer día del aumento de la presión intraocular (PIO) hubo pérdida del patrón de panal de abejas e invasión de procesos astrocíticos en lugares donde antes no existían (disminución del área libre de procesos GFAP). Algunos de los procesos incluso atravesaron los paquetes axonales, en vez de englobarlos. El cuerpo celular y sus procesos primarios se hipertrofiaron, disminuyeron su número (se retractaron) y desaparecieron procesos de órdenes mayores. Todo esto ocurrió antes de observar daño evidente a los axones. Al 7° día se recuperó el patrón de marcaje de GFAP normal. A las 6 semanas, se observó recuperación completa de la organización de los procesos astrocíticos, indicando una reversión del remodelamiento, lo que demuestra que una elevación moderada y transitoria de la PIO es suficiente para inducir cambios morfológicos en astrocitos y que la reactividad en sí no es necesariamente perjudicial para los axones. Esto podría representar eventos tempranos que eventualmente llevan a la formación de una cicatriz glial.</p>

Continuación TABLA 4.2 Morfología y estructura

<p>Regulatory effects of inhibiting the activation of glial cells on retinal synaptic plasticity. (235)</p>	<p>[2014] L. Zhou, H. Wang, J. Luo, K. Xiong, L. Zeng, D. Chen and J. Huang</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: inyección de solución salina en cámara anterior. Se encontró un incremento de GFAP expresado por astrocitos en la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares, y GFAP distribuido en cuerpos y procesos de células de Müller (alcanzando hasta la capa nuclear externa (CNE)). Este aumento se correlacionó con el incremento en la expresión de sinaptofisina desde la capa plexiforme interna hasta la CNE. Se observó una tendencia espacio-temporal de la activación glial coincidente con los cambios sinápticos, tras la injuria retinal por aumento de la presión intraocular. El fluorocitrato inhibió fuertemente la activación glial, lo que produjo una reducción de la expresión de sinaptofisina. Se especula que la activación glial puede influenciar la plasticidad sináptica al promover la expresión y distribución de proteínas funcionales sinápticas.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>La elevación transitoria de la presión provocó una desorganización tanto de la estructura como de la organización de los astrocitos (hipertrofia, retracción y reducción de procesos) de carácter transitorio, que volvió a la normalidad al restaurarse los niveles de PIO. Estos cambios aparecieron previo a la visualización de daño evidente de los axones de las células ganglionares. En un modelo de glaucoma experimental por aumento sostenido de PIO, se observaron los cambios anteriormente descritos, además de disminución en la densidad de la red astrogial, proporcional al tiempo y precediendo los cambios funcionales de los axones de las células ganglionares. Varios estudios nombraron la visualización de una cicatriz glial. También se observó una disminución del área de astrocitos retinales, especialmente en la periferia. Las alteraciones se manifestaron también, en menor grado, en ojos contralaterales. Se observó una disminución del marcaje de GFAP en las regiones astrocíticas, tras aumento agudo de la PIO. Un estudio demostró la ausencia de proliferación de astrocitos y células de Müller en un modelo crónico de glaucoma en ratas (gliosis no proliferativa), pero sí la existencia de proliferación por parte de la microglía.</p>	

TABLA 4.3 *Marcadores gliales*

<p>Long-term glial reactivity in rat retinas ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. (236)</p>	<p>[2005] A. Kanamori, M. Nakamura, Y. Nakanishi, Y. Yamada and A. Negi</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley Modelo: cauterización de venas epiesclerales. A partir del tercer día se registró un aumento en la intensidad de GFAP en las muestras, con diferencias en la respuesta de astrocitos y células de Müller. En los astrocitos hubo una disminución de la intensidad, mientras que en Müller hubo un aumento. Esta diferencia podría ser explicada por la técnica utilizada en el estudio de los astrocitos (montaje plano de retina). Se observaron cambios similares en GFAP de ojos contralaterales al mes después.</p>
<p>Muller glial cells express nestin coupled with glial fibrillary acidic protein in experimentally induced glaucoma in the rat retina. (209)</p>	<p>[2006] L. P. Xue, J. Lu, Q. Cao, S. Hu, P. Ding and E. A. Ling</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar Modelo: cauterización de venas epiesclerales. Se registró un aumento de GFAP inmunorreactivo y nestina, que en ambos casos fue más intenso en las células de Müller que en astrocitos. En las células de Müller el marcaje se evidenció por toda la extensión y procesos de las células. El incremento de la nestina coincidió con el inicio de la degeneración de las células ganglionares, por lo que además de ser expresada por células neurales progenitoras, podría considerarse como un marcador potencial de injuria retinal, al aumentar de manera rápida y ser fácil de reconocer.</p>
<p>Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension. (237)</p>	<p>[2007] N. Calandrella, G. Scarsella, N. Pescosolido and G. Risuleo</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar Modelo: inyección de metilcelulosa (MTC). Se detectó pérdida de la forma columnar de los astrocitos a las 24 horas, por medio de tinción con H-E. Se observó evidencia de excavación patológica de la cabeza del nervio óptico, consecuencia de la pérdida de astrocitos y fibras nerviosas. Hubo un fuerte incremento en expresión de GFAP en las células ganglionares y células de Müller frente a estrés hipertensivo. Se registró una reacción positiva a TUNEL en retinas tratadas, especialmente en zonas donde sólo la glía estaba presente. Se señala que las células seguirían muriendo aun frente a cese del estímulo. Se observó presencia del marcador de apoptosis en células del nervio óptico, las que se presumen serían astrocitos (ya que éstos son la mayor población en esa zona), los cuales serían la primera diana de la injuria.</p>

<i>Continuación TABLA 4.3 Marcadores gliales</i>		
<p>Immunohistochemical changes in rat retinas at various time periods of elevated intraocular pressure. (210)</p>	<p style="text-align: center;">[2009]</p> <p style="text-align: center;">M. Hernandez, F. David Rodriguez, S. C. Sharma and E. Vecino</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley Modelo: cauterización de venas epiesclerales.</p> <p>Los datos indican que, aunque las células ganglionares sean las principales afectadas en glaucoma, la enfermedad tiene un efecto en toda la retina, por lo que el estudio tuvo como principal objetivo analizar a otras poblaciones celulares frente aumento de la presión intraocular. Existió un aumento de GFAP y vimentina en las células de Müller, que tras 5 semanas mostró una desorganización en su patrón. Se concluye que la degeneración retinal es un proceso dinámico en el que la pérdida de cualquiera de las células que la componen, induce cambios en la conectividad y expresión molecular de sus células.</p>
<p>Nestin, a new marker, expressed in Muller cells following retinal injury. (238)</p>	<p style="text-align: center;">[2010]</p> <p style="text-align: center;">L. Xue, P. Ding, L. Xiao, M. Hu and Z. Hu</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Wistar</p> <p>Modelo: cámara hipóxica, cauterización de venas epiesclerales o transección del nervio óptico.</p> <p>La inducción de nestina en los 3 grupos (según modelo aplicado), fue rápida y se mantuvo por un largo periodo en la retina dañada. En el grupo sometido a hipoxia sólo hubo expresión de nestina (no de GFAP), por lo que ésta podría ser un marcador más sensible para injuria retinal. Se observó aumento de glutamina sintetasa, principalmente en los pies terminales de las células de Müller.</p>

Continuación TABLA 4.3 *Marcadores gliales*

<p>Microglial Activation in the Visual Pathway in Experimental Glaucoma: Spatiotemporal Characterization and Correlation with Axonal Injury. (239)</p>	<p>[2010] A. Ebner, R. J. Casson, J. P. M. Wood and G. Chidlow</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley Modelo: fotocoagulación de malla trabecular.</p> <p>Se correlacionó al daño axonal con la activación microglial vista en toda la vía óptica. La microglía demostró un aumento en la expresión de marcadores de superficie de células inmunológicas (incluyendo al receptor del complemento tipo 3 y al MHC tipo I y II). Al tercer día tras el aumento de presión, hubo una falla en el transporte axonal en la cabeza del nervio óptico acompañada de cambios en el fenotipo de la microglía (de fenotipo en reposo al activado). Se observó hipertrofia del cuerpo y retracción de los procesos microgliales en la retina, nervio y tracto óptico. A medida que avanzaron los días, se observó un aumento de la microglía y una mayor tendencia de la actividad microglial, más allá de las zonas mielinizadas en el nervio óptico retrobulbar.</p>
<p>Nestin is induced by hypoxia and is attenuated by hyperoxia in Muller glial cells in the adult rat retina. (240)</p>	<p>[2011] L. Xue, P. Ding, L. Xiao, M. Hu and Z. Hu</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar</p> <p>Modelo: cámara de hipoxia-hiperoxia (1 grupo sometido a hipoxia y otro a hipoxia/hiperoxia).</p> <p>En el grupo sometido sólo a hipoxia, se detectó un aumento de nestina en astrocitos y células de Müller (en pies terminales). Se registró presencia de GFAP en astrocitos y ausencia de ésta en pies terminales de células de Müller. En las células de Müller del grupo de hipo-hiperoxia, la nestina disminuyó a niveles casi normales, no así en los astrocitos. Todo esto sugiere plasticidad estructural de la malla citoesquelética.</p>
<p>Involvement of endoplasmic reticulum stress in optic nerve degeneration following N-methyl-D-aspartate-induced retinal damage in mice. (241)</p>	<p>[2012] M. Shimazawa, A. Miwa, Y. Ito, K. Tsuruma, M. Aihara and H. Hara</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar</p> <p>Modelo: inyección intravítrea de NMDA.</p> <p>Al primer día tras la inyección, hubo una reducción del marcador del nervio óptico (NFH), lo que sugeriría que la muerte de oligodendrocitos es precedida por la de células ganglionares y sus axones. Al séptimo día tras la inyección intravítrea se observó activación glial en el NO, con aumento significativo de GFAP (marcador de astrocitos) e Iba-1 (marcador de microglía) y disminución de MBP (marcador de oligodendrocitos). Durante la degeneración axonal hubo activación del estrés del retículo endoplásmico en oligodendrocitos, lo que resultó en una muerte tardía de éstos (vía CHOP).</p>

Continuación TABLA 4.3 Marcadores gliales

<p>IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. (242)</p>	<p>[2012] B. I. Gallego, J. J. Salazar, R. de Hoz, B. Rojas, A. I. Ramirez, M. Salinas-Navarro, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratones suizos albinos Modelo: aplicación de láser en venas epiesclerales y limbares. Hubo un aumento en la intensidad de la tinción de GFAP y reducción del área de ésta (mayor en el disco óptico) en ojos del grupo con hipertensión ocular (HTO), en comparación con el grupo control. El número de astrocitos no cambió en ninguno de los grupos. Se registró un aumento de MHC II en macro y microglia, principalmente en astrocitos de ojos contralaterales (al ojo en que se aplicó láser) y células de Müller de ojos con HTO</p>
<p>Astrocyte processes label for filamentous actin and reorient early within the optic nerve head in a rat glaucoma model. (243)</p>	<p>[2014] S. Tehrani, E. C. Johnson, W. O. Cepurna and J. C. Morrison</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway Modelo: inyección epiescleral de solución hipertónica, comparado con transección de nervio óptico. Antes de que existiera degeneración axonal observable, hubo reorientación de los procesos astrocíticos en respuesta específica a elevación de la presión intraocular (PIO) y no sólo por pérdida axonal (comprobado por falta de cambios similares en cabeza del nervio óptico tras transección del nervio óptico). Esto indicaría que la orientación astrocítica podría ser un marcador sensitivo de astrocitos frente a la elevación de PIO. En ambos modelos, cuando existió pérdida axonal notable, hubo un menor marcaje de AQP4. Estos cambios podrían impactar la capacidad de los astrocitos de proveer soporte a axones de las células ganglionares.</p>

Continuación TABLA 4.3 Marcadores gliales

<p>S100 Alone Has the Same Destructive Effect on Retinal Ganglion Cells as in Combination with HSP 27 in an Autoimmune Glaucoma Model. (244)</p>	<p>[2015] C. Casola, J. E. Schiwek, S. Reinehr, S. Kuehn, F. H. Grus, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Lewis. Modelo: inmunización sólo con S100 o en combinación con HSP27. La inmunización con S100 condujo a daño de las células ganglionares y a gliosis reactiva. Su combinación con HSP27 generó una respuesta similar (sin causar daño adicional ni pérdida celular más severa). Hubo un incremento significativo de GFAP y los niveles de vimentina no se alteraron, lo que sugiere que los mecanismos o tiempos de activación son distintos entre astrocitos y células de Müller.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>En los modelos de glaucoma con aumento de PIO hubo un incremento en la expresión de nestina en macroglía (especialmente Müller), coincidente con la degeneración de CGR. También existió aumento de nestina en condiciones de hipoxia, que retornó a niveles de normalidad en hiperoxia. GFAP aumenta tras la elevación de PIO en astrocitos y células de Müller (en las cuales se vio también un aumento de vimentina) y sus procesos, mientras que en hipoxia sólo lo hace en astrocitos. Se sugieren mecanismos o tiempos de activación distintos según el tipo celular, en que los astrocitos se activan primero. Se propone a la nestina como un marcador sensible de injuria retinal. La desorganización de la forma columnar de los astrocitos en CNO se observa con otras técnicas histológicas (H-E). La elevación de PIO causa activación de microglía, la cual sufre cambios en su fenotipo y expresa marcadores inmunológicos (receptor complemento 3, MHC I y II).</p>	

TABLA 4.4 *Sistema inmune*

<p>Mechanisms of immune system activation in glaucoma: oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia. (245)</p>	<p>[2007] G. Tezel, X. Yang, C. Luo, Y. Peng, S. L. Sun and D. Sun</p>	<p>Especie en estudio: ratas Lewis.</p> <p>Modelo: cultivo de células gliales retinales, de la cabeza del nervio óptico (CNO), células T, co-cultivo sometido a estrés oxidativo.</p> <p>Se demostró que la glía retinal y la glía de la CNO responde a especies reactivas de oxígeno (ROS) con cambios en su función inmunológica. Esto se comprobó al someter a las células gliales a compuestos generadores de ROS, resultando en un aumento en la expresión de moléculas de MHC II y aumento de la producción de ROS en la glía (mayor en las células microgliales que en los astrocitos de la CNO o la macrogía retinal). Las células tratadas fueron inductores potentes de la activación de células T, según lo evaluado por el aumento de la proliferación y secreción de citoquinas por las células T. Estos cambios permiten ligar al estrés oxidativo con una respuesta inmune adaptativa durante el glaucoma. Se destaca el importante rol de las células gliales en la inducción del proceso inmune mediado por antígenos en respuesta al estrés oxidativo en el glaucoma, a través de su función presentadora de antígeno, la cual facilita la comunicación con células T ("marcándolas" como sitio de injuria).</p>
<p>Hsp27 phosphorylation in experimental glaucoma. (138)</p>	<p>[2007] W. Huang, J. B. Fileta, T. Filippopoulos, A. Ray, A. Dobberfuhl and C. L. Grosskreutz</p>	<p>Especie en estudio: ratón DBA/2J y ratas Brown Norway.</p> <p>Modelo: ratones transgénicos e inyección de solución salina en venas epiesclerales.</p> <p>La elevación de la presión intraocular (PIO) indujo un aumento de Hsp27 y pHsp27 en ambos modelos. El aumento de la inmunorreactividad de estas proteínas se co-localizó con células GFAP+ y con vimentina en la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares, lo que sugiere que los principales contribuyentes al aumento son los astrocitos y las células de Müller. Las células ganglionares retinales (CGR) en ojos con PIO elevada expresaron pHsp27, lo que sugiere que la fosforilación de Hsp27 es una respuesta frente a la exposición a la PIO alta y que la activación de la glía es una de las principales fuentes del aumento. Los autores especulan que la glía secreta pHsp27 y Hsp27 para proteger a las CGR en el glaucoma y que los anticuerpos anti-Hsp27 bloquearían esta acción, llevando a la muerte de las CGR.</p>

Continuación TABLA 4.4 Sistema inmune

<p>The expression of heat shock protein 27 in retinal ganglion and glial cells in a rat glaucoma model. (246)</p>	<p>[2007] G. Kalesnykas, M. Niittykoski, J. Rantala, R. Miettinen, A. Salminen, K. Kaarmiranta and H. Uusitalo</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p>Modelo: láser de argón en venas epiesclerales y limbares.</p> <p>Se demostró una disminución progresiva de las células ganglionares, proporcional al tiempo de elevación de la presión intraocular (PIO). La PIO elevada aumentó la expresión de Hsp27 en las células ganglionares y astrocitos después de la primera semana, alcanzando su valor más alto a la siguiente. Posteriormente sus niveles disminuyeron (manteniéndose por sobre los de ojos control). En las retinas glaucomatosas, las células positivas para glutamina sintetasa revelaron inmunorreactividad a GFAP. El número de células inmunorreactivas a GFAP disminuyó significativamente a los 7 días en los ojos tratados con láser, en los cuales hubo una mayor presencia de astrocitos co-marcados GFAP/HSP27.</p>
<p>Glaucomatous tissue stress and the regulation of immune response through glial Toll-like receptor signaling. (247)</p>	<p>[2010] C. Luo, X. Yang, A. D. Kain, D. W. Powell, M. H. Kuehn and G. Tezel</p>	<p>Especie en estudio: humanos y ratas Brown Norway.</p> <p>Patología: Glaucoma primario de ángulo abierto. Modelo: cultivo de microglía, astrocitos y células T retinales, con HSPs o H2O2, en conjunto con inhibidores de MyD88 o TIRAP.</p> <p>Se detectaron receptores TLR en la microglía y astrocitos. La microglía exhibió inmunorreactividad prominente para los tres tipos de TLR estudiados (TLR-2, TLR-3, TLR-4), mientras que en los astrocitos predominó la presencia de TLR3. Se detectó un incremento de proteínas HSP correspondiente con un aumento de receptores TLR. Al exponer el cultivo de células gliales a HSP o H2O2 se observó un aumento en la secreción de TNFα y en la expresión de MHC II. Los experimentos que usaron interferón gama mostraron un aumento en la secreción de citoquinas gliales y en la expresión de MHC II. Los co-cultivos de glía con células T, expuestos a HSP o estrés oxidativo, demostraron una gran estimulación de la capacidad presentadora de antígeno de la glía, evidenciado por la proliferación de las células T. Se sugiere que el estrés oxidativo o las HSP inician una señalización de los TLR en la microglía o astrocitos (por vías independientes que requieren mayor estudio).</p>

Continuación TABLA 4.4 Sistema inmune

<p>Retinal ganglion cell loss is accompanied by antibody depositions and increased levels of microglia after immunization with retinal antigens. (248)</p>	<p>[2012] S. C. Joachim, O. W. Gramlich, P. Laspas, H. Schmid, S. Beck, H. D. von Pein, H. B. Dick, N. Pfeiffer and F. H. Grus</p>	<p>Especie en estudio: ratas Lewis. Modelo: inmunización con RGA (homogenato de células ganglionares retinales). Tras la inmunización, se observó una reducción significativa de las células ganglionares y un alto número de depósitos de IgG y microglía Iba1+ (usualmente co-localizadas) en las retinas del grupo RGA, lo que podría indicar un rol importante de la microglía en la patogénesis del modelo. Se observó un número significativamente mayor de células microgliales en el grupo RGA, especialmente en la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna de la retina. No se observaron mayores diferencias en el número total de microglía en el disco óptico. El aumento de GFAP tras la inmunización, acompañado de hipertrofia, fue indicativo de gliosis. No se observaron diferencias en la inmunoreactividad de GLAST en los grupos de estudio. Se observó desmielinización en el grupo inmunizado.</p>
<p>Apoptotic Retinal Ganglion Cell Death in an Autoimmune Glaucoma Model Is Accompanied by Antibody Depositions. (249)</p>	<p>[2014] S. C. Joachim, C. Mondon, O. W. Gramlich, F. H. Grus and H. B. Dick</p>	<p>Especie en estudio: ratas Lewis. Modelo: inmunización con ONA (homogenato de nervio óptico). Se observó un incremento continuo del área de GFAP+ en el grupo inmunizado, con un aumento máximo en el día 22 (con hipertrofia de cuerpos celulares, característica de gliosis reactiva). El marcaje de GFAP demostró una reacción temprana de las células gliales frente al estrés del tejido. En las retinas control, sólo se observó una tinción discreta de GFAP, presente en astrocitos y en los pies terminales de las células de Müller.</p>

Continuación TABLA 4.4 Sistema inmune

<p>Fractalkine Receptor Regulates Microglial Neurotoxicity in an Experimental Mouse Glaucoma Model. (250)</p>	<p>[2014] K. Wang, B. Peng and B. Lin</p>	<p>Especie en estudio: ratones C57BL/6J y heterocigoto Cx3cr1GFP/+.</p> <p>Modelo: unión de cámara anterior con reservorio de solución salina a través de cánula. Tras la elevación de la presión intraocular (PIO) hubo activación y reclutamiento temprano de la microglía en la región central de la retina (mayor que en la periferia) y la activación de ésta contribuyó a la muerte de las células ganglionares retinales (CGR). La supresión farmacológica (con minociclina) de la microglía, incrementó la supervivencia de las CGR. La deficiencia de Cx3cr1 aumentó la neurotoxicidad de la microglía y la muerte subsecuente de las CGR tras el aumento de la PIO, por lo que este receptor es esencial para mantener a la microglía en estado de reposo y proteger a las CGR. La eliminación del receptor de fractalkina parece tener diferentes efectos en la respuesta inflamatoria microglial bajo diferentes condiciones neuroinflamatorias.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>El incremento de HSP27 y pHSP27 en conjunto con la activación de la macroglía en la retina producto del aumento de presión, sugiere que podría tener un efecto protector para la célula ganglionar. Frente a un aumento de HSP o daño oxidativo (provocado por H2O2) hubo un incremento de los receptores TLR tanto en microglía, como astrocitos (predominancia de TLR3 en los últimos) y en la función presentadora de antígeno de la glía. En modelos autoinmunes de glaucoma, se vio activación de la macroglía (con cambios morfológicos en ella) y microglía (mayor en la retina).</p>	

TABLA 4.5 *Interleukinas*

<p>Interleukin-6 protects retinal ganglion cells from pressure-induced death. (251)</p>	<p>[2006] R. M. Sappington, M. Chan and D. J. Calkins</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cultivo de células retinales ganglionares, astrocitos y microglía. Aumento de la presión hidrostática. Tras ser sometidos a elevación de la presión hidrostática por 24 horas, los cultivos expresaron una reducción en la liberación de IL-6 por parte de los astrocitos y un aumento en la microglía. Los factores derivados de los astrocitos aumentaron la muerte de células ganglionares, mientras que los derivados de la microglía atenuaron la apoptosis inducida por la presión intraocular (PIO). La IL-6 contribuye a este efecto protector y la ausencia de ella afecta la función de la microglía frente PIO elevada.</p>
<p>Interleukin-6 is an efficacious marker of axonal transport disruption during experimental glaucoma and stimulates neurogenesis in cultured retinal ganglion cells. (252)</p>	<p>[2012] G. Chidlow, J. P. M. Wood, A. Ebner and R. J. Casson</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: fotocoagulación de la malla trabecular. Tras la inducción de hipertensión ocular (HTO) se encontró evidencia débil de síntesis de IL-1b y TNFα, sin poderse identificar a los tipos celulares responsables de ésta. Las células ganglionares retinales (CGR) sometidas a injuria expresaron IL-6, la que fue transportada a través de sus axones al sitio de daño en la cabeza del nervio óptico (CNO). No se encontró presencia de IL-6 en la microglía retinal tras la elevación de la presión intraocular, o inmunorreactividad de ésta en células de la glía en CNO, pero sí se encontró un incremento en la expresión génica de IL-6 en la retina en general. Se localizó CNTF, casi exclusivamente, en células de la glía retinal en la CNO, tras inducción de HTO.</p>

Continuación TABLA 4.5 Interleukinas

<p>Stressor-dependent Alterations in Glycoprotein 130: Implications for Glial Cell Reactivity, Cytokine Signaling and Ganglion Cell Health in Glaucoma. (253)</p>	<p>[2013] F. Echevarria, C. Walker, S. Abella, M. Won and R. Sappington</p>	<p>Especie en estudio: ratones C57BL/6 y DBA2/J. Modelo: transgénico.</p> <p>Se detectó un aumento en los niveles del mRNA de la glicoproteína 130 (gp130) (con mayores niveles en retina periférica), en condiciones de envejecimiento normal, de predisposición genética al glaucoma y de glaucoma inducido por presión intraocular (PIO). Se discute la posibilidad de que las señales mediadas por gp130 sean inducidas tempranamente tras injuria aguda, pero se encuentren disminuidas en insultos crónicos (como en glaucoma inducido por PIO). Existió una alta correlación de la expresión de gp130 con el transporte axonal, expresión de GFAP y de glutamina sintetasa. Se sugiere que la señalización mediada por gp130 y reactividad glial, sufren desregulación por estrés asociado a glaucoma.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>En cultivos sometidos a presión elevada, se observó una reducción en la liberación de IL-6 en los astrocitos y un aumento en la microglía, a lo que se le atribuye un efecto protector. En modelo de glaucoma experimental transgénico, hubo un aumento en la expresión de IL6 en las células ganglionares retinales tras injuria (no se evidencia ni se descarta la participación de la microglía en la expresión de IL6) y ésta fue transportada a través de sus axones hasta el sitio de daño en la cabeza del nervio óptico.</p>	

TABLA 4.6 <i>TNFα</i>		
<p>Comparative gene array analysis of TNF-alpha-induced MAPK and NF-kappa B signaling pathways between retinal ganglion cells and glial cells. (254)</p>	<p>[2005] G. Tezel and X. J. Yang</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley.</p> <p>Modelo: cultivo de células ganglionares retinales y gliales, expuestas a <i>TNFα</i>. Se encontró un aumento en la regulación de los siguientes genes de las células gliales: p38, c-fos, atf-2, JIP, hsp27 (asociado a mecanismo de protección) y molécula de adhesión NCAM-1, así como una disminución en la regulación de p105, IKB (las cuales inhiben activación de NF-kB) y en la molécula de adhesión VCAM-1. Se demostró marcaje de ERK en las células gliales (asociado a fenotipo activado de células gliales y a su supervivencia), p38 (asociado a producción de óxido nítrico), p65 y expresión de TRAF-2 y RIP (necesarios para la activación de ERK y p38, mediante <i>TNFα</i>) por medio de inmunocitoquímica. Se encontraron diferencias entre las células ganglionares y gliales, respecto a la actividad de ciertas quinasas, pese a que no se detectaron diferencias en la expresión de genes. Las citoquinas y quinasas expresadas por las células gliales explican su supervivencia frente al <i>TNFα</i>, a diferencia de las CGR.</p>
<p>Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension. (185)</p>	<p>[2006] K. R. Ju, H. S. Kim, J. H. Kim, N. Y. Lee and C. K. Park</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cauterización de venas epiesclerales.</p> <p>Se encontró una inmunorreactividad más pronunciada en las retinas de ojos sometidos al modelo de cauterización, comparadas a las de control. Hubo un aumento evidente en la expresión de GFAP (desde la primera semana y sostenida por todo el periodo experimental), extendida por todo el largo de las células de Müller. A las 6 semanas luego de la cauterización, las células OX-42+ (marcador microglial) aumentaron y tuvieron procesos más ramificados. Se observó Fas/FasL en microglía (presente en retina normal y aumentado en hipertensión ocular en CCG y CNI) y presencia de FADD en células de Müller (en retinas normales es presumiblemente expresado por astrocitos).</p>

Continuación TABLA 4.6 $TNF\alpha$

<p>Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. (255)</p>	<p>[2006] T. Nakazawa, C. Nakazawa, A. Matsubara, K. Noda, T. Hisatomi, H. She, N. Michaud, A. Hafezi-Moghadam, J. W. Miller and L. I. Benowitz</p>	<p>Especie en estudio: ratones C57BL/6 y B6.129SF2J. Modelo: láser argón en limbo o administración intravitrea de $TNF\alpha$. Se observó que el $TNF\alpha$ fue mediador de los efectos citotóxicos de la hipertensión ocular por medio de una ruta indirecta que involucró la activación de microglía CD11b+ (que se presentó con hipertrofia y forma ameboidea) y pérdida de oligodendrocitos (que precedió a la pérdida retrasada de células ganglionares). Los efectos del $TNF\alpha$ en la pérdida de oligodendrocitos es principalmente mediada por receptores $TNFR2$. En ratas sometidas al modelo de glaucoma, la supresión de $TNF\alpha$ fue suficiente para prevenir la pérdida de oligodendrocitos y células ganglionares. Queda por determinar si esto se podría aplicar en humanos.</p>
<p>Tumor Necrosis Factor-alpha Concentrations in the Aqueous Humor of Patients with Glaucoma. (256)</p>	<p>[2010] H. Sawada, T. Fukuchi, T. Tanaka and H. Abe</p>	<p>Especie: humanos. Patología: glaucoma de ángulo abierto (primario, normotenso y exfoliativo). La concentración de $TNF\alpha$ en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto no fue estadísticamente significativa. No se encontró una relación entre la presión intraocular y la concentración de $TNF\alpha$. Esto difiere de la expresión de $TNF\alpha$ en la cabeza del nervio óptico y las capas internas de la retina, por parte de la glía en glaucoma. El número de pacientes del estudio fue reducido, lo que podría ser un factor influyente en la falta de detección de cambios estadísticamente significativos.</p>

<i>Continuación TABLA 4.6 TNFα</i>		
<p>Tumor necrosis factor-α mediates activation of NF-κB and JNK signaling cascades in retinal ganglion cells and astrocytes in opposite ways. (257)</p>	<p>[2014] X G. Dvoriantschikova and D. Ivanov</p>	<p>Especie: ratones C57BL/6.</p> <p>Modelo: cultivo de astrocitos y células de Müller tratados con TNFα.</p> <p>En el cultivo de astrocitos no hubo una muerte significativa de éstos y se encontraron transcripciones de todos los miembros de la familia de NF-κB y una activación mantenida de éste último (a diferencia de las células ganglionares retinales (CGR) tratadas con TNFα, donde no se pudo detectar). Los astrocitos también demostraron una activación transitoria de JNK, mientras que las CGR revelaron una fosforilación sostenida de JNK (que con bloqueo de NF-κB facilitó la muerte celular). Las células de Müller tratadas con TNFα demostraron, en comparación con los astrocitos, una menor expresión de citoquinas y genes codificadores de especies reactivas a oxígeno y nitrógeno, lo que sugiere poca significancia de la contribución de las células de Müller a la neurotoxicidad mediada por TNFα. Estos eventos se asocian a supervivencia de células gliales, aumento de factores pro-inflamatorios y facilitación indirecta de la muerte de las CGR.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>Dependiendo de la vía que se estimule, el TNFα puede tener un efecto protector que ayuda a la supervivencia de las células ganglionares, o pueden ejercer un efecto citotóxico en las mismas. De manera general, el aumento crónico de la expresión de NF-κB refleja supervivencia, mientras que la activación crónica de JNK y JUN indica lo contrario. El tiempo de exposición y concentración serían los factores que determinarían sus efectos. Es importante tener presente que los estudios leídos son heterogéneos entre sí en cuanto a modelos de estudio de glaucoma, técnicas, entre otros, por lo que son esperables distintos resultados. La microglía expresó Fas/FasL (familia receptores TNFα), los cuales aumentaron su expresión con la elevación de presión en CCG y CNI. Las células de Müller presentaron FADD tras injuria por aumento de presión.</p>	

TABLA 4.7 *Endotelina*

<p>Effect of elevated intraocular pressure on endothelin-1 in a rat model of glaucoma (258)</p>	<p>[2005] G. Prasanna, C. Hulet, D. Desai, R. R. Krishnamoorthy, S. Narayan, A. M. Brun, A. M. Suburo and T. Yorio</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway. Modelo: cauterización de venas episclerales. Existió mayor inmunofluorescencia de receptores de endotelina b (ETb) en la cabeza del nervio óptico (CNO) de ojos sometidos al modelo experimental de glaucoma que en ojos normales y se describe co-localización de ETb con GFAP en esta misma zona. Se sugiere que el incremento de ETb y GFAP por aumento de la presión intraocular (PIO) podría promover la activación glial en la CNO. Se discute la idea de que el aumento de endotelina 1, ETb, TNFα, TNFR1 y óxido nítrico, promueven, en conjunto, la activación astrogliar y exacerban la fisiopatología del glaucoma en CNO.</p>
<p>Endothelin B receptor in human glaucoma and experimentally induced optic nerve damage. (259)</p>	<p>[2006] L. Wang, B. Fortune, G. Cull, J. Dong and G. A. Cioffi</p>	<p>Especie en estudio: humanos y mono Rhesus. Patología humanos: glaucoma primario de ángulo abierto. Modelo animal: Fotocoagulación retinal. En la muestra de humanos, los receptores de endotelina b (ETb) se expresaron en los procesos astrocíticos y en los paquetes axonales, donde coincidieron con la presencia de GFAP (excepto en el núcleo, donde sólo se encontró GFAP). La marcación con anticuerpos anti-ETbR mostró patrones puntiformes y estrellados (estos últimos representan los procesos de los astrocitos abrazando los fascículos axonales). En el modelo de glaucoma en primates, la marcación de GFAP y anticuerpos anti-ETbR fue mayor en las zonas que bordeaban la lesión. Ambos marcadores se asocian a la presencia de astrocitos reactivos, por lo que los hallazgos sugieren un proceso de injuria secundario mediante el sistema de la endotelina en glaucoma.</p>

<i>Continuación TABLA 4.7 Endotelina</i>		
<p>Increase in endothelin B receptor expression in optic nerve astrocytes in endothelin-1 induced chronic experimental optic neuropathy. <u>(260)</u></p>	<p>[2009] X. Wang, T. L. LeVatte, M. L. Archibald and B. C. Chauhan</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway. Modelo: aplicación de endotelina 1.</p> <p>Se observó un aumento en la inmunoreactividad de GFAP en la periferia del cuerpo celular y en los procesos distales de los astrocitos, y un aumento de la expresión de receptores de endotelina b (ETb) en el soma y en los procesos distales de éstos. Se discute la posibilidad de que los astrocitos respondan a la presencia de endotelina 1 (ET-1) del modelo de glaucoma mediante la expresión de óxido nítrico por medio de la vía de reactividad de ETb. La activación astrocítica producto de la ET-1 condujo al aumento de ETb. Se plantea la interrogante de si la reactividad de los astrocitos es causa o consecuencia de la pérdida de las células ganglionares.</p>
<p>The role of endothelin-1 and its receptors in optic nerve head astrocyte proliferation. <u>(261)</u></p>	<p>[2010] J. A. Murphy, M. L. Archibald and B. C. Chauhan</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway. Modelo: aplicación de endotelina 1.</p> <p>Se caracterizó la influencia de la endotelina 1 (ET-1) y sus receptores A (ETa) y B (ETb), en los astrocitos de la cabeza del nervio óptico. Se estableció que los niveles de los receptores difieren según la especie, ya que los resultados obtenidos en ratas fueron distintos a los de otros estudios en humanos, principalmente en cuanto a la proliferación de astrocitos a una concentración específica de ET-1, que no fue posible obtener en humanos. Se observó que el bloqueo de cualquiera de los receptores evitó la proliferación astrocítica. La neuropatía inducida por ET-1 podría ser perjudicial para la progresión de la pérdida de las células ganglionares retinales, al inducir astrogliosis reactiva mediada por ETa y ETb. Se sugiere investigar los posibles efectos neuroprotectores de la remoción de cualquiera de estos receptores.</p>

Continuación TABLA 4.7 Endotelina

	<p data-bbox="354 1507 667 1818">Endothelin-1-Induced Proliferation Is Reduced and Ca(2+) Signaling Is Enhanced in Endothelin B-Deficient Optic Nerve Head Astrocytes. (262)</p>	<p data-bbox="402 1283 431 1360">[2011]</p> <p data-bbox="451 1213 618 1430">J. A. Murphy, M. L. Archibald, W. H. Baldrige and B. C. Chauhan</p>	<p data-bbox="451 331 513 1010">Especie en estudio: ratas Spotting Lethal TSL de Wistar-Kyoto. Modelo: transgénico.</p> <p data-bbox="516 205 634 1136">Se encontró que la proliferación de los astrocitos inducida por la endotelina 1, ocurrió independiente del tipo de receptor (vía señalización de receptor de endotelina A (ETA) o receptor de endotelina B (ETB)). Las vías de señalización por ETA y ETB son distintas entre sí y están asociadas a cambios en las concentraciones de calcio.</p>
	<p data-bbox="1019 1570 1049 1755">CONCLUSIÓN</p>		<p data-bbox="954 212 1133 1423">La endotelina-1 generó cambios a nivel glial debido a la presencia de receptores para ésta, lo que se tradujo en un aumento de la expresión de GFAP. Ambos niveles se han visto aumentados en el glaucoma. Los astrocitos proliferaron en respuesta a señales de estrés (tomando a la ET-1 como un estímulo/estrés), aunque existe evidencia anterior que señala lo contrario. El modelo de daño al nervio óptico por inyección de ET-1 no generó un daño directo sobre el nervio óptico, ya que éste fue exclusivo para las células ganglionares, las cuales murieron por apoptosis. La concentración y exposición a la ET-1 fueron factores importantes para el grado de reactividad glial.</p>

TABLA 4.8 *Glutamato*

	<p data-bbox="479 1291 511 1365" style="text-align: center;">[2005]</p> <p data-bbox="535 1186 771 1459">M. C. Moreno, P. Sande, H. A. Marcos, N. de Zavalía, M. I. Keller Sarmiento and R. E. Rosenstein</p>	<p data-bbox="495 483 527 829" style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p data-bbox="535 168 779 1144">Modelo: inyecciones intracamerales de ácido hialurónico o solución salina. La exposición a presión intraocular (PIO) elevada causó una alteración significativa en la actividad retinal del ciclo glutamato/glutamina. También hubo una disminución significativa de la recaptación de glutamato (evidente sólo 3 semanas tras el aumento de la PIO) y de la actividad de la glutamina sintetasa, que persistió hasta las 10 semanas. Los cambios en el glutamato y glutamina fueron de carácter transitorio y podrían explicarse por injurias reversibles a las células de Müller u otras células retinales.</p>
<p data-bbox="535 1512 665 1837">Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. (263)</p>	<p data-bbox="1112 1291 1144 1365" style="text-align: center;">[2009]</p> <p data-bbox="1177 1197 1307 1459">D. C. Fernandez, M. S. Chianelli and R. E. Rosenstein</p>	<p data-bbox="1096 483 1128 829" style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p data-bbox="1136 168 1339 1144">Modelo: canulación de cámara anterior a reservorio con solución salina (isquemia-reperusión) e inyección intravítrea de glutamato. Se observó alteración de las células de Müller provocada por isquemia y demostrada por el aumento de la inmunorreactividad de GFAP. La isquemia también generó disminución en la recaptación del glutamato por parte de las células de Müller, lo que provocó una disminución significativa de la glutamina sintetasa retinal.</p>
<p data-bbox="1096 1512 1274 1837">Involvement of glutamate in retinal protection against ischemia/reperfusion damage induced by post-conditioning. (264)</p>		

Continuación TABLA 4.8 *Glutamato*

<p>Differential expression of two glutamate transporters, GLAST and GLT-1, in an experimental rat model of glaucoma. (265)</p>	<p>[2009] C. K. Park, J. Cha, S. C. Park, P. Y. Lee, J. H. Kim, H. S. Kim, S. A. Kim, I. B. Kim and M. H. Chun</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cauterización de venas epiesclerales.</p> <p>La expresión de GLAST en las células de Müller se mantuvo estable estadísticamente durante todo el periodo de estudio, mientras que la expresión de GLT-1 incrementó significativamente en ojos cauterizados. Lo anterior podría significar que el GLT-1 sería un pre-requisito para la mantención homeostática del glutamato en la retina glaucomatosa, por lo que el GLT-1 sería el principal transportador de glutamato en la retina y no el transportador GLAST como se creía. La discrepancia de los resultados de este estudio con otros anteriores se atribuye a diferencias de anticuerpos o de los modelos de glaucoma utilizados.</p>
<p>Effects of acutely elevated hydrostatic pressure in a rat ex vivo retinal preparation. (266)</p>	<p>[2010] M. Ishikawa, T. Yoshitomi, C. F. Zorumski and Y. Izumi</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: elevación de presión hidroestática en presencia de glutamato.</p> <p>El cambio inicial inducido por el exceso de glutamato (300uM o 1.0mM) bajo presión normal, fue hinchazón reversible de las células de Müller. A mayores presiones, puede ocurrir excitotoxicidad mediada por glutamato. Se observó disminución en la actividad de glutamina sintetasa y reducción en la captación de glutamato por parte de las células de Müller. Hubo cambios en la marcación de GFAP dependientes de los niveles de presión. De esta manera, bajo presiones bajas se marcaron sólo los pies terminales de las células de Müller y bajo presiones altas incrementó la marcación global de éstas.</p>

Continuación TABLA 4.8 *Glutamato*

<p>Effect of high hydrostatic pressure on the expression of glutamine synthetase in rat retinal Muller cells cultured in vitro. (267)</p>	<p>[2011] J. Yu, Y. Zhong, Y. Cheng, X. Shen, J. Wang and Y. Wei</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cultivo de células de Müller sometido a aumento de presión hidrostática. Existió una expresión variable de la glutamina sintetasa (GS) frente a los cambios de presión. El aumento de la regulación de GS en células de Müller frente a presión hidrostática moderada (mayor a 60 mmHg), sugiere una capacidad de reacción adaptativa de las células de Müller, lo que puede reforzar la conversión de glutamato/glutamina mediante el aumento de GS.</p>
<p>BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Muller cells. (268)</p>	<p>[2012] M. Dai, X.-B. Xia and S.-Q. Xiong</p>	<p>Especie en estudio: ratones Kunming. Modelo: cultivo de células de Müller con BDNF y/o CoCl₂. En etapas tempranas, la hipoxia generó un incremento de GLAST, mRNA de GS y expresión proteica de GS en un cultivo de células de Müller, junto con un aumento en la captación de glutamato. Estos valores, tras alcanzar un máximo, decrecieron en el tiempo. El estudio habla de la habilidad de las células de Müller de mantener funciones dependientes de la energía y su capacidad de sobrevivir a la hipoxia, así como la habilidad de generar una respuesta protectora contra niveles excitotóxicos de glutamato. No se detectó apoptosis, lo que indica que la hipoxia por 72 horas causó disfunción celular, pero no muerte celular.</p>
<p>Role of Retinal Glial Cell Glutamate Transporters in Retinal Ganglion Cell Survival Following Stimulation of NMDA Receptor. (269)</p>	<p>[2012] T. Furuya, Z. Pan and K. Kashiwagi</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: aplicación de NMDA a cultivo de células gliales (principalmente Müller) y células ganglionares retinales (CGR). El tratamiento con NMDA aumentó la expresión proteica y de mRNA de GLT (GLAST y GLT-1) en células de la glía retinal, lo que indujo recaptación de glutamato extracelular, disminuyendo la excitotoxicidad para las CGR. La toxicidad por NMDA o hipoxia, aumentó la regulación de GLT-1 en células de la glía retinal, produjo cambios en éstas y estimuló la supervivencia neuronal.</p>

Continuación TABLA 4.8 Glutamato

<p>Impairment of neuronal glutamate uptake and modulation of the glutamate transporter GLT-1 induced by retinal ischemia. (270)</p>	<p>R. Russo, F. Cavaliere, G. P. Varano, M. Milanese, A. Adornetto, C. Nucci, G. Bonanno, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p>Modelo: canulación de cámara anterior a reservorio con solución salina (isquemia-reperusión). No se observaron cambios en la inmunoreactividad de GLAST, ni diferencias en su expresión o distribución en la fase de reperusión, en retinas isquémicas. Los autores sugieren una contribución parcial del GLAST al aumento de glutamato, ya que según estudios previos la función del GLAST puede verse comprometida en la fase de isquemia.</p>
<p>Increased mitochondrial fission and volume density by blocking glutamate excitotoxicity protect glaucomatous optic nerve head astrocytes. (271)</p>	<p>W. K. Ju, K. Y. Kim, Y. H. Noh, M. Hoshijima, T. J. Lukas, M. H. Ellisman, R. N. Weinreb and G. A. Perkins</p>	<p>Especie en estudio: humanos, ratones DBA/2J, ALDH1L1, Thy1-CFP.</p> <p>Patología humanos: glaucoma primario de ángulo abierto. Modelo animal: cultivo de astrocitos humanos/inyección de NMDA.</p> <p>Los astrocitos de la cabeza del nervio óptico (ACNO) de los humanos con glaucoma, mostraron un aumento significativo de la expresión proteica de GFAP, NR1 y NR2, lo que refleja un posible vínculo entre la toxicidad por glutamato (por su exceso en la lámina cribosa) y el glaucoma. Existió un aumento en la expresión proteica de GLAST (posiblemente como respuesta compensatoria para remover el exceso de glutamato). La excitotoxicidad por glutamato podría contribuir a la pérdida mitocondrial mediada por fisión, inducción de formación de autofagosomas/autolisosomas y disfunción de ACNO en glaucoma. Se sugiere un posible mecanismo protector del aumento de la densidad volumétrica y de la fisión mitocondrial en la fisiopatología glaucomatosa.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p> <p>Las células gliales tienen un papel importante en la regulación de la homeostasis del glutamato, principalmente las células de Muller, las cuales poseen receptores para el ingreso del glutamato (GLAST). De manera general se puede decir que no existieron diferencias significativas en la regulación del GLAST, mientras que los niveles de glutamina sintetasa usualmente disminuyeron. Los resultados no son concluyentes pues varían los modelos utilizados, tiempo de exposición al estímulo, sujeto de estudio, número de participantes, entre otros. No hubo resultados contradictorios en cuanto al ingreso del glutamato hacia la célula, el cual se observó disminuido en el 100% de los estudios que lo analizaban, lo que es indicativo de una disfunción del ciclo glutamato/glutaminasa que podría ser parte de la patología glaucomatosa.</p>		

TABLA 4.9 Daño oxidativo

	<p>[2008]</p> <p>Z. Feilchenfeld, Y. H. Yuceel and N. Gupta</p>	<p>Oxidative injury to blood vessels and glia of the prelaminar optic nerve head in human glaucoma. (272)</p> <p>Glial cell response and iNOS expression in the optic nerve head and retina of the rat following acute high IOP ischemia-reperfusion. (184)</p>
<p>Se evidenció un aumento de la formación de nitrorosina en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y en el tejido glial del área prelaminar de la cabeza del nervio óptico, en ojos humanos con GPAA. La injuria oxidativa observada en astrocitos podría contribuir a cambios por estrés inducido en glaucoma, iniciando o perpetuando el estímulo. Los resultados demostraron injuria en vasos sanguíneos y astrocitos, los que pueden estar correlacionados y posiblemente contribuir a la progresión del glaucoma.</p>	<p>Especie en estudio: humanos.</p> <p>Patología: glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley.</p> <p>Modelo: reservorio conectado a cámara anterior mediante aguja (isquemia reperfusion).</p> <p>En este modelo se observó un aumento en la inmunorreactividad de GFAP y OX-42, demostrando la activación de la macroglía (astrocitos y células de Müller) y de la microglía, respectivamente. Este aumento empezó en la capa de células ganglionares (CCG) y en la capa plexiforme interna (CPI), extendiéndose al resto de las capas de la retina en 1 semana. Se perdió la organización columnar de los astrocitos. La inmunorreactividad para el óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) aumentó en la CCG, CPI y en la porción interna de la capa nuclear interna (CNI). Hubo ciertas discrepancias entre la tinción inmunohistoquímica y el análisis western blot, sin embargo, la tendencia al aumento fue clara. Se demostró que el modelo indujo una pérdida de células ganglionares que se acompañó de activación glial. La existencia de una correlación temporal y espacial entre la expresión de iNOS y las células de la glía podría sugerir que iNOS promueve eventos inflamatorios e inmunológicos (activación glial, reclutamiento y estimulación de neutrófilos), los que podrían resultar en una mayor inducción de iNOS.</p>

Continuación TABLA 4.9 Daño oxidativo

<p>Altered expression of nNOS/NIDD in the retina of a glaucoma model of DBA/2J mice and the intervention by nNOS inhibition. (273)</p>	<p>[2013] C. Chen, Y. Xu, J. Zhang, J. Zhu, J. Zhang, N. Hu and H. Guan</p>	<p>Especie en estudio: ratones DBA/2J y C57BL/6. Modelo: ratones transgénicos e inyección de L-NAME.</p> <p>Se detectó inmunorreactividad de óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS) en la membrana celular de las células de Müller en la capa de células ganglionares (CCG) y de NIDD, el cual se encontró también disperso por sus dendritas en la capa plexiforme interna. Esto confirma la co-existencia entre NIDD y nNOS en las células de Müller. Se indicó que NIDD y nNOS podrían estar involucrados en la muerte de las células ganglionares retinales, debido a que son precursores de óxido nítrico. El incremento aparente de nNOS en las células gliales del nervio óptico en glaucoma sugiere que la sobreproducción de nNOS conduce a pérdida axonal.</p>
<p>ROS Detoxification and Proinflammatory Cytokines Are Linked by p38 MAPK Signaling in a Model of Mature Astrocyte Activation. Receptor. (274)</p>	<p>[2013] A. Nahirnyj, I. Livne-Bar, X. Guo and J. M. Sivak</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p>Modelo: exposición a H2O2 o paraquat (PQ).</p> <p>A través de western blot, se observó que las concentraciones de GFAP, HSP70 y PGC-1 α (regulador metabólico y oxidativo), aumentaron progresivamente en respuesta a concentraciones de PQ en 24 horas. Hubo una disminución drástica en los niveles de glutamina sintetasa (GS) (considerado como marcador de astrocitos reactivos). Se observó aumento de HSP70 y PGC-1 α en astrocitos, en respuesta al estrés oxidativo. La disminución de GS es regulada por la vía de señalización p38 MAPK en astrocitos retinales maduros. La inhibición de p38 α y β significó un aumento de ROS, correspondiente con la muerte celular. Hubo un aumento significativo en las concentraciones de GRO/KC, IL-18, MIP-1a, VEGF y IL-10 por estrés oxidativo, pero no fueron dependientes de p38 MAPK, sólo las citoquinas pro-inflamatorias IL-6, MIP-2 y MCP-1 lo fueron. Los resultados fueron consistentes con los hallazgos de otros estudios, los cuales indican una inducción aumentada de IL-6 pero no de IL-1b o TNFα.</p>

Continuación TABLA 4.9 Daño oxidativo

<p>Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes. (275)</p>	<p>[2013] Y. H. Noh, K. Y. Kim, M. S. Shim, S. H. Choi, S. Choi, M. H. et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague Dawley. Modelo: Cultivo de astrocitos tratado con H2O2 o Q10. El estrés oxidativo generó la activación de los astrocitos de la cabeza del nervio óptico (CNO), indujo una pérdida significativa de masa mitocondrial y redujo el nivel de expresión de mitofilina (anclada a la membrana interna mitocondrial y controladora de la morfología de crestas o pliegues) en éstos. La CoQ10 inhibió la activación astrofítica y se sugiere que podría gatillar biogénesis mitocondrial y aumento parcial en la expresión proteica de mitofilina y PGC-1α (ésta última activa la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo). El estrés oxidativo podría inducir deficiencia de CoQ10 en astrocitos de la CNO, gatillando la alteración del sistema OXPHOS, reduciendo la producción de ATP y aumentando la generación de ROS.</p>
<p>PGC-1 alpha Signaling Coordinates Susceptibility to Metabolic and Oxidative Injury in the Inner Retina. (276)</p>	<p>[2014] X. Guo, E. S. Dason, V. Zanon-Moreno, Q. Jiang, A. Nahirnyj, D. Chan, J. G. Flanagan and J. M. Sivak</p>	<p>Especie en estudio: ratones B6;129-Pparg1atm1Brspl1, DBA/2J y humanos. Modelo: ratones transgénicos, cultivo de astrocitos humanos sometidos a hipoxia y daño oxidativo con paraquat (PQ) y ratones PGC-1 knockout sometidos a inyección de ácido kaínico. La señalización de PGC-1α es un componente necesario en la respuesta a injuria de las células ganglionares retinales (CGR) y en la reactividad astrofítica en ratones adultos, mediante la regulación de genes en respuesta metabólica y oxidativa. La pérdida de PGC-1α aumentó la sensibilidad a problemas metabólicos de manera dramática y específica. También se comprometió la expresión de genes con fin oxidativo y metabólico e incrementó la reactividad de astrocitos. Los ratones sin PGC-1α demostraron un incremento en la activación de astrocitos de la capa de fibras nerviosas, sin un aumento de las fibras de Müller vecinas, lo que sugiere una respuesta reguladora altamente específica. Se sugiere que PGC-1α juega un rol importante en la coordinación de la injuria de astrocitos y respuesta al estrés</p>

Continuación TABLA 4.9 Daño oxidativo

Se destaca la participación de la microglía, la expresión de moléculas de MHC II en la glía y la función de ésta como célula presentadora de antígeno. Se identificó el iNOS como promotor de eventos inflamatorios, pese a la discrepancia con otros estudios en términos de su función y cambios en su expresión. La expresión de nNOS en conjunto con N1DD (ambos precursores de óxido nítrico) en la membrana de las células de Müller condujo a pérdida axonal. Frente al daño oxidativo existió un aumento en la concentración de HSP70 por parte de los astrocitos activados. La vía p38 MAPK podría regular la disminución de GS y de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6), las que serían dependientes de la misma. PGC-1 α participó en la regulación de respuesta metabólica, oxidativa y en la reactividad de astrocitos (en ausencia de la PGC-1 α se observó un aumento de la reactividad).

CONCLUSIÓN

TABLA 4.10 Comunicación celular

	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: humanos.</p> <p style="text-align: center;">Modelo: cultivo de astrocitos sometidos a presión hidroestática.</p> <p>Se observó una disminución acelerada de la comunicación intercelular por uniones gap (GJIC) en astrocitos expuestos al aumento de presión (reducción mediada por activación de EGFR y fosforilación de connexina-43 en tirosina), pérdida asociada de connexina-43 en la membrana y aumento citoplasmático de ésta. La connexina-43 asociada a "<i>actin stress fibers</i>" en respuesta a la elevación de la presión sugiere que los cambios morfológicos y la migración de los astrocitos requieren pérdida de CJIC e internalización de la connexina-43 asociada a la actina. La disrupción local de la comunicación celular podría facilitar la hipertrofia de los astrocitos, el aumento en su motilidad y la pérdida de la adhesión celular. Concluye que la pérdida de la comunicación entre astrocitos por las uniones GAP interfiere en la regulación de la homeostasis, lo que en glaucoma podría llevar a la pérdida de axones de las CGR. Cabe destacar que el número de sujetos de prueba fue reducido.</p>	<p style="text-align: center;">[2007]</p> <p style="text-align: center;">P. Malone, H. Miao, A. Parker, S. Juarez and M. R. Hernandez</p>	<p>Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes.. (277)</p>
<p style="text-align: center;">Especie: humanos.</p> <p style="text-align: center;">Patología: glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA).</p> <p>Existió un aumento en la inmunorreactividad de la connexina-43 y co-localización con GFAP (principalmente en la lámina cribosa), en ojos glaucomatosos. Los astrocitos sufrieron cambios en su morfología, adoptaron una forma redondeada e hipertrofica en la mayoría de los lugares en los que estaban activados. Se observó inmunorreactividad de la connexina-43 en los procesos identificados como GFAP+, distribuidos en todo el grosor de la retina en la región peripapilar (posiblemente en las células de Müller activadas). El estudio estableció que las células gliales activadas aumentaron la regulación de la connexina-43 de uniones gap en el GPAA. Cabe mencionar que los sujetos de prueba fueron reducidos y que la enucleación de los ojos fue tras 24 horas posteriores al deceso.</p>	<p style="text-align: center;">[2014]</p> <p style="text-align: center;">N. M. Kerr, C. S. Johnson, C. R. Green and H. V. Danesh-Meyer</p>	<p>Gap junction protein connexin43 (GJA1) in the human glaucomatous optic nerve head and retina. (278)</p>	

*Continuación TABLA 4.10 Comunicación celular***CONCLUSIÓN**

Los cambios en la conexina-43 (como su fosforilación por activación de EGFR) producto del aumento de la presión, generó disrupción en la comunicación intercelular entre astrocitos, facilitando hipertrofia, aumento en la motilidad y pérdida de la adhesión en ellos. Esta alteración en la comunicación interfiere en la regulación homeostática. En los ojos humanos glaucomatosos se observó un aumento de la conexina-43 asociado a la activación glial, a nivel del nervio óptico (principalmente en la lámina cribosa).

TABLA 4.11 Homeostasis del agua/iónica

	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway.</p> <p>Modelo: inyección de solución salina en venas epiesclerales o inyección intravítrea de ET-1. La elevación de la PIO causó un aumento en la expresión del GFAP y disminución de la AQP4 en la retina, así como un aumento de la misma en la cabeza del nervio óptico (co-localizada con GFAP). El patrón de distribución de la AQP4 fue similar al de GFAP, lo que sugiere expresión de AQP4 en los astrocitos. La inyección intravítrea de ET-1 en ratas no mostró cambios significativos en la expresión de AQP4. La AQP4 generó una posible estimulación de la activación glial e hipertrofia (se debe estudiar si la inhibición de la AQP4 puede prevenirla). Se mencionó que la falta de balance en la reducción de los niveles de AQP4 podría afectar la amortiguación del potasio y los incrementos incontrolados en el $[K^+]$ podrían inducir hiper-excitabilidad sin control y sincronización anormal de neuronas retinales.</p>	<p>Especie: ratones DBA/2J y C57BL/6. Modelo: ratones transgénicos.</p> <p>En los ratones DBA/2J hubo un aumento en la expresión de GFAP en la capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas (principalmente en los astrocitos, en las células de Müller demoró más tiempo en aparecer), que es indicativo de gliosis reactiva. La falta de alteraciones significativas en la fisiología de sus membranas plasmáticas (un pequeño número de células mostró un aumento en la resistencia de la membrana, la cual fue proporcional a las corrientes de los canales Kir), indicaría que las células de Müller todavía son capaces de cumplir algunas de sus funciones básicas. Se midió un aumento significativo de la capacitancia en la membrana de las células Müller en ratones de 6 meses, con lo que se asumió que el peak de hipertrofia de estas células se alcanzó tras varios meses. Se consideró que esta sería una gliosis reactiva leve, atípica, denominada como no proliferativa. Existió una correlación parcial entre la apoptosis de las células ganglionares y el progreso de la gliosis de las células de Müller.</p>
<p>Changes in ocular aquaporin-4 (AQP4) expression following retinal injury. (279)</p>	<p>[2008] A. Dibas, M.-H. Yang, S. He, J. Bobich and T. Yorio</p>	<p>[2008] S. Bolz, F. Schuettauf, J. E. Fries, S. Thaler, A. Reichenbach and T. Pannicke</p>
<p>K⁺ currents fail to change in reactive retinal glial cells in a mouse model of glaucoma. (280)</p>		

Continuación TABLA 4.11 Homeostasis del agua/iónica

<p>Reduced Expression of Aquaporin-9 in Rat Optic Nerve Head and Retina following Elevated Intraocular Pressure. (281)</p>	<p>[2010] M. Naka, A. Kanamori, A. Negi and M. Nakamura</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cauterización de venas epiesclerales.</p> <p>La inmunohistoquímica demostró ausencia de los cambios en la AQP1 y AQP4 en el nervio óptico tras la elevación de la PIO, mientras que la AQP9 disminuyó su expresión en los astrocitos de la cabeza del nervio óptico. En la retina, la AQP4 aumentó su expresión predominantemente en los astrocitos y células de Müller. La AQP9 mantuvo su patrón lineal de inmunoreactividad, pero hubo una disminución en la expresión de ésta por parte de las células ganglionares. En los sitios de injuria glaucomatosa primaria se expresó AQP9, la cual podría actuar como canal para el paso de metabolitos entre los astrocitos y las células ganglionares, por lo que la reducción de su expresión podría estar involucrada en la patogenia del glaucoma.</p>
<p>A preliminary study of reduced expression of aquaporin-9 in the optic nerve of primate and human eyes with glaucoma. (282)</p>	<p>[2011] J. Mizokami, A. Kanamori, A. Negi and M. Nakamura</p>	<p>Especie en estudio: humanos y monos Cynomolgus. Patología: GPAA. Modelo: aplicación de láser ángulado.</p> <p>No hubo inmunoreactividad de la AQP4 en la cabeza del nervio óptico (CNO) de monos y humanos (normales o glaucomatosos). Se observó AQP9 en la CNO y zona retrolinial co-localizada con GFAP, especialmente en la porción laminar, en humanos normales. En pacientes con glaucoma y monos con glaucoma experimental, su expresión se vio disminuida. El estudio reconoció dentro de sus limitaciones la reducida cantidad de ojos estudiados y la naturaleza cualitativa de éste.</p>

Continuación TABLA 4.11 Homeostasis del agua/iónica

<p>Group I mGluR-Mediated Inhibition of Kir Channels Contributes to Retinal Muller Cell Gliosis in a Rat Chronic Ocular Hypertension Model. (283)</p>	<p>[2012] M. Ji, Y. Miao, L.-D. Dong, J. Chen, X.-F. Mo, S.-X. Jiang, X.-H. Sun, X.-L. Yang and Z. Wang</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cauterización de venas episclerales, inyección intravítrea de MPEP y otros. En el modelo de hipertensión ocular (HTO) en ratas (visto también en pacientes con glaucoma secundario), hubo un aumento en la expresión de GFAP con una significativa y progresiva disminución de las corrientes y proteínas Kir en las células de Müller. La disminución del Kir 4.1 se observó en toda la extensión de las células de Müller y la reducción de su actividad podría ser la causante del aumento de GFAP. La sobre-activación del grupo mGluR I causó inhibición de los canales Kir, lo que podría relacionarse con la gliosis de las células de Müller en el modelo de HTO en rata (demostrado con el incremento de la expresión de GFAP). El MPEP produjo un aumento de la expresión de Kir 4.1 y la disminución de GFAP en las células de Müller, lo que sugiere la participación de mGluR5 en la gliosis de éstas. Se mencionó que la disminución de la actividad de los canales Kir por la sobre-activación de mGluR I puede conducir a la despolarización de las células de Müller, reduciendo la captación de glutamato (provocando un aumento extracelular).</p>
<p>Changes in retinal aquaporin-9 (AQP9) expression in glaucoma. (284)</p>	<p>[2013] M. H. Yang, A. Dibas and Y. C. Tyan</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway. Modelo: inyección de solución salina en venas episclerales. Se observó un aumento en la expresión de AQP4 en el nervio óptico (NO) y en la retina tras elevación de PIO, así como GFAP en el NO. Esto podría asociar a la AQP9 con el aumento de la PIO y la activación glial. Se señalaron posibles efectos positivos del aumento de expresión de la AQP4 y la AQP9 en la supervivencia de las células nerviosas.</p>

Continuación TABLA 4.11 Homeostasis del agua/iónica

<p>Group I metabotropic glutamate receptor agonist DHPG modulates Kir4.1 protein and mRNA in cultured rat retinal Muller cells. (285)</p>	<p>[2015] F. Gao, F. Li, Y. Miao, L. D. Dong, S. H. Zhang, J. Wu, X. H. Sun and Z. Wang</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cultivo de células de Müller tratado con DHPG (agonista de mGLUR I). Tras el tratamiento con DHPG hubo un aumento considerable en la expresión de GFAP por parte de las células de Müller, lo que sugiere que la activación de mGluR I induciría gliosis en un cultivo puro de células de Müller. No hubo cambios en la densidad promedio de Kir4.1, pero su cantidad total en la membrana celular se encontró significativamente disminuida y hubo una expresión de Kir4.1 mRNA atenuada, lo que sugiere que DHPG podría inducir internalización de la proteína Kir4.1 reduciendo el número de canales funcionales y contribuyendo a la gliosis de las células de Müller.</p>
<p>CONCLUSIÓN</p>	<p>Las principales acuaporinas en estudio fueron la AQP4 y la AQP9. En todos los estudios, la elevación de la PIO resultó en un incremento de GFAP. Se presume un vínculo entre las células gliales (astrocitos y células de Müller) y las acuaporinas en patología del glaucoma y se les atribuye un posible fin terapéutico. En relación a los cambios en la expresión de acuaporinas, los estudios difirieron en cuanto a si éstas mantienen sus niveles, aumentan o disminuyen (ya sea en el nervio óptico o en la retina), lo cual puede deberse a que las acuaporinas varían su expresión dependiendo del nivel, tiempo y tipo de injuria al que se sometan. En un modelo de hipertensión ocular se observa disminución de corriente y proteínas Kir (Kir4.1 en membrana), asociado a sobre-activación de mGluRI en las células de Müller, que podría ocasionar aumento de expresión de GFAP y gliosis de las células de Müller, la cual se denominó como no proliferativa.</p>	

TABLA 4.12 *Neurotrofinas y receptores*

		<p>[2009] F. Xu, Y. Wei, Q. Lu, D. Zheng, F. Zhang, E. Gao and N. Wang</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p>Modelo: inyección de solución salina en cámara anterior.</p> <p>Aumentó la co-localización de sortilina y GFAP en retinas isquémicas. Se observaron células y procesos inmunorreactivos en todas las capas de la retina: sortilina en los cuerpos y procesos de las células de Müller (más intenso en, o cerca, de los pies terminales que rodean las células ganglionares) en la capa de células ganglionares, capa nuclear interna y externa de retinas normales. Los patrones de expresión de sortilina y glutamina sintetasa (GS) fueron los mismos en las retinas isquémicas. Se observó co-localización de GS y p75^{NTR} en los cuerpos y procesos de las células de Müller, y algunos de éstos mostraron co-localización de sortilina y p75^{NTR}. Existió un patrón de expresión de marcaje consistente de la sortilina en los cuerpos y procesos de astrocitos y células de Müller con co-expresión de GFAP y GS.</p>
<p>In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in glia causes increased TNF-alpha production, leading to retinal ganglion cell death. (287)</p>	<p>[2010] Y. Bai, Z. Shi, Y. Zhuo, J. Liu, A. Malakhov, E. Ko, K. Burgess, H. Schaefer, P. F. Esteban, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar, ratones C57BL/6, ratones TrkCT1^{-/-}.</p> <p>Modelo: inyección de agonista y antagonista de TrkC.</p> <p>En etapas tempranas, la hipertensión ocular indujo sobre-expresión de TrkC.T1 en la glía, lo que causó muerte de las células ganglionares mediante un mecanismo que involucró un aumento de la producción de TNFα por parte de las células gliales.</p>	

Continuación TABLA 4.12 *Neurotrofinas y receptores*

<p>Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75NTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism. (288)</p>	<p>[2010] Y. Bai, P. Dergham, H. Nedev, J. Xu, A. Galan, J. C. Rivera, S. ZhiHua, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar.</p> <p>Modelo: cauterización de venas epiesclerales o transección del nervio óptico.</p> <p>La activación de la vía neurotóxica en las células gliales, como consecuencia de la unión del ligando de p75NTR, anula el efecto protector de la activación de TrkA en las células ganglionares. La activación de ésta última, a su vez, no permitió la acción neurotóxica de p75NTR. El mecanismo neurotóxico de p75NTR en glaucoma ocurre por medio del aumento crónico de TNFα y α2M. Los investigadores postulan que la unión de NGF con p75NTR (aumentado en la glía), podría tener un efecto perjudicial para las neuronas, por medio de la acción de las proteínas neurotóxicas ya mencionadas. Pese a diferencias, tanto en las retinas del modelo de axotomía como las del modelo de glaucoma, hubo aumento de NGF, TrkA y p75NTR.</p>
<p>Pigment epithelium-derived factor released by Muller glial cells exerts neuroprotective effects on retinal ganglion cells. (289)</p>	<p>[2012] J. D. Unterlauff, W. Eichler, K. Kuhne, X. M. Yang, Y. Yafai, P. Wiedemann, A. Reichenbach and T. Claudepierre</p>	<p>Especie en estudio: ratas P7 BALB-c y Long Evan.</p> <p>Modelo: cultivo de células ganglionares, del epitelio pigmentario y de Müller sometidas a hipoxia. Aumentó la intensidad de PEDF en las células de Müller, especialmente en sus pies terminales, mediante inmunohistoquímica. Se sugiere que el PEDF derivado de Müller y producido para compensar la pérdida por apoptosis de células ganglionares retinales (CGR) tras injuria isquémica, cumpliría un rol neuroprotector importante, ya que el PEDF producido por las células del epitelio pigmentario difícilmente podría llegar a las CGR a cumplir su función. Se discute la dualidad de la gliosis, ya que esta tendría un efecto neuroprotector en etapas tempranas, pero también contribuiría a la muerte celular en etapas más tardías. Menciona también la capacidad del PEDF de prevenir la respuesta neurodegenerativa en el proceso gliótico.</p>

<i>Continuación TABLA 4.12 Neurotrofinas y receptores</i>		
<p>Enhanced survival of retinal ganglion cells is mediated by Muller glial cell-derived PEDF. (290)</p>	<p style="text-align: center;">[2014] J. D. Unterlauff, T. Claudepierre, M. Schmidt, K. Mueller, Y. Yafai, P. Wiedemann, A. Reichenbach and W. Eichler</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Long Evan.</p> <p>Modelo: cultivo de células ganglionares y de Müller, sometidas a condiciones de hipoxia. En las células ganglionares retinales (CGR) viables hubo un incremento de PEDF y disminución de fragmentación nuclear (en condiciones normales e hipoxia), en presencia de células de Müller (CM). Los factores solubles liberados por éstas últimas, suprimen la activación de caspasa 3, lo que alivia la muerte de las CGR por apoptosis. La viabilidad de las CGR en hipoxia se compromete aún más cuando las CM tienen deficiencia de PEDF, por lo que éste sería el factor de supervivencia principal. Las células de Müller incrementan su efecto neuroprotector (dependiente de PEDF) por medio de la activación de NF-κB.</p>
<p style="text-align: center;">CONCLUSIÓN</p>	<p>Tras la elevación de la presión intraocular hubo un incremento de p75NTR lo que al activarse en la glía produce neurotoxicidad por aumento de TNFα y α2M. En retinas isquémicas la p75NTR se co-localizó con sortilina en cuerpos y procesos de células de Müller. En condiciones de hipoxia hubo un incremento de PEDF en las mismas, el cual cumplió un efecto neuroprotector para las células ganglionares, suprimiendo la vía de activación de la apoptosis y previniendo, supuestamente, la neurodegeneración producida por gliosis.</p>	

TABLA 4.13 Cambios genéticos globales

<p>Long-term activation of c-Fos and c-Jun in optic nerve head astrocytes in experimental ocular hypertension in monkeys and after exposure to elevated pressure in vitro. (291)</p>	<p>[2005] K. Hashimoto, A. Parker, P. Malone, B. T. Gabelt, C. Rasmussen, P. S. Kaufman and M. R. Hernandez</p>	<p>Especie en estudio: monos Rhesus y humanos. Modelo: aplicación de láser argón en malla trabecular y aumento de presión hidrostática in vitro. Se observó la presencia de algunos astrocitos GFAP+ con somas y procesos alargados en nervios ópticos con glaucoma experimental leve. La mayoría de los astrocitos conservaron su morfología normal, pero la densidad de sus procesos fue mayor que en los ojos del grupo control. En glaucoma experimental leve y nervios ópticos glaucomatosos moderados y severos, muchos astrocitos de la lámina cribosa y región poslaminar, exhibieron c-fos en su núcleo (no hubo diferencia en el c-fos nuclear entre glaucoma experimental leve y moderado). En cabezas del nervio óptico sometidas a glaucoma experimental leve y moderado hubo más astrocitos c-Jun+ distribuidos a través de la lámina cribosa y región poslaminar que en los controles, sin diferencias significativas entre ambos tipos de glaucoma. En los cultivos humanos, la presión hidrostática aumentó el c-fos rápidamente, volviendo a niveles normales con el tiempo.</p>
---	---	--

<i>Continuación TABLA 4.13 Cambios genéticos globales</i>		
<p>Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. (292)</p>	<p>[2007] E. C. Johnson, L. Jia, W. O. Cepurna, T. A. Doser and J. C. Morrison</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas Brown Norway.</p> <p>Modelo: inyección de solución hipertónica en venas episclerales o transección de nervio óptico. En la cabeza del nervio óptico (CNO), la injuria producida por el aumento de la presión resultó en el incremento de genes y receptores vinculados al complemento, los cuales se asocian con la activación de la microglía. También se encontró un aumento del Iba1, lo que apoya la activación y proliferación potencial de la microglía. Hubo una regulación diferenciada de las isoformas de TGFβ; existió un incremento de TGFβ1 y disminución relativa de TGFβ2 (los astrocitos producen ambas isoformas, mientras que la microglía sólo produce TGFβ1). Se observó una disminución significativa del mRNA de acuaporina 4, lo que podría explicar las vacuolas identificadas en los pies terminales de los astrocitos de la CNO. No se correlacionaron los niveles de la conexina-43 y GFAP con el grado de injuria. Los niveles de GFAP no se encontraron significativamente alterados, lo que es consistente con la observación previa de la migración de las células de la glía y la disrupción de las columnas gliales en la CNO. Pero hubo una intensificación del marcaje de GFAP y formación de cicatriz glial. Lo anterior, en adición al incremento de nestina, sugiere proliferación de células gliales progenitoras adultas.</p>
<p>Early Involvement of Immune/Inflammatory Response Genes in Retinal Degeneration in DBA/2J Mice. (293)</p>	<p>[2007] W. Fan, X. Li, W. Wang, J. S. Mo, H. Kaplan and N. G. Cooper</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratas DBA/2J y C57BL/6.</p> <p>Modelo: transgénico. Se detectó una inmunomarcación más intensa de Iba1 en la capa de células ganglionares (CCG) y capa plexiforme interna de retinas de ratones D2 a los 4 meses, que a los 2 meses. A los 6 meses fue mucho más intensa desde la CCG hasta la capa plexiforme externa. La microglía apareció menos ramificada y más redondeada en ratones D2 de 6 meses en comparación a los de 2 meses. Todo esto apoya la idea de que la microglía se puede activar tempranamente, en este caso a los 2 meses. Estos cambios no fueron evidentes en retinas de B2 de la misma edad. También hubo un aumento de GFAP en etapa temprana, como se logró identificar en ratones D2 de 4 meses, aún sin un aumento de la PIO.</p>

Continuación TABLA 4.13 Cambios genéticos globales

<p>Cell proliferation and interleukin-6-type cytokine signaling are implicated by gene expression responses in early optic nerve head injury in rat glaucoma. (294)</p>	<p>[2011] E. C. Johnson, T. A. Doser, W. O. Cepurna, J. A. Dyck, L. Jia, Y. Guo, W. S. Lambert and J. C. Morrison</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway. Modelo: Inyección de solución salina en venas episclerales. Se observó un aumento significativo de las citoquinas tipo IL-6 (IL-6, Lif, Clec1) y disminución de Cntf y Litr en injuria temprana por aumento de la presión intraocular (PIO). En esta misma etapa no hubo un incremento significativo de GFAP o de otro gen específico de astrocitos, por lo que se sugiere una contribución inicial pasiva por parte de éstos. En etapas de injuria avanzada se evidenció activación microglía y aumento en expresión de Postn por parte de astrocitos. En el glaucoma experimental por aumento de PIO, los cambios de la interacción entre astrocitos o células vasculares con la matriz extracelular comenzaron en etapas tempranas, lo que podría implicar que la interfase entre procesos astrocíticos y la vasculatura podría ser particularmente vulnerable a la injuria.</p>
<p>Gene Expression Changes in Retinal Muller (Glial) Cells Exposed to Elevated Pressure. (295)</p>	<p>[2011] W. Xue, P. Du, S. Lin, V. J. Dudley, M. R. Hernandez and V. P. Sarthy</p>	<p>Especie: ratas Sprague-Dawley. Modelo: cultivo de células de Müller sometido a presión hidrostática alta. Se encontraron varias vías metabólicas y de señalización alteradas significativamente en las células de Müller tras la elevación de la presión. Los genes asociados al metabolismo de pentosa, inositol y fructosa presentaron los cambios más grandes. Se encontraron 8 genes asociados a presión intraocular alta. Las células de Müller responderían al máximo de presión hidrostática a las 24 horas y alcanzarían niveles normales a las 48 horas. Al comparar la expresión genética de astrocitos (en base a resultados de otros estudios) versus las células de Müller, se encontraron 5 genes en común, lo que sugiere una diferencia en las respuestas celulares frente a presión alta in vitro (o un conflicto en la comparación de muestras de ratas con astrocitos humanos). No se observaron cambios en morfología celular.</p>

Continuación TABLA 4.13 Cambios genéticos globales

<p>The Time Course of Gene Expression during Reactive Gliosis in the Optic Nerve. (296)</p>	<p>[2013] J. Qu and T. C. Jakobs</p>	<p>Especie: ratones C57BL/6, hGFAPpr-tomato y D2.hGFAPpr-EGFP. Modelo: transgénico y aplastamiento del nervio óptico.</p> <p>Se encontraron diferencias en la expresión de genes el primer día de la injuria (más de 1300 genes cambiaron su regulación) y desde aquel día en adelante se observó una disminución continua de los cambios en la regulación genética. Los cambios ocurrieron en la cabeza del nervio óptico (CNO) en "oleadas". Los primeros genes alterados se relacionaban a respuestas inflamatorias e inmune (por ejemplo, quimiocinas y citoquinas). La regulación de estos dos grupos de genes sugiere un aumento en la actividad fagocítica de la microglía. Existió un incremento en la expresión genética de TLRs (astrocitos expresan TLR4, el cual estimula el aumento de matriz metalopeptidasas). La evidencia indica que la remodelación de tejido se inicia desde el primer día. Se observaron células proliferativas, marcadas con Iba1+ (no se diferencia a la microglía de macrófagos). Los genes que se encontraron consistentemente disminuidos (último grupo), son principalmente específicos de oligodendrocitos. Se encontraron genes en común con otros estudios. Se concluyó que la reactividad de astrocitos corresponde a un proceso heterogéneo dependiente de la naturaleza de la injuria y del tipo de astrocito.</p> <p>En etapas tempranas de las injurias a la cabeza del nervio óptico, se observó un aumento en la expresión de genes involucrados en la inflamación y respuesta inmune, citoquinas tipo IL-6 que promueven, entre otras cosas, proliferación de la microglía (y de su actividad fagocítica) y diferenciación de astrocitos. En esta primera etapa no se observó actividad de genes específicos de astrocitos, como GFAP. En un modelo de glaucoma se detectó un aumento en la expresión del mRNA de HSP27 (en conjunto con otras HSPs), cuya acción podría significar más que una función neuroprotectora de las CGR, ya que se sugiere que la acción de anticuerpos HSP27 mediarían la muerte de éstas. La glía demostró también un aumento en la expresión de los genes del receptor de endotelina b y TNFα, y disminución de mRNA para acuaporina 4.</p> <p>CONCLUSIÓN</p>
--	--	---

TABLA 4.14 Otros

<p>Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head.</p> <p>nerve.</p> <p>(297)</p>	<p>[2007]</p> <p>G. Tezel, C. Luo and X. Yang</p>	<p>Especie en estudio: humanos</p> <p>Patología: glaucoma primario de ángulo abierto.</p> <p>Predominó la inmuno-marcación con RAGE en células radiales (Müller) de retinas glaucomatosas (co-localizadas con vimentina) y se detectó también en células ganglionares, astrocitos (GFAP+) y alrededor de los vasos retinales. El aumento de RAGE en ojos con glaucoma sugiere que en adición a los efectos citotóxicos, los AGES podrían iniciar una señalización mediada por receptores que podrían promover la muerte y disfunción neuronal y glial. Se sugiere que la acumulación de AGES en ojos con glaucoma podría contribuir al aumento de la rigidez de la lámina cribosa.</p>
<p>Hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) and some HIF-1 target genes are elevated in experimental glaucoma.</p> <p>(298)</p>	<p>[2010]</p> <p>C. Ergorul, A. Ray, W. Huang, D. Y. Wang, Y. Ben, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Brown Norway</p> <p>Modelo: inyección de solución salina hipertónica en venas episclerales.</p> <p>Hubo un incremento en niveles de HIF-1α en retinas glaucomatosas, astrocitos y células de Müller, el cual podría deberse a la estabilización de HIF-1α en estas células (no sólo por hipoxia global, lo que tendría impacto en múltiples tipos celulares). No se observó expresión de HIF-1 α por parte de las células ganglionares o microglía. HIF-1 α no sería, por lo tanto, un indicador específico de hipoxia.</p>

<i>Continuación TABLA 4.14 Otros</i>		
<p>Hemoglobin expression and regulation in glaucoma: insights into retinal ganglion cell oxygenation. (299)</p>	<p style="text-align: center;">[2010]</p> <p>C. T. Fu, T. Fran and D. Sretavan</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: humanos y ratas Sprague-Dawley y Brown Norway</p> <p style="text-align: center;">Patología: glaucoma.</p> <p>Modelo: inyección de solución salina en venas epiesclerales. Se detectó inmuno-marcación de HB intracelular en la retina interna y cabeza del nervio óptico, mayoritariamente en astrocitos de esta zona (cercanos a las estructuras vasculares) y en algunas células de Müller. La marcación fue más intensa y en mayor cantidad de células en retinas de donantes glaucomatosos (inmuno-marcación se presentó en 31 de los 38 donantes).</p>
<p>Axonal/Glial Upregulation of EphB/ephrin-B Signaling in Mouse Experimental Ocular Hypertension. (300)</p>	<p style="text-align: center;">[2010]</p> <p>C. van Oterendorp, B. Lorber, Z. Jovanovic, G. Yeo, W. A. Lagreze and K. R. Martin</p>	<p style="text-align: center;">Especie en estudio: ratones albinos CD1.</p> <p style="text-align: center;">Modelo: fotocoagulación de venas limbares y epiesclerales.</p> <p>Se utilizó co-marcaje con GFAP y S100 para determinar el origen de la expresión de Eph/Ephrin. Se encontró presencia de EphB2, EphB3 y Ephrin-B3 en astrocitos de la cabeza del nervio óptico después del tratamiento con láser. No todas las células Eph/Ephrin+ se co-localizaron con S100, por lo que el hallazgo sólo representa un subconjunto de astrocitos. Hubo un incremento dramático de Iba1 (marcador de microglía) tras fotocoagulación, y se detectó que células microgliales tenían forma ameboides (sin ramificación de sus procesos), lo que indicaría activación de éstas. Por medio de marcación doble, se determinó que un subconjunto del linaje microglial expresó RNAm EphB2, EphB3, y ephrin-B3.</p>

Continuación TABLA 4.14 Otros

<p>The expression of dynein light chain DYNLL1 (LC8-1) is persistently downregulated in glaucomatous rat retinal ganglion cells. (301)</p>	<p>[2011]</p> <p>C. van Oterendorp, B. Lorber, Z. Jovanovic, G. Yeo, et al.</p>	<p>Especie en estudio: ratas Wistar</p> <p>Modelo: aplicación de láser en malla trabecular.</p> <p>El estrés debido al aumento de la presión intraocular indujo una fuerte y persistente disminución en la expresión de DYNLL1, por parte de las células ganglionares retinales. Se sugiere que ésta podría causar disfunción y gatillar la muerte neuronal. Las células gliales expresaron un aumento significativo de DYNLL, lo que podría coincidir con condiciones anti-apoptóticas. La expresión de GFAP determinó que el inicio de la activación glial ocurrió previo al aumento de DYNLL2.</p>
<p>Induction of amyloid-beta(1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. (302)</p>	<p>[2012]</p> <p>Y. Ito, M. Shimazawa, K. Tsuruma, C. Mayama, K. Ishii, H. Onoe, M. Aihara, M. Arate and H. Hara</p>	<p>Especie en estudio: mono Cynomolgus (Macaca Fascicularis).</p> <p>Modelo: fotocoagulación con láser en malla trabecular (unilateral, ojos izquierdos).</p> <p>Hubo un aumento en la expresión de Ab1-42 en las células astrogiales GFAP+ de la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares de la retina y de la cabeza del nervio óptico de ojos con glaucoma experimental. Esto sugiere que las lesiones podrían generar moléculas quimioatrácticas (que inducen migración a diana), las cuales mediarían el reclutamiento celular astrogial tras el aumento crónico de la presión intraocular. Se discute la dualidad de la relación de Ab1-42 con la astrogliá, ya que en condiciones de estrés crónico podría ser perjudicial, pero se sabe que las células astrogiales son de importancia para la degradación y remoción de Ab1-42 (las detectan, recubren e incorporan a la célula).</p>

Continuación TABLA 4.14 Otros

<p>Distribution of thrombospondins and their neuronal receptor alpha 2 beta 1 in the rat retina. (303)</p>	<p>[2010] J. Huang, L. Zhou, H. Wang, J. Luo, L. Zeng, K. Xiong and D. Chen</p>	<p>Especie en estudio: ratas Sprague-Dawley Modelo: infusión intravenosa de solución salina a cámara anterior. Hubo un aumento en la expresión de TSP2 y en la activación de la glía en células de retinas de ratas con presión intraocular (PIO) elevada. Se demostró que TSP2 (no TSP1) es expresado por células gliales en retina de rata adulta. Al aumentar la PIO hubo co-localización de ésta con GFAP y glutamina sintetasa, coincidente con el mayor nivel de plasticidad sináptica generada por la PIO elevada. La distribución de TSP2 sugiere que ésta podría ser potencialmente secretada por la glía, con el fin de regular la plasticidad sináptica en la retina. En tiempos similares hubo un incremento del receptor $\alpha 2\beta 1$.</p>
---	---	---

CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

Las células gliales juegan un papel fundamental en la mantención de la homeostasis del SNC (sistema nervioso central) y del nervio óptico, mediante la regulación de iones extracelulares, agua, glucosa, neurotransmisores (como el glutamato), y otros metabolitos (197). El alto número de investigaciones dedicadas al estudio de los procesos desencadenados por la activación glial frente al daño glaucomatoso demuestra el creciente interés de la comunidad científica en el rol de la glía en la patología.

En los estudios revisados existe una diferencia en la tendencia a la investigación de los distintos tipos de células gliales retinales y del nervio óptico. Como es de esperarse, el grupo celular más estudiado son los astrocitos, lo que concuerda con el mayor reconocimiento que poseen en el SNC y su protagonismo a nivel de la cabeza del nervio óptico. Luego le siguen los estudios sobre las células de Müller, las cuales se extienden a lo largo de la retina y se relacionan directamente con las células ganglionares (CGR), por lo que cualquier falla en la mantención de sus funciones podría afectar a las últimas. En tercer lugar se encuentran los estudios sobre la microglía, los cuales se orientan principalmente al rol que cumplen en la respuesta inmune y cómo ésta se vincula con el glaucoma. En último lugar se encuentran las investigaciones sobre los oligodendrocitos, los cuales, al ubicarse en la zona retrolaminar, no se involucran directamente en la fisiopatología del glaucoma.

La respuesta de las células gliales a la injuria involucra alteraciones en su estructura e implica cambios en la interacción que mantienen con su medio, constituyendo una reacción compleja en la que se ven implicados diversos elementos (304). En consecuencia, la mejor manera de estudiar el rol de la glía en glaucoma es analizando las distintas moléculas y vías involucradas ligadas a la homeostasis celular, que pueden significar una contribución o impedimento a la supervivencia de las células ganglionares retinales (CGR).

5.1. CAMBIOS ESTRUCTURALES Y MORFOLÓGICOS EN LA ACTIVACIÓN GLIAL

El conjunto de cambios morfológicos y estructurales en la glía retinal ha sido denominado activación glial, gliosis retinal, o reactividad glial. En este estado, se generan una serie de cambios morfológicos y funcionales, específicamente, se produce hipertrofia (227,249), retracción y reducción del número de procesos secundarios, y aumento de procesos primarios (227) lo que ha sido demostrado por distintos modelos experimentales de glaucoma. En cuanto a la densidad de la red astrogial, se ha observado disminución especialmente significativa en la periferia retinal tras aumentar la presión intraocular en ratas (PIO) (230).

A nivel del nervio óptico, los astrocitos se vuelven ovoides/redondos, sus procesos se vuelven altamente desorganizados (229), se engruesan (234) y se reorientan (243), incluso atravesando los paquetes axonales (234), en respuesta a la elevación experimental de la PIO. Se ha visto que esto puede llevar a la alteración de la morfología columnar glial en ratas (237,305) y ratones (184,233,234), lo que también es avalado por resultados similares en cerdos (229), cuyos nervios ópticos son más semejantes a los humanos. También se ha observado hipertrofia de las células de Müller (228), así como cambios morfológicos del soma y ramificaciones de la microglía (239,185).

Dentro de la lámina cribosa los axones no tienen suministro sanguíneo directo, sino que dependen de la difusión de nutrientes de los capilares laminares a través del endotelio, pericitos, células gliales y matriz extracelular, por lo tanto, los cambios morfológicos probablemente impactan la capacidad de los astrocitos de proveer soporte a los axones de las células ganglionares.

Se ha observado que los cambios morfológicos aparecen incluso antes de presentarse daño evidente en los axones de las células ganglionares (229,230,243). Algunas investigaciones plantean que estas modificaciones serían reversibles, como lo señala un estudio con modelo de cauterización de venas episclerales (236) y en otro con modelo de elevación transitoria de la PIO (234).

La idea de que los astrocitos inician un proceso de proliferación producto del aumento de la presión intraocular (305) ha cambiado con el tiempo. Algunas investigaciones más recientes plantean que sólo la microglía prolifera de forma importante en estas condiciones, así como en

otros modelos (228,239,248,296), mientras que los astrocitos y células de Müller no sufren proliferación significativa (234). Sin embargo, algunos estudios con modelos experimentales por inyección de endotelina-1 muestran proliferación de células astrocíticas en ratas (261), pero ésta se podría atribuir a las concentraciones de endotelina propias del modelo, más que a la fisiopatología tradicional del glaucoma.

Para la identificación de las células que sufren los cambios previamente descritos, se utilizan distintos marcadores celulares, los que permiten reconocer a las células gliales, su ubicación y distribución en los distintos tejidos.

La proteína fibrilar ácida glial (GFAP), es un filamento intermedio que forma parte del citoesqueleto de los astrocitos y, en menor proporción, de las células de Müller, por lo que en condiciones normales es únicamente marcador de astrocitos (206,209). Éste se sobre-expresa cuando existe una injuria en el tejido como consecuencia del daño glaucomatoso, tanto en astrocitos como en células de Müller (209). Comparativamente, hay estudios que demuestran una tinción más intensa de células de Müller en relación a los astrocitos (209,236). El aumento de la producción de este neurofilamento implica un cambio en el citoesqueleto de la célula glial, concordante con los cambios morfológicos ya mencionados. Aunque sujeto a técnicas de estudio y modelos de elevación de la PIO, se han encontrado diferencias en los niveles de GFAP; en algunos se mantienen (292,294) y en otros disminuyen (229,296).

La activación de las células de Müller se puede identificar también por medio de otros marcadores como la vimentina y nestina. La primera corresponde a un componente natural del citoesqueleto de las células de Müller y en conjunto con GFAP, aumentan su expresión en los procesos de éstas y adquieren de manera paulatina un patrón desorganizado, en modelos de glaucoma experimental (210). La nestina es una proteína de filamento intermedio, utilizado como marcador de células progenitoras neurales (211,212,213) y su expresión varía según el estado funcional de las células (240). La nestina puede ser utilizada como marcador de injuria retinal, ya que ésta aumenta significativamente su expresión en células de Müller tras el aumento de la PIO, lo que coincide con el inicio de la degeneración de las células ganglionares en algunos estudios (209).

5.2. GLÍA Y MECANISMOS INMUNES/INFLAMATORIOS

Cada año aumenta la evidencia de estudios clínicos y experimentales que sugieren un rol del sistema inmune en glaucoma (306). No se sabe si los antígenos retinales detectados en el suero sanguíneo de pacientes glaucomatosos (307,308) son parte de la causa o consecuencia de esta enfermedad. La activación crónica de las células gliales en ojos glaucomatosos se acompaña de aumento de la regulación de los complejos mayores de histocompatibilidad molecular (MHC II en inglés) (175,309) los cuales ayudan a gatillar una respuesta inmune adquirida mediante la presentación de antígenos (310). Apoyado por observaciones *in vitro*, las células inmunorreguladoras residentes pueden detectar señales de peligro que provienen de células estresadas, e iniciar una respuesta inmune (245). En ratas (239) y ratones (242) el aumento de MHC-II ocurre en la microglía, principalmente, y en la macroglía. Esta función de células presentadoras de antígenos también fue observada en células gliales sometida a estrés oxidativo (245). Adicionalmente, un estudio genético encontró un aumento de la regulación de 34 de un total de 38 genes relacionados con el sistema inmune, entre ellos MHC-II, en un modelo experimental de glaucoma (292). El control inapropiado de las respuestas inmunes aberrantes inducidas por estrés, probablemente hace que la inmunidad pase de ser protectora a neurodegenerativa (245), lo que podría ser perjudicial para las células ganglionares y facilitar la progresión del glaucoma.

Las proteínas de choque térmico (abreviada HSP en inglés) cumplen un rol normalmente protector ya que son inducidas en respuesta al estrés ambiental, físico y químico, aumentando su expresión en ayuda a la supervivencia celular y promoviendo su recuperación (311,312,313,314). En glaucoma, en base a estudios humanos y modelos en animales, se ha identificado una elevación en los niveles de expresión de HSP27 tanto en la retina, asociado a células de la glía y CGR (138,246,314), como en la cabeza del nervio óptico, asociado principalmente a las células astrogiales de la lámina cribosa (314). También se ha encontrado aumentada la expresión de la forma fosforilada de la HSP27 (pHSP27), la que ocurre en respuesta a elevación de la PIO, lo que algunos autores especulan ocurriría con el objetivo de proteger a las CGR (138). Otro estudio, en el que se aumenta la PIO experimentalmente, propone que HSP pequeñas, como la anteriormente nombrada, podrían proteger y estabilizar al citoesqueleto de astrocitos reactivos participando en la transición del estado en reposo, al fenotipo reactivo de estas células (315). Pese a la función

protectora que cumple la HSP27, se ha planteado que el mismo aumento de su expresión podría consecuentemente hacerla blanco del sistema inmune a medida que progresa la enfermedad (316,317). Se ha encontrado un aumento en anticuerpos para HSP27, a los que se les podría atribuir una disminución de la capacidad protectora de ella (318).

En ratones D2, la activación temprana de la macro y microglía, ha sido observada previo al aumento de la PIO, y su activación puede generar un aumento de la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria/inmune (293). Se ha demostrado que la microglía activada es capaz, incluso, de fagocitar mielina de los axones de las células ganglionares de la zona poslaminar (231).

5.2.1. Efectos gliales en ojos contralaterales

Para estudiar el glaucoma, se utilizan modelos experimentales y posteriormente se observan los cambios gliales en el ojo experimental, pero algunos estudios han demostrado que el aumento de GFAP en células gliales activadas se presenta también en el ojo contralateral (no intervenido) (230,236). Una posible explicación es la participación del sistema inmune (319), el cual podría generar anticuerpos contra antígenos indeterminados, y en consecuencia, una reacción cruzada que activa la glía (230,236). Apoyando la participación del sistema inmune en glaucoma, un estudio encontró aumento de la regulación de MHC-II en el ojo sometido a aumento de PIO experimental y también en el ojo contralateral (242).

5.3. GLÍA Y TNF- α

El TNF- α es una citoquina pro-inflamatoria que tiene una importante participación como intermediario en el sistema inmune y ha sido propuesto como mediador de la muerte de las células ganglionares (320).

A nivel de la retina y nervio óptico, se ha encontrado un aumento de la producción de TNF- α por parte de las células gliales en ojos de donantes humanos glaucomatosos (159,162,163) y en cultivos (161). Se ha demostrado que se expresan receptores de TNF en las células ganglionares y en las células gliales (161,162).

El incremento en la producción de TNF- α detectado en glaucoma se ha identificado como un mediador del proceso de muerte de las células ganglionares, por medio de la activación de las cadenas de caspasas, daño oxidativo o generación de especies reactivas de oxígeno por disfunción mitocondrial (161,321). No sólo se relaciona de forma directa con la activación de la apoptosis, sino que también interactúa con una serie de procesos y mecanismos moleculares gatillados en respuesta al estrés glaucomatoso, entre ellos, la inducción de óxido nítrico, activación de metaloproteinasas, estimulación de la síntesis de endotelina 1, por nombrar algunos (164,322,323). Se ha asociado también a la actividad aberrante del sistema inmune, que facilita la degeneración de las CGR en glaucoma (306).

Las células gliales y las CGR poseen distinta susceptibilidad al daño glaucomatoso y responden de manera diferente al TNF- α . Al ser expuestas al mismo estímulo glaucomatoso, las células gliales sobreviven, mientras que las células ganglionares entran en apoptosis (161). Esta diferencia se debería a la capacidad de la glía de inhibir a la quinasa JNK, responsable de conducir a la célula a muerte celular, por medio de la acción del regulador NF-kb (254,257). Se ha podido observar la activación de moléculas pertenecientes a la familia del TNF- α en la microglía, las Fas y FasL, que también podrían jugar un rol en la muerte de las células ganglionares (185).

5.4. GLÍA Y ENDOTELINA

Las endotelinas son péptidos con potentes propiedades vaso-constrictoras (147). Una de ellas es la ET-1 la cual es sintetizada y liberada por los procesos ciliares del ojo (322,324,325). Los receptores de endotelina son ETa y ETb (326,327,328,329). Este último se ubica principalmente en células gliales y neuronales de la retina (149).

La endotelina tiene la capacidad de reducir la PIO al estimular la contracción del músculo liso ciliar (260,330), aumentar el flujo de humor acuoso (331) y disminuir la formación del mismo (332), por lo que en glaucoma la elevación de la PIO produce una liberación de ET que busca reducir estos niveles. Sin embargo, el incremento de la endotelina podría generar efectos perjudiciales ligados principalmente a fenómenos de hipoperfusión e isquemia (327). El efecto de la endotelina está sujeto a la cantidad presente, el tiempo de exposición a ésta, los tejidos involucrados y los receptores de endotelina que se expresen (327).

Se ha demostrado que la inyección ET-1 promueve cambios en la fisiopatología retinal y del nervio óptico de manera similar a la observada en glaucoma (333,334,335,336,337). Algunos estudios han detectado un aumento de ET-1 y de su receptor ETb en astrocitos de la CNO tras aumento de la PIO (258,259), tanto en el cuerpo celular como en los procesos de éstos (260). Los astrocitos pueden responder a la ET-1 expresando óxido nítrico vía reactividad de ETb (338,339), interfiriendo con el transporte axonal y consecuentemente generando daño de axones y pérdida de CGR (260). Por lo tanto, los efectos de la PIO elevada en el aumento de ET-1 y ETb, óxido nítrico, entre otros, podrían promover en conjunto, la activación astrogial y exacerbar la fisiopatología del glaucoma en la CNO (258,261).

5.5. GLÍA Y GLUTAMATO

El glutamato, además de ser un neurotransmisor, es una neurotoxina potente (117,118) que ejerce sus efectos excitatorios al unirse a receptores de glutamato como el NMDAR (119). En condiciones normales, las concentraciones extracelulares de glutamato se mantienen bajas

mediante su regulación constante por parte de los transportadores de glutamato (120,121). Algunos de éstos son el GLAST, el cual se localiza en las células de Müller (121,122,123,124,125) y el GLT-1, que se encuentra en fotorreceptores y células bipolares (123,124,125). Cuando el glutamato ingresa a la célula glial, es convertido por la glutamina sintetasa (GS) a glutamina para ser almacenado.

La excitotoxicidad es el proceso patológico mediante el cual las células ganglionares y otras células neuronales mueren como resultado de una cantidad excesiva de glutamato extracelular (340). Este tema es probablemente uno de los más controversiales en la búsqueda del conocimiento de la fisiopatología del glaucoma. El debate se mantiene aun cuando sólo se consideran estudios de los últimos 10 años, pues ninguna de las posturas aporta suficiente evidencia. Por ejemplo, se han demostrado altos niveles de glutamato en células de Müller de ratas glaucomatosas (341), de humanos y monos (342,343), mientras que otros autores no han conseguido demostrar elevación significativa de éste en los vítreos de pacientes con glaucoma (344), en ratas (345) o en monos con daño anatómico y funcional por glaucoma experimental (346,347). En cualquier caso, parece limitado asumir que la existencia de niveles altos de glutamato en el vítreo sea un requisito para la excitotoxicidad en la neuropatía glaucomatosa (263). Existe controversia también en cuanto a la modulación del GLAST ya que hay resultados que indican aumento (346,348,349,269), disminución (350,351) o ausencia de éste (265,270). De manera similar, algunos demuestran disminución de la GS (263,264) y otros aumento de ésta (341,348). Las diferencias pueden deberse a las técnicas de estudio y modelos utilizados.

La interrupción de la función normal de las células de Müller en el ciclo del glutamato/glutaminasa podría llevar a niveles elevados de glutamato extracelular, lo que produciría un influjo tóxico de calcio extracelular y posteriormente la muerte de las células ganglionares.

5.6. GLÍA Y ÓXIDO NÍTRICO

La liberación de compuestos tóxicos como el óxido nítrico (ON), se ha asociado al daño axonal que ocurre como consecuencia de la activación de la glía (352,353). En condiciones patológicas, el ON puede generar moléculas que desencadenan apoptosis e inflamación (354,355).

Éste se forma a través de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS), la cual se ha encontrado en tres isoformas distintas: NOS neuronal (nNOS), NOS inducible (iNOS) y NOS endotelial (eNOS) (356,357,358).

En nervios ópticos glaucomatosos se ha demostrado la presencia de las tres isoformas (359), sin embargo, las que se han relacionado con el daño a las CGR son nNOS e iNOS, los que se han visto aumentados en astrocitos de nervios ópticos glaucomatosos (353,359) y en un cultivo de astrocitos de nervios ópticos humanos sometidos a presión hidrostática (360). En modelos de glaucoma experimental en ratas se ha identificado el incremento de iNOS en astrocitos de la retina y columnas gliales de la CNO (184,361). Asimismo, un estudio más reciente identifica la presencia de nNOS en la membrana de células de Müller en ratones DBA/2J (273). Además de comprobar su presencia en glía, algunos estudios han inhibido la acción de la enzima nNOS en modelos de glaucoma en ratas, lo que genera un efecto neuroprotector para las CGR (352,362). La nitrotirosina (NT) es un producto del exceso de ON (363,364) que ha sido útil como marcador de daño oxidativo (365) y se ha encontrado aumentada en ojos glaucomatosos co-localizada con GFAP, confirmando la relación del óxido nítrico con la glía (272,354).

Sin embargo, algunos estudios más recientes con modelos de glaucoma experimental y ojos humanos glaucomatosos, no han detectado un incremento significativo de iNOS en la cabeza del nervio óptico o retina, lo que sugiere que no sería suficientemente trascendental para influir en el daño glaucomatoso (366), en contraposición con los autores citados anteriormente (184,361). La diferencia en los resultados de los experimentos en animales, puede residir en que este último estudio utiliza la inyección de solución salina en venas episclerales como modelo experimental, la cual tiene mayor similitud al glaucoma humano en relación a los otros, pues produce pérdida de CGR y genera elementos de la matriz extracelular (367). Con respecto a los tejidos humanos, las variaciones de técnicas, así como la cantidad limitada de muestras, pudo haber incidido en las diferencias.

En base a los hallazgos relacionados a las NOS, se ha podido establecer una conexión más clara con respecto a la presencia de nNOS como precursor de ON citotóxico (368) en células gliales activadas por glaucoma y su posible contribución al daño de CGR.

5.7. GLÍA Y CAMBIOS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR

Se ha demostrado que el sitio primario de injuria en glaucoma es en el nervio óptico, a nivel de la lámina cribosa (53,369). En glaucoma, la cabeza del nervio óptico se caracteriza por pérdida axonal, aumento de la expresión de metaloproteinasas y depósito anormal de materiales de la matriz extracelular (MEC) incluyendo colágeno, tropoelastina, tenascina y proteoglicanos (292,294,370,371,372,373,374,375,376,377), incluso en áreas previamente ocupadas por axones (367).

El aumento de la PIO en glaucoma podría inducir síntesis de materiales de la matriz extracelular por parte de los astrocitos, lo que podría generar barreras que disminuyen el soporte hacia las células ganglionares y aumentan la vulnerabilidad a los cambios de presión (188,367). Además, se han encontrado cambios en algunas subunidades de integrinas en astrocitos de sujetos glaucomatosos (378) que podrían jugar un rol en la patogenia glaucomatosa ya que son importantes para la adhesión de la célula a proteínas de la MEC, y para las conexiones entre el ambiente intracelular y extracelular. Otra importancia de las integrinas recae en que al ser capaces de unir componentes intracelulares con componentes extracelulares, pueden modificar el comportamiento de las células en procesos como la migración celular, diferenciación, adhesión a sustratos, inflamación y reconocimiento de blancos (188).

Al alterar el microambiente de la cabeza del nervio óptico mediante la remodelación, los astrocitos reactivos podrían causar degeneración axonal y cambios patológicos progresivos e irreversibles (188).

El TGF- β , una proteína implicada en la patogenia del glaucoma a nivel de la malla trabecular, tiene tres isoformas: el TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3. La evidencia sugiere que esta molécula podría tener un rol en la remodelación de la lámina cribosa en glaucoma (379,380). Se ha encontrado aumento de la inmunoreactividad de TGF- β 2 en nervios ópticos humanos (381), y aumento de la expresión de TGF- β 1 y TGF- β 2 en células gliales de la lámina cribosa (382). Estos resultados implican que la remodelación del nervio óptico en glaucoma podría ser el resultado de la activación aumentada de algunas isoformas de TGF- β en la lámina cribosa.

5.8. COMUNICACIÓN CELULAR GLIAL

Los procesos de los astrocitos de la CNO interactúan mediante la conexión que establecen entre ellos con uniones gap (383,384), permitiendo la comunicación y regulación iónica que mantiene la homeostasis metabólica en esta región (305,385). Las uniones gap astrocíticas están formadas principalmente de conexina-43 (Cx43). Las conexinas forman un clase especial de canales iónicos, que median el paso célula a célula de iones y moléculas pequeñas, para coordinar la actividad de los astrocitos (386,387).

Existe evidencia de que la lámina cribosa de ojos con glaucoma humanos, sufre un aumento en la inmunorreactividad de Cx43 co-localizada con GFAP en astrocitos hipertrofiados y en células GFAP+ distribuidas en todo el grosor retinal en la región peripapilar (presumiblemente células de Müller), lo que sugiere que las células gliales activadas aumentan la regulación de Cx43 de uniones gap (278). Se postula que la apertura de estas uniones, permite la difusión intercelular de señales apoptóticas desde células dañadas a sanas, amplificando la injuria celular (388). Sin embargo, en un estudio de células sometidas a condiciones de presión elevada in vitro, las uniones gap astrocíticas se encontraron cerradas, en parte por la fosforilación de la Cx-43, la cual se encontró disminuida en la membrana y aumentada en el citoplasma de astrocitos (277). Para explicar estos hallazgos, se propone una posible interrupción en la continuidad de la comunicación intercelular entre astrocitos, con consecuente pérdida del contacto célula a célula y daño en la regulación homeostática (277).

En ratas sometidas a elevación experimental de la PIO se ha observado pérdida de inmunorreactividad de la conexina-43 en la región de la CNO (específicamente en la zona de transición, la cual equivale a la LC en humanos) (305).

La respuesta de la conexina-43 in vivo es poco conocida, particularmente en enfermedades del ojo humano (277). Se requiere mayor investigación sobre estudios con modelos animales así como de estudios en humanos, para dilucidar el rol de este factor en la patogénesis del glaucoma.

5.9. GLÍA Y HOMEOSTASIS DEL AGUA/IÓNICA

Las acuaporinas son una familia de proteínas integrales de membrana que permiten el cruce del agua a través de la membrana plasmática (389). La homeostasis del agua es crítica para la mantención de la actividad neuronal fisiológica en la retina y nervio óptico, ya que su movimiento está ligado a corrientes iónicas que son la base para la excitabilidad neuronal (390,391,392). Actualmente se conoce la expresión de al menos 6 acuaporinas en el ojo. De éstas, sólo una se expresa en células gliales, la acuaporina 4. (392,393,394,395)

No existe consenso en cuanto a los niveles de AQP-4 en humanos y modelos de glaucoma experimental, ya que se ha observado aumento (279,284), disminución (243,292,294), o mantención (281,282,396) de los niveles de AQP-4. Las diferencias en los resultados podrían deberse a variaciones en la zona de estudio (nervio óptico versus retina), al modelo de glaucoma experimental utilizado, duración del aumento de la presión intraocular y número de sujetos en estudio.

La AQP-4 actúa en conjunto con canales de potasio para mantener la homeostasis retinal (201). La reducción desequilibrada de los niveles de acuaporina-4 (AQP-4) podría perjudicar la amortiguación retinal de potasio, y los aumentos incontrolados de éste inducirían hiperexcitabilidad y sincronización anormal de las neuronas retinales (279). El control del movimiento del potasio en la retina está dado, en su mayoría, por las células de Müller (CM) y los receptores rectificadores de entrada Kir que éstas expresan (397), los cuales son los principales responsables de mantener el potencial de membrana en reposo hiperpolarizado (necesario para que las CM ejerzan sus funciones) (201,285). Por lo tanto, existe la posibilidad de que la pérdida de las funciones de soporte neuronal de las células de Müller está ligada a la perturbación del potencial de membrana en reposo producido por alteraciones en las corrientes de canales de potasio (Kir), ya que se ha establecido que la inhibición de éstos conduce a despolarización de la membrana celular (398,399). Se ha detectado una disminución de las corrientes Kir en células aisladas de retinas humanas con glaucoma (201,400) y una disminución progresiva de las corrientes y proteínas Kir4.1 en células de Müller, lo que podría estar generando un aumento de GFAP (283). En cultivos de CM de rata sometidos a elevaciones de presión hidrostática, se registró un incremento significativo en la expresión del mRNA de los canales Kir 4.1 (283). Sin embargo, en estudios con ratones

DBA/2J no se encontraron alteraciones significativas en los canales de potasio de las membranas de células de la glía (280). Esta aparente falta de consistencia en los resultados podría deberse a la diferencia de las especies en estudio, así como de la presión intraocular alcanzada y el tiempo en que ésta se mantiene elevada.

5.10. NEUROTROFINAS, SUS RECEPTORES Y GLÍA

Las neurotrofinas constituyen una familia de factores de crecimiento que promueven el desarrollo, supervivencia y diferenciación de las neuronas. Éstas se unen a receptores de alta afinidad como el TRK, y de baja afinidad, como el p75 (401).

El PEDF (factor de crecimiento derivado de las células de Müller) es un factor neurotrófico/neuroprotector y anti-angiogénico (402) secretado en el ojo en cantidades considerables por el epitelio pigmentario retinal (403) y las células de Müller (201). Se ha sugerido que el PEDF derivado de las células de Müller podría tener un rol en la protección de las células ganglionares frente a hipoxia (289) y muerte celular por falta de factores de crecimiento (290).

En un modelo de glaucoma hereditario (DBA/2J) se observó aumento de BDNF en astrocitos hipertróficos que coincidió con una disminución del transporte axonal anterógrado, y ocurrió previo a la pérdida de sinapsis de las CGR. Esto podría ser un mecanismo intrínseco de los astrocitos para aminorar la progresión de la patología o mitigar los efectos del daño axonal (404).

No siempre los factores neurotróficos son capaces de ejercer un efecto neuroprotector para las CGR, por ejemplo, en un modelo de glaucoma se observó que al unirse el NGF (factor de crecimiento neuronal) al receptor p75 ubicado en células gliales retinales activadas (286), se da inicio a una vía neurotóxica por medio del aumento crónico de TNF- α y α 2M (proteínas neurotóxicas) (288).

5.11. CICATRIZ GLIAL

El concepto de cicatriz glial se originó a partir de estudios centrados en el sistema nervioso central (405,406,407) los cuales indican que en casos de injuria, ciertos componentes de la matriz extracelular y células tales como astrocitos reactivos, microglía, macrófagos y células endoteliales, forman un tejido cicatricial con el objetivo de limitar la zona de la lesión, lo que podría desfavorecer el crecimiento de nuevos axones (408).

Algunos estudios han mencionado la presencia de una cicatriz glial como parte de la fisiopatología del glaucoma (188,230,292), mientras que existe evidencia de acumulación de material GFAP+ que se asemeja a una cicatriz glial, como resultado de la activación de la glía (233). Las investigaciones no ofrecen resultados contradictorios, ya que en todos ellos se habla de un producto como resultado de la activación glial, por lo que la diferencia entre éstos radica en la utilización del concepto *cicatriz glial* para nombrar a estas modificaciones.

Sin embargo, a nivel ocular, existe evidencia de que la denominada cicatriz glial no presenta todos los elementos esperables en una cicatriz, observados a nivel del SNC. Por ejemplo, Hernández M.R. señala que a pesar de existir elementos en común con ésta, no hay invasión de células inflamatorias, por lo que no se forma una verdadera cicatriz glial (188).

El aumento del interés en los cambios gliales en glaucoma en las últimas décadas ha despertado la curiosidad de algunos investigadores, quienes plantean la posibilidad de visualizar evidencia de cambios en el tejido que reflejen la reactividad glial. Así, se describió la presunta visualización oftalmoscópica de la activación de las células gliales en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) acuñándole el término ARAM (aparencia de astrocitos y Müller activados), al cual se le atribuye un aspecto irregular, con brillo discreto pero transparente, que varía en tamaño y distribución, localizado predominantemente en la retina paracentral (409). Se caracterizan por no causar contracción retinal, tortuosidad de vasos retinales o edema retinal, por lo que no generan alteraciones en la visión (reducción de agudeza visual o metamorfopsias) (409,410). Al estudiar el grosor de la capa de fibras nerviosas retinal (CFNR) por tomografía de coherencia óptica (OCT), se encontró que, pese a que los pacientes con glaucoma y ARAM tuvieron en promedio una CFNR más delgada que los pacientes con glaucoma sin ARAM, la diferencia no fue estadísticamente relevante (410), pero al estudiar un mismo ojo con ARAM, la

medición de la CFNR demostró una desviación del grosor significativamente más baja en áreas con ARAM, que en áreas sin ella. En otras palabras, pese a que el grosor de la CFNR fue similar entre pacientes sanos (control) y pacientes con GPAA, la variabilidad de la CFNR a lo largo del eje del scan en un mismo ojo, fue menor cuando se analizaba una zona con ARAM, sugiriendo que ésta podría compensar o enmascarar la pérdida de CFNR, ya que lo esperable sería una desviación mayor producto de la diferencia que se produce entre zonas con y sin pérdida de fibras nerviosas (410).

5.12. LIMITACIONES

En el caso de las investigaciones realizadas en humanos, tanto la cantidad de estudios como el número de sujetos en ellos fue reducido. Probablemente esto se debe a lo difícil que es conseguir donantes de ojos glaucomatosos, y más aún, que estos no presenten patologías que puedan afectar a la muestra. Cuando el número de sujetos en estudios es bajo, las conclusiones podrían no ser extrapolables a toda la población. En la mayoría de los casos, los mismos autores de estos estudios mencionaron lo anterior como una debilidad, sin embargo, aunque el número de pacientes fue reducido, se consiguió plantear una base teórica para futuros estudios a mayor escala.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES

La activación glial es una respuesta molecular compleja que implica una variedad de vías y reacciones, en las que participan diversos elementos. Esto desencadena una respuesta dual que genera tanto beneficio como daño a las células ganglionares. Por un lado, la protección se da por cambios que promueven la supervivencia de las células, como por ejemplo la secreción de factores neurotróficos, mientras que el efecto neurotóxico es gatillado por la expresión de moléculas que son tóxicas para la célula, como por ejemplo el aumento de óxido nítrico, TNF- α , entre otros. En consecuencia, las células gliales reactivas pueden exacerbar el daño neuronal en la neuropatía glaucomatosa.

Los estudios recolectados, en su mayoría, correspondieron a investigaciones básicas (en animales o de laboratorio), por lo que se puede concluir que el tema en revisión (los cambios gliales y su impacto en el glaucoma) es un tema en etapas tempranas de desarrollo, y a pesar de que sus bases han sido motivo de estudio por varios años, no se conocen completamente los mecanismos de activación de estas células o sus efectos. El reciente interés que ha despertado el tema en la comunidad científica se ha visto demostrado en el creciente número de trabajos orientados en esta dirección, lo que apoya la validez e importancia de la pregunta de investigación formulada.

A pesar de que actualmente no existan escalas que validen estudios de laboratorio, éstos tampoco reportan la información metodológica básica necesaria que permita su validación, por lo que la creación de una herramienta que permita certificarla debería acompañarse de la concientización de la comunidad científica con respecto a la mejora en el detalle de su validez interna en estos tipos de estudios. Esto generaría una base de evidencia más firme que permitiría, por ejemplo, el paso de estudios pre-clínicos a clínicos.

Existe un efecto terapéutico potencial en el manejo de ciertas reacciones y/o elementos involucrados en la activación glial en el glaucoma. Los nuevos tratamientos buscarían reforzar la función neuroprotectora de determinados factores expresados por la glía, inhibir vías de señalización o reducir expresión de citoquinas que estimulan un efecto neurotóxico para las CGR. Las investigaciones en esta línea surgen como una futura posible alternativa a la terapia tradicional del glaucoma que funciona en base a la disminución de la PIO, que ha demostrado no ser efectiva

en todos los casos, como por ejemplo en pacientes con glaucoma normotenso o en pacientes en el que daño sigue progresando pese a haber disminuido su PIO.

Ha quedado claro que la patología del glaucoma abarca una gran cantidad de factores que van más allá del aumento de la PIO, entre los cuales se encuentra la glía como un participante estelar en la patología, por lo que el reconocimiento de ésta como una de las posibles etiologías de la enfermedad, se debe tener en cuenta tanto para el estudio como para el manejo clínico del glaucoma. Mediante la sistematización de los resultados, se ha conseguido elaborar una herramienta para facilitar la comprensión y el acceso a información organizada y sintetizada sobre los cambios gliales en glaucoma, que, al conocimiento de las investigadoras, representa la primera de su tipo realizada a nivel latinoamericano.

CAPÍTULO 7 BIBLIOGRAFÍA

7.1. REFERENCIAS

1. Pascolini D, Mariotti S. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012 Mayo; 96(5).
2. Hood D, Kardon R. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Noviembre; 26(6).
3. Alasil T, Wang K, Yu F, Field M, Lee H, Baniasadi N, et al. Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and visual fields in glaucoma: a broken stick model. *Am J Ophthalmol*. 2014 Mayo; 157(5).
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science* New York: McGraw-Hill; 2012.
5. Haines DE. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
6. Pfaff DW. *Neuroscience in the 21st Century, From Basic to Clinical* New York: Springer; 2013.
7. Dharmarajan S, Gurel Z, Wang S, Sorenson CM, Sheibani N, Belecky-Adams TL. Bone morphogenetic protein 7 regulates reactive gliosis in retinal astrocytes and Müller glia. 2014.
8. Ryan S. *Retina*. 5th ed. China: Elsevier; 2013.
9. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas* USA: Mosby; 2009.
10. World Health Organization. World Health Organization. [Online]. [cited 2014 Diciembre 10]. Available from: <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index6.html>.
11. Kwon YH, FJH, KMH, AWL. Primary Open-Angle Glaucoma. *The New England Journal Of Medicine*. 2009 Marzo; 360(11).
12. Janssen SF, Gorgels TG, Ramdas WD, Klaver CC, van Duijn CM, Jansonius NM, et al. The vast complexity of primary open angle glaucoma: Disease genes, risks, molecular mechanisms and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Noviembre; 37.
13. Shaarawy T. *Glaucoma Volume 1: Medical Diagnosis and Therapy*. 1st ed. Berlin: Springer; 2009.

14. Allingham RR. Shields Textbook of Glaucoma. Sexta ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
15. Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach. 8th ed.: Elsevier Saunders; 2015.
16. Coleman A, Miglior S. Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. SURVEY OF OPHTHALMOLOGY. 2008 Noviembre; 53(1).
17. Bhartiya S, Gadia R, Sethi HS, Panda A. Clinical evaluation of the optic nerve head in glaucoma. Journal of Current Glaucoma Practice. 2010 Septiembre-Diciembre; 4(3).
18. Morrison J, Pollack I. Glaucoma. Science and Practice New York; Stuttgart: Thieme; 2003.
19. Kanski J. Oftalmología Clínica. Quinta ed.: Elsevier; 2004.
20. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. Ophthalmology. 1989 Septiembre; 96(9).
21. Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. Ophthalmology. 1989 Enero; 96(1).
22. Mikelberg FS, Yidegiligne HM, White VA, Schulzer M. Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. Ophthalmology. 1991 Enero; 98(1).
23. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992 Mayo; 33(6).
24. Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990 Abril; 31(4).
25. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988 Julio; 29(7).
26. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Variability of the real dimensions of normal human optic discs. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988; 226(4).
27. Choplin NT. Atlas of Glaucoma. 3rd ed.: CRC Press; 2014.
28. Heijl A, Mölder H. Optic disc diameter influences the ability to detect glaucomatous disc damage. ACTA OPHTHALMOLOGICA. 1993 Febrero; 71(1).
29. Bayer A, Harasymowycz P, Henderer J. Validity of a new disk grading scale for estimating glaucomatous damage: correlation with visual field damage. Am J Ophthalmol. 2002 Junio; 133(6).

30. Danesh-Meyer HV, Gaskin BJ, Jayusundera T, Donaldson M, Gamble GD. Comparison of disc damage likelihood scale, cup to disc ratio, and Heidelberg retina tomograph in the diagnosis of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2006 Abril; 90(4).
31. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999 Enero-Febrero; 43(4).
32. Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluating the optic disc and retinal nerve fiber layer in glaucoma. I: Clinical examination and photographic methods. *Semin Ophthalmol*. 2000 Diciembre; 15(4).
33. Airaksinen PJ, Drance SM. Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1985 Febrero; 103(2).
34. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 1987 Abril; 103(4).
35. Grehn F, Stamper R. *Glaucoma*. 1st ed. Berlin: Springer; 2009.
36. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol*. 1981 Abril; 99(4).
37. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Julio; 29(4).
38. Rumelt S. *Glaucoma - Basic and Clinical Concepts Rijeka: InTech; 2011*.
39. Guvant P. *Glaucoma – Current Clinical and Research Aspects Rijeka: InTech; 2011*.
40. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*. 1992 Enero; 99(1).
41. Quigley HA, Miller NR, George T. Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1980 Septiembre; 98(9).
42. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Ritcher RC, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991 Enero; 109(1).
43. Airaksinen PJ, Drance SM, Schulzer M. Neuroretinal rim area in early glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1985 Enero; 99(1).
44. Jonas JB, Fernández MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology*. 1993 Enero; 100(1).
45. Kasner O, Feuer WJ, Anderson DR. Possibly reduced prevalence of peripapillary crescents in ocular hypertension. *Can J Ophthalmol*. 1989 Agosto; 24(5).

46. Stewart WC, Connor AB, Wang Xh. Anatomic features of the optic disc and risk of progression in ocular hypertension. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 1995 Junio; 73(3).
47. Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1994 Julio; 118(1).
48. Varma R, Spaeth GL, Hanau C, Steinmann WC, Feldman RM. Positional changes in the vasculature of the optic disk in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1987 Noviembre; 104(5).
49. Huang H, Jonas JB, Dai Y, Hong J, Wang M, Chen J, et al. Position of the central retinal vessel trunk and pattern of remaining visual field in advanced glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013 Enero; 97(1).
50. Susanna RJ, Medeiros FA. *The Optic Nerve in Glaucoma*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006.
51. Read RM, Spaeth GL. The practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some specific disc-field correlations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1974 Marzo-Abril; 78(2).
52. Miller KM, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology*. 1988 Enero; 95(1).
53. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 1981 Enero; 99(1).
54. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Febrero; 32(2).
55. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GOH. Course of the optic nerve fibers through the lamina cribrosa in human eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1996 Septiembre; 234(9).
56. Vecino E, Sharma SC. Glaucoma Animal Models. In Rumelt S, editor. *Glaucoma - Basic and Clinical Concepts*; 2011. p. 319-334.
57. Besharse JC, Bok D. *The Retina and its Disorders*. 1st ed. Oxford: Elsevier; 2011.
58. Vecino E. Animal models in the study of the glaucoma: past, present and future. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008 Septiembre; 83(9).
59. Bouhenni RA, Dunmire J, Sewell A, Edward DP. Animal Models of Glaucoma. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012 February; 2012.
60. Morrison JC, Johnson E, Cepurna WO. Rat models for glaucoma research. *Prog Brain Res*. 2008; 173.
61. Levkovitch-Verbin H. Animal Models of Optic Nerve Diseases. *Eye*. 2004 Septiembre; 18.

62. Levin LA. Animal and culture models of glaucoma for studying neuroprotection. *European Journal of Ophthalmology*. 2001; 1(2).
63. Albert and Mary Lasker Foundation; IRRF Initiative. Astrocytes and Glaucomatous Neurodegeneration. [Online]. [cited 2015 04 10. Available from: http://www.laskerfoundation.org/programs/images/download_irrf.pdf.
64. Dawson WW, Brooks DE, Hope GM, Samuelson DA, Sherwood MB, Engel HM, et al. Primary open angle glaucomas in the rhesus monkey. *British Journal of Ophthalmology*. 1993; 77(5).
65. Gelatt K, Peiffer R, Gwin R, Gum G, Williams L. Clinical manifestations of inherited glaucoma in the beagle. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1977 Diciembre; 16(12).
66. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. I. Production of elevated intraocular pressure by anterior chamber injection of autologous ghost red blood cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(2).
67. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(2).
68. Berson F, Patterson M. Obstruction of aqueous outflow by sodium hyaluronate in enucleated human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1983 Mayo; 95(5).
69. Manni G, Lambiase A, Centofanti M, Mattei E, De Gregorio A, Aloe L, et al. Histopathological evaluation of retinal damage during intraocular hypertension in rabbit: involvement of ganglion cells and nerve fiber layer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996 Agosto; 234(1).
70. Törnngren L, Lundgren B, Madsen K. Intraocular pressure development in the rabbit eye after aqueous exchange with ophthalmic viscosurgical devices. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Agosto; 26(8).
71. Urcola J, Hernández M, Vecino E. Three experimental glaucoma models in rats: comparison of the effects of intraocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Experimental Eye Research*. 2006 Agosto; 83(2).
72. Sappington R, Carlson B, Crish S, Calkins D. The microbead occlusion model: a paradigm for induced ocular hypertension in rats and mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Enero; 51(1).
73. Ruiz-Ederra J, García M, Martín F, Urcola H, Hernández M, Araiz J, et al. Comparison of three methods of inducing chronic elevation of intraocular pressure in the pig (experimental glaucoma). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005 Octubre; 80(10).
74. Weber AJ, Zelenak D. Experimental glaucoma in the primate induced by latex microspheres. *Neuroscience Methods*. 2001; 111(1).

75. Candia OA, Gerometta R, Millar JC, Podos SM. Suppression of corticosteroid-induced ocular hypertension in sheep by anecortave. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(3).
76. Tektas OY, Hammer CM, Danias J. Morphologic changes in the outflow pathways of bovine eyes treated with corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(8).
77. Ticho U, Lahav M, Berkowitz S, Yoffe P. Ocular changes in rabbits with corticosteroid-induced ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1979 Septiembre; 63(9).
78. Gaasterland D, Kupfer C. Experimental glaucoma in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1974; 13(6).
79. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28(6).
80. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991; 34(2).
81. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34(2).
82. Quigley HA, Hohman RM. Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983; 24(9).
83. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KRG, Valenta D, Baumrind LA, Pease ME. Translimbal laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(2).
84. Shareef SR, García-Valenzuela E, Salierno A, Walsh J, Sharma SC. Chronic ocular hypertension following episcleral venous occlusion in rats. *Experimental Eye Research*. 1995; 61(3).
85. Ruiz-Ederra J, García M, Hernández M, Urcola H, Hernández-Barbáchano E, Araiz J, et al. The pig eye as a novel model of glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2005 Noviembre; 81(5).
86. Morrison J, Moore C, Deppmeier L, Gold B, Meshul C, Johnson E. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res*. 1997 Enero; 64(1).
87. Anderson MG, Smith RS, Hawes NL. Mutations in genes encoding melanosomal proteins cause pigmentary glaucoma in DBA/2J mice. *Nature Genetics*. 2002; 30(1).
88. Libby RT, Anderson MG, Pang IH. Inherited glaucoma in DBA/2J mice: pertinent disease features for studying the neurodegeneration. *Visual Neuroscience*. 2005; 22(5).
89. Senatorov V, Malyukova I, Fariss R, et al. Expression of mutated mouse myocilin induces open-angle glaucoma in transgenic mice. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26(46).

90. Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol and Vis Sci.* 2003; 44(4).
91. Li Y, Schlamp C, Nickells R. Experimental induction of retinal ganglion cell death in adult mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Abril; 40(5).
92. Pang IH, Clark AF. Rodent Models for Glaucoma Retinopathy and Optic Neuropathy. *Journal of Glaucoma.* 2007 Agosto; 16(5).
93. Joachim SC, Grus FH, Kraft D, White-Farrar K, Barnes G, Barbeck M, et al. Complex Antibody Profile Changes in an Experimental Autoimmune Glaucoma Animal Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Octubre; 50(10).
94. Yue YK, Mo B, Zhao J, Yu YJ, Liu J, Yue CL, et al. Neuroprotective effect of curcumin against oxidative damage in BV-2 microglia and high intraocular pressure animal model. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014 Octubre; 30(8).
95. Yang P, Agapova O, Parker A, Shannon W, Pecan P, Duncan J, et al. DNA microarray analysis of gene expression in human optic nerve head astrocytes in response to hydrostatic pressure. *Physiol Genomics.* 2004 Abril; 17(2).
96. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997 Agosto; 115(8).
97. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Abril; 36(5).
98. Porth C. *Essentials of Pathophysiology. Concepts of altered health states.* 3rd ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
99. Tombran J, Barnstable C, Shields M. *Mechanisms of the Glaucomas. Disease Processes and Therapeutic Modalities:* Humana Press; 2008.
100. Nickells R. Ganglion cell death in glaucoma: from mice to men. *Veterinary Ophthalmology.* 2007 Noviembre-Diciembre; 10(1).
101. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999 Enero; 18(1).
102. Oliveira AP, Kasahara N. Correlation between ocular perfusion pressure fluctuation and glaucoma severity. *Int Ophthalmol.* 2015 Abril; 35(2).
103. Yanagi M, Kawasaki R, Wang J, Wong T, J. C, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2011 Abril; 39(3).
104. Leske C. Ocular Perfusion Pressure and Glaucoma: Clinical Trial and Epidemiologic Findings. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2009; 20(2): p. 73-78.

105. Topouzis F, Wilson M, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, et al. Association of Open-angle Glaucoma With Perfusion Pressure Status in the Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2013 Mayo; 155(5): p. 843-851.
106. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994 Julio-Agosto; 39(1).
107. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005 Enero; 24(1).
108. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012 Marzo; 31(2).
109. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology*. 2010 Febrero; 117(2).
110. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Diciembre; 49(12).
111. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2008 Mayo; 115(5).
112. Fleischman D, Allingham RR. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma and other ophthalmic diseases: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2013 Abril; 27(2).
113. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1977 Mayo; 16(5).
114. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Marzo; 41(3).
115. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Octubre; 41(11).
116. Balaratnasingam C, Morgan WH, Bass L, Matich G, Cringle SJ, Yu DY. Axonal transport and cytoskeletal changes in the laminar regions after elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Agosto; 48(8).
117. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 1990 Noviembre; 11(11).
118. Silprandi R, Canella R, Carmignoto G, Schiavo N, Zanellato A, Zanoni R, et al. N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina. *Vis Neurosci*. 1992 Junio; 8(6).

119. Shelton MK, McCarthy KD. Mature hippocampal astrocytes exhibit functional metabotropic and ionotropic glutamate receptors in situ. *Glia*. 1999 Marzo; 26(1).
120. Pow DV, Barnett NL. Developmental expression of excitatory amino acid transporter 5: a photoreceptor and bipolar cell glutamate transporter in rat retina. *Neurosci Lett*. 2000 Febrero; 280(1).
121. Rauen T, Taylor WR, Kuhlbrodt K, Wiessner M. High-affinity glutamate transporters in the rat retina: a major role of the glial glutamate transporter GLAST-1 in transmitter clearance. *Cell Tissue Res*. 1998 Enero; 291(1).
122. Izumi Y, Shimamoto K, Benz AM, Hammerman SB, Olney JW, Zorumski CF. Glutamate transporters and retinal excitotoxicity. *Glia*. 2002 Julio; 39(1).
123. Pow DV. Amino acids and their transporters in the retina. *Neurochem Int*. 2001 Mayo; 38(6).
124. Rauen T. Diversity of glutamate transporter expression and function in the mammalian retina. *Amino Acids*. 2000 Agosto; 19(1).
125. Rauen T, Rothstein JD, Wassle H. Differential expression of three glutamate transporter subtypes in the rat retina. *Cell & Tissue Research*. 1996 Noviembre; 286(3).
126. Rauen T, Wiessner M. Fine tuning of glutamate uptake and degradation in glial cells: common transcriptional regulation of GLAST1 and GS. *Neurochem Int*. 2000 Agosto-Septiembre; 37(2-3).
127. Vorwerk CK, Gorla MS, Dreyer EB. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 1999 Junio; 43(1).
128. Chrysostomou V, Rezaia F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Febrero; 13(1).
129. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012 Mayo; 70(5).
130. Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Gallego-Pinazo R. Evaluation of presumptive biomarkers of oxidative stress, immune response and apoptosis in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013 Febrero; 13(1).
131. Saccà SC, Izotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2007 Mayo; 84(3).
132. Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res*. 2011 Agosto; 93(2).
133. Kumar DM, Agarwal N. Oxidative stress in glaucoma: a burden of evidence. *J Glaucoma*. 2007 Mayo; 16(3).

134. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Septiembre; 25(5).
135. Schwartz M, Kipnis J. Protective autoimmunity: regulation and prospects for vaccination after brain and spinal cord injuries. *Trends Mol Med.* 2001 Junio; 7(6).
136. Kipnis J, Mizrahi T, Hauben E, Shaked I, Shevach E, Schwartz M. Neuroprotective autoimmunity: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells suppress the ability to withstand injury to the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Noviembre; 99(24).
137. Schwartz M, Kipnis J. Autoimmunity on alert: naturally occurring regulatory CD4(+)/CD25(+) T cells as part of the evolutionary compromise between a 'need' and a 'risk'. *Trends Immunol.* 2002 Noviembre; 23(11).
138. Huang W, Fileta JB, Filippopoulos T, Ray A, Dobberfuhr A, Grosskreutz CL. Hsp27 phosphorylation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Septiembre; 48(9).
139. Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 1998 Julio; 83(2).
140. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev.* 1992 Octubre; 72(4).
141. Head MW, Goldman JE. Small heat shock proteins, the cytoskeleton, and inclusion body formation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000 Agosto; 26(4).
142. Tezel G, Wax M. Glaucoma. In Niederkorn JY. *Immune Response and the Eye.*: Karger; 2007. p. 221-227.
143. Tezel G, Yang J, Wax MB. Heat shock proteins, immunity and glaucoma. *Brain Res Bull.* 2004 Febrero; 62(6).
144. Carson MJ. Microglia as liaisons between the immune and central nervous systems: functional implications for multiple sclerosis. *Glia.* 2002 Noviembre; 40(2).
145. Epstein FH. Endothelins. *The New England Journal of Medicine.* 1995 Agosto.
146. Haynes WG, Hand MF, Johnstone HA, PPL, Webb DJ. Direct and sympathetically mediated vasoconstriction in essential hypertension. Enhanced responses to endothelin-1. *J Clin Invest.* 1994 Octubre; 94(4).
147. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988 Marzo; 332(6163).
148. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature.* 1990 Diciembre; 348(6303).

149. MacCumber MW, D'Anna SA. Endothelin receptor-binding subtypes in the human retina and choroid. *Arch Ophthalmol.* 1994 Septiembre; 112(9).
150. MacCumber MW, Ross CA, Glaser BM, Snyder SH. Endothelin: visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Septiembre; 86(18).
151. Bausher LP. Endothelins inhibit cyclic AMP production in rabbit and human ciliary processes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1995; 11(2).
152. Ripodas A, de Juan JA, Roldán-Pallarés M, Bernal R, Moya J, Chao M, et al. Localisation of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye. Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes. *Brain Res.* 2001 Septiembre; 912(2).
153. Rao VR, Krishnamoorthy RR, Yorio T. Endothelin-1, endothelin A and B receptor expression and their pharmacological properties in GFAP negative human lamina cribrosa cells. *Exp Eye Res.* 2007 Junio; 84(6).
154. Chauhan BC. Endothelin and its potential role in glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2008 Junio; 43(3).
155. Stumpff F, Wiederholt M. Regulation of trabecular meshwork contractility. *Ophthalmologica.* 2000 Enero-Febrero; 214(1).
156. Kaartinen M, Penttilä A, Kovanen PT. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation.* 1996 Diciembre; 94(11).
157. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002 Mayo; 296(5573).
158. Kamata H, Honda S, Maeda S, Chang L, Hirata H, Karin M. Reactive oxygen species promote TNFalpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell.* 2005 Marzo; 120(5).
159. Yan X, Tezel G, Wax MB, Edward DP. Matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha in glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 2000 Mayo; 118(5).
160. Wang CY, Mayo MW, Korneluk RG, Goeddel DV, Baldwin ASJ. NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation. *Science.* 1998 Septiembre; 281(5383).
161. Tezel G, Wax MB. Increased Production of Tumor Necrosis Factor- α by Glial Cells Exposed to Simulated Ischemia or Elevated Hydrostatic Pressure Induces Apoptosis in Cocultured Retinal Ganglion Cells. *The Journal of Neuroscience.* 2000 Diciembre; 20(23).
162. Tezel G, Li L, Patil RV, Wax MB. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001 Julio; 42(8).

163. Yuan L, Neufeld AH. Tumor necrosis factor-alpha: a potentially neurodestructive cytokine produced by glia in the human glaucomatous optic nerve head. *Glia*. 2000 Octubre; 32(1).
164. Tezel G. TNF-alpha signaling in glaucomatous neurodegeneration. 2008. *Prog Brain Res* 2008; 173.
165. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. *Neuroscience*. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates, Inc; 2004.
166. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2014 Noviembre; 43.
167. Conn PM. *Neuroscience in Medicine*. 1st ed. Totowa: Humana Press; 2008.
168. Squire L, Berg D, Bloom F, Du Lac S, Ghosh A, Spitzer N. *Fundamental Neuroscience* London: Academic Press Elsevier; 2008.
169. Young PA, Young PH, Tolbert DL. *Clinical Neuroscience*. 2nd ed. Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
170. Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. *Brain Research Reviews*. 2005 Septiembre; 48(3).
171. Snell RS. *Neuroanatomía Clínica*. 1st ed. Buenos Aires: Panamericana; 2003.
172. M.O. K, T.A. R. Regenerative medicine for retinal diseases: activating endogenous repair mechanisms. *Trends in molecular medicine*. 2010 Abril; 16(4).
173. Bringmann Andreas WP. Müller Glial Cells in Retinal Disease. S. Karger AG, Basel. 2011 September .
174. Tremblay M SA. *Microglia in Health and Disease* Nueva York: Springer ; 2014.
175. Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999 Agosto; 117(8).
176. Diaz C, Provis J, Penfold P, Billson F. Development of microglial topography in human retina. *The Journal Of Comparative Neurology*. 1995 Diciembre; 363(1).
177. Ohsawa K, Imai Y, Kanazawa H, Sasaki Y, Kohsaka S. Involvement of Iba1 in membrane ruffling and phagocytosis of macrophages/microglia. *Journal of Cell Science*. 2000 Septiembre; 113(Pt 17).
178. Kanazawa H, Ohsawa K, Sasaki Y, Kohsaka S, Imai Y. Macrophage/Microglia-specific Protein Iba1 Enhances Membrane Ruffling and Rac Activation via Phospholipase C-gamma-dependent Pathway. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 2002 Mayo; 277(22).

179. Lynch N, Willis C, Nolan C, Roscher S, Fowler M, Weihe E, et al. Microglial activation and increased synthesis of complement component C1q precedes blood-brain barrier dysfunction in rats. *Mol Immunol.* 2004 Enero; 40(10).
180. Vanguri P. Interferon-gamma-inducible genes in primary glial cells of the central nervous system: comparisons of astrocytes with microglia and Lewis with brown Norway rats. *J Neuroimmunol.* 1995 Enero; 56(1).
181. Lehrmann E, Christensen T, Zimmer J, Diemer N, Finsen B. Microglial and macrophage reactions mark progressive changes and define the penumbra in the rat neocortex and striatum after transient middle cerebral artery occlusion. *J Comp Neurol.* 1997 Septiembre; 386(3).
182. Lam T, Kwong J, Tso M. Early glial responses after acute elevated intraocular pressure in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Febrero; 44(2).
183. Kingham P, Cuzner M, Pocock J. Apoptotic pathways mobilized in microglia and neurones as a consequence of chromogranin A-induced microglial activation. *J Neurochem.* 1999 Agosto; 73(2).
184. Cho KJ, Kim JH, Park HY, Park CK. Glial cell response and iNOS expression in the optic nerve head and retina of the rat following acute high IOP ischemia-reperfusion. *Brain Res.* 2011 Julio; 1403.
185. Ju KR, Kim HS, Kim JH, Lee NY, Park CK. Retinal glial cell responses and Fas/FasL activation in rats with chronic ocular hypertension. *Brain Research.* 2006 1122; Noviembre.
186. Mackenzie PJ, Coffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol.* 2008 Junio; 43(3).
187. Ransom B, Behar T, Nedergaad M. New roles for astrocytes (stars at last). *Trends Neurosci.* 2003 Octubre; 26(10).
188. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2000 Mayo; 19(3).
189. Magistretti PJ. Neuron–glia metabolic coupling and plasticity. *The Experimental Journal of Biology.* 2006 Marzo; 96(4).
190. Jousen AM, Gardner TW, Kirchhof B, Ryan SJ. *Retinal Vascular Disease.* 1st ed. Berlin: Springer; 2007.
191. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* 3rd ed. USA: Mosby Elsevier; 2009.
192. Triviño A, Ramírez JM, J.J. S, Ramírez AI, García-Sánchez J. Immunohistochemical Study of Human Optic Nerve Head Astroglia. *Vision Research.* 1996 Julio; 36(14).
193. Salazar J, A. R, Ramírez J, Andrés M, De Hoz R, Triviño A. Papel funcional de los astrocitos del nervio óptico en la fasciculación axonal. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* 1998 Febrero; 73(2): p. -.

194. Ramírez J.M. SJJ. Implicación de la astrogliía en el daño glaucomatoso. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2008; 83(6).
195. Triviño A, Ramirez JM, Ramirez AI, Salazar JJ, García-Sánchez J. Comparative study of astrocytes in human and rabbit retinae. Vision Research. 1997 Julio; 37(13).
196. Wang L. CGA,GG,DJ,FB. Immunohistologic evidence for retinal glial cell changes in human glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2002; 43(4): p. 1088-1094.
197. Johnson E.C. MJC. Friend or foe? Resolving the impact of glial responses in glaucoma. Journal of Glaucoma. 2009; 18(5): p. 341-353.
198. Ramírez J, Triviño A, Ramírez AI, Salazar JJ, J. GS. Structural specializations of human retinal glial cells. Vision Research. 1996 Julio; 36(14).
199. Eng L, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). Neurochem Res. 2000 Octubre; 25(9-10).
200. Himeda T, Watanabe Y, Tounai H, Hayakawa N, Kato H, Araki T. Time dependent alterations of co-localization of S100beta and GFAP in the MPTP-treated mice. J Neural Transm. 2006 Diciembre; 113(12).
201. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. Prog Retin Eye Res. 2006 Julio; 25(4).
202. Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007 Mayo; 104(20).
203. Remington LA. Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System. 3rd ed.: Elsevier Health Sciences; 2012.
204. Reichenbach A, Bringmann A. Müller Cells in the healthy and diseased retina: Springer Science & Business Media; 2010.
205. Sarthy V RH. The Retinal Müller Cell: Structure and Function New York: Springer; 2001.
206. Bignami A, Dahl D. The radial glia of Müller in the rat retina and their response to injury. An immunofluorescence study with antibodies to the glial fibrillary acidic (GFA) protein. Exp Eye Res. 1979 Enero; 28(1).
207. DiLoreto DAJ, Martzen MR, del Cerro C, Coleman PD, del Cerro M. Müller cell changes precede photoreceptor cell degeneration in the age-related retinal degeneration of the Fischer 344 rat. Brain Res. 1995 Noviembre; 698(1-2).
208. Wang X, Tay SS, Ng YK. An immunohistochemical study of neuronal and glial cell reactions in retinae of rats with experimental glaucoma. Exp Brain Res. 2000 Junio; 132(4).

209. Xue LP, Lu J, Cao Q, Hu S, Ding P, Ling EA. Muller glial cells express nestin coupled with glial fibrillary acidic protein in experimentally induced glaucoma in the rat retina. *Neuroscience*. 2006 Mayo; 139(2).
210. Hernandez M, Rodriguez FD, Sharma SC, Vecino E. Immunohistochemical changes in rat retinas at various time periods of elevated intraocular pressure. *Molecular Vision*. 2009 Diciembre; 15.
211. Hatten ME. Riding the glial monorail: a common mechanism for glial-guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain. *Trends Neurosci*. 1990 Mayo; 13(5).
212. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell*. 1990 Febrero; 60(4).
213. Kawaguchi A, Miyata T, Sawamoto K, Takashita N, Murayama A, Akamatsu W, et al. Nestin-EGFP transgenic mice: visualization of the self-renewal and multipotency of CNS stem cells. *Mol Cell Neurosci*. 2001 Febrero; 17(2).
214. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. *Handbook of Clinical Neurology: Neuroophthalmology* Amsterdam: Elsevier; 2011.
215. Hernandez MR, Igoe F, Neufeld AH. Cell culture of the human lamina cribrosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Enero; 29(1).
216. Ritch R, Shields MB, Krupin T. *The glaucomas*: Mosby; 1996.
217. Fletcher EL, Downie LE, Ly A, Ward MM, Batcha AH, Puthussery T, et al. A review of the role of glial cells in understanding retinal disease. *Clin Exp Optom*. 2008 Enero; 91(1).
218. Fletcher E, Downie L, Hatzopoulos K, Vessey K, Ward M, Chow C, et al. The significance of neuronal and glial cell changes in the rat retina during oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2010 Febrero; 120(1).
219. Dyer M, Cepko C. Control of Müller glial cell proliferation and activation following retinal injury. *Nat Neurosci*. 2000 Septiembre; 3(9).
220. Langmanm T. Microglia activation in retinal degeneration. *J Leukoc Biol*. 2007 Junio; 81(6).
221. L. PP. Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2013 Enero; 13(1).
222. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0. Higgins, J.; Green, S. ed. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2011.
223. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010 Octubre; 135(1).

224. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [Online]. [cited 2015 01 10]. Available from: http://disei.who.int/iBistro_helps/Spanish/tip7102.html.
225. Röhrig B, du Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Abril; 106(15).
226. Mignini L, Khan K. Methodological quality of systematic reviews of animal studies: a survey of reviews of basic research. *BMC Med Res Methodol*. 2006 Marzo; 6(10).
227. Lau J, Dang M, Hockmann K, Ball A. Effects of acute delivery of endothelin-1 on retinal ganglion cell loss in the rat. *Experimental Eye Research*. 2006 Julio; 82(1).
228. Inman DM, Horner PJ. Reactive Nonproliferative Gliosis Predominates in a Chronic Mouse Model of Glaucoma. *Glia*. 2007 Julio; 55(9).
229. Balaratnasingam C, Morgan WH, Bass L, Ye L, McKnight C, Cringle SJ, et al. Elevated pressure induced astrocyte damage in the optic nerve. *Brain Research*. 2008 Septiembre; 1244.
230. Ramirez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Gallego BI, Salinas-Navarro M, et al. Quantification of the Effect of Different Levels of IOP in the Astroglia of the Rat Retina Ipsilateral and Contralateral to Experimental Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010 Noviembre; 51(11).
231. Son JL, Soto I, Oglesby E, Lopez-Roca T, Pease ME, Quigley HA, et al. Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia*. 2010 Mayo; 58(7).
232. Lorber B, Guidi A, Fawcett JW, Martin KR. Activated retinal glia mediated axon regeneration in experimental glaucoma. *Neurobiol Dis*. 2012 Enero; 45(1).
233. Lye-Barthel M, Sun D, Jakobs TC. Morphology of Astrocytes in a Glaucomatous Optic Nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Febrero; 54(2).
234. Sun D, Qu J, Jakobs TC. Reversible Reactivity by Optic Nerve Astrocytes. *Glia*. 2013 Agosto; 61(8).
235. Zhou L, Wang H, Luo J, Xiong K, Zeng L, Chen D, et al. Regulatory effects of inhibiting the activation of glial cells on retinal synaptic plasticity. *Neural Regen Res*. 2014 Febrero; 9(4).
236. Kanamori A, Nakamura M, Nakanishi Y, Yamada Y, Akira N. Long-term glial reactivity in rat retinas ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2005 Julio; 81.
237. Calandrella N, Scarsella G, Pescosolido N, Risuleo G. Degenerative and apoptotic events at retinal and optic nerve level after experimental induction of ocular hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2007 Julio; 301(1-2).
238. Xue L, Ding P, Xiao L, Hu M, Hu Z. Nestin, a new marker, expressed in Müller cells following retinal injury. *Can J Neurol Sci*. 2010 Septiembre; 37(5).

239. Ebnetter A, Casson RJ, Wood JPM, Chidlow G. Microglial Activation in the Visual Pathway in Experimental Glaucoma: Spatiotemporal Characterization and Correlation with Axonal Injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Diciembre; 51(12).
240. Xue L, Ding P, Xiao L, Hu M, Hu Z. Nestin is induced by hypoxia and is attenuated by hyperoxia in Müller glial cells in the adult rat retina. *Int J Exp Pathol*. 2011 Diciembre; 92(6).
241. Shimazawa M, Miwa A, Ito Y, Tsurama K, Aihara M, Hara H. Involvement of endoplasmic reticulum stress in optic nerve degeneration following N-methyl-D-aspartate-induced retinal damage in mice. *J Neurosci Res*. 2012 Octubre; 90(10).
242. Gallego BI, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Ramírez AI, Salinas-Navarro M, et al. IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. *J Neuroinflammation*. 2012 Mayo; 9(92).
243. Tehrani S, Johnson EC, Cepurna WO, Morrison JC. Astrocyte Processes Label for Filamentous Actin and Reorient Early Within the Optic Nerve Head in a Rat Glaucoma Model. *IOVS*. 2014 Octubre; 55(10).
244. Casola C, Schiwiek JE, Reinehr S, Kuehn S, Grus FH, Kramer M, et al. S100 alone has the same destructive effect on retinal ganglion cells as in combination with HSP 27 in an autoimmune glaucoma model. *J Mol Neurosci*. 2015 Mayo; 56(1).
245. Tezel G, Yang X, Luo C, Peng Y, Sun SL, Sun D. Mechanisms of immune system activation in glaucoma: oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Febrero; 48(2).
246. Kalesnykas G, Niittykoski M, Rantala J, Miettinen R, Salminen A, Kaarniranta K, et al. The expression of heat shock protein 27 in retinal ganglion and glial cells in a rat glaucoma model. *Neuroscience*. 2007 Diciembre; 150(3).
247. Luo C, Yang X, Kain AD, Powell DW, Kuehn MH, Tezel G. Glaucomatous tissue stress and the regulation of immune response through glial Toll-like receptor signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Noviembre; 51(11).
248. Joachim SC, Gramlich OW, Laspas P, Schmid H, Beck S, von Pein HD, et al. Retinal Ganglion Cell Loss is Accompanied by Antibody Depositions and Increased Levels of Microglia after Immunization with Retinal Antigens. *PLoS One*. 2012 Julio; 7(7).
249. Joachim SC, Mondon C, Gramlich OW, Grus FH, Burkhard Dick H. Apoptotic Retinal Ganglion Cell Death in an Autoimmune Glaucoma Model Is Accompanied by Antibody Depositions. *J Mol Neurosci*. 2014 Octubre; 56.
250. Wang K, Peng P, Bin L. Fractalkine receptor regulates microglial neurotoxicity in an experimental mouse glaucoma model. *Glia*. 2014 Julio; 62(12).

251. Sappington RM, Chan M, Calkins DJ. Interleukin-6 protects retinal ganglion cells from pressure-induced death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Julio; 47(7).
252. Chidlow G, Wood JP, Ebnetter A, Casson RJ. Interleukin-6 is an efficacious marker of axonal transport disruption during experimental glaucoma and stimulates neuritogenesis in cultured retinal ganglion cells. *Neurobiol Dis*. 2012 Diciembre; 48(3).
253. Echeverria FD, Walker CC, Abella SK, Won M, Sappington RM. Stressor-dependent Alterations in Glycoprotein 130: Implications for Glial Cell Reactivity, Cytokine Signaling and Ganglion Cell Health in Glaucoma. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Junio; 4(3).
254. Tezel G, Yang X. Comparative gene array analysis of TNF-alpha-induced MAPK and NF-kappaB signaling pathways between retinal ganglion cells and glial cells. *Exp Eye Res*. 2005 Agosto; 81(2).
255. Nakazawa T, Nakazawa C, Matsubara A, Hisatomi T, She H, Michaud N, et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates oligodendrocyte death and delayed retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*. 2006 Diciembre; 26(49).
256. Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H. Tumor Necrosis Factor-alpha Concentrations in the Aqueous Humor of Patients with Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Febrero; 51(2).
257. Dvorianchikova G, Ivanov D. Tumor necrosis factor-alpha mediates activation of NF-kB and JNK signaling cascades in retinal ganglion cells and astrocytes in opposite ways. *European Journal of Neuroscience*. 2014 Agosto; 40(8).
258. Prasanna G, Hulet C, Desai D, Krishnamoorthy RR, Narayan S, Brun AM, et al. Effect of elevated intraocular pressure on endothelin-1 in a rat model of glaucoma. *Pharmacol Res*. 2005 Enero; 51(1).
259. Wang L, Fortune B, Cull G, Dong J, Cioffi GA. Endothelin B receptor in human glaucoma and experimentally induced optic nerve damage. *Arch Ophthalmol*. 2006 Mayo; 124(5).
260. Wang X, LeVatte TL, Archibald ML, Chauhan BC. Increase in endothelin B receptor expression in optic nerve astrocytes in endothelin-1 induced chronic experimental optic neuropathy. *Exp Eye Res*. 2009 Marzo; 88(3).
261. Murphy JA, Archibald ML, Chauhan BC. The Role of Endothelin-1 and its receptors in optic nerve head astrocyte proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2010 Septiembre; 94(9).
262. Murphy JA, Archibald ML, Baldrige WH, Chauhan BC. Endothelin-1-Induced Proliferation Is Reduced and Ca²⁺ Signaling Is Enhanced in Endothelin B-Deficient Optic Nerve Head Astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Septiembre; 52.
263. Moreno MC, Sande P, Marcos HA, de Zavalía N, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE. Effect of glaucoma on the retinal glutamate/glutamine cycle activity. *FASEB J*. 2005 Julio; 19(9).

264. Fernandez DC, Chianelli MS, Rosenstein RE. Involvement of glutamate in retinal protection against ischemia/reperfusion damage induced by post-conditioning. *J Neurochem.* 2009 Octubre; 111(2).
265. Park CK, Cha J, Park SC, Lee PY, Kim JH, Kim HS, et al. Differential expression of two glutamate transporters, GLAST and GLT-1, in an experimental rat model of glaucoma. *Exp Brain Res.* 2009 Agosto; 197(2).
266. Ishikawa M, Yoshitomi T, Zorumski CF, Izumi Y. Effects of Acutely Elevated Hydrostatic Pressure in a Rat Ex Vivo Retinal Preparation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Diciembre; 51(12).
267. Yu J, Zhong Y, Cheng Y, Shen X, Wang J, Wei Y. Effect of high hydrostatic pressure on the expression of glutamine synthetase in rat retinal Müller cells cultured in vitro. *Exp Ther Med.* 2011 Mayo; 2(3).
268. Dai M, Xia XB, Xiong SQ. BDNF regulates GLAST and glutamine synthetase in mouse retinal Müller cells. *J Cell Physiol.* 2012 Febrero; 227(2).
269. Furuya T, Pan Z, Kashiwagi K. Role of retinal glial cell glutamate transporters in retinal ganglion cell survival following stimulation of NMDA receptor. *Curr Eye Res.* 2012 Marzo; 37(3).
270. Russo R, Cavaliere F, Varano GP, Milanese M, Adornetto A, Nucci C, et al. Impairment of neuronal glutamate uptake and modulation of the glutamate transporter GLT-1 induced by retinal ischemia. *PLoS One.* 2013 Agosto; 8(8).
271. Ju WK, Kim KY, Noh YH, Hoshijima M, Lukas TJ, Ellisman MH, et al. Increased mitochondrial fission and volume density by blocking glutamate excitotoxicity protect glaucomatous optic nerve head astrocytes. *Glia.* 2015 Mayo; 63(5).
272. Feilchenfeld Z, Yücel YH, Gupta N. Oxidative injury to blood vessels and glia of the pre-laminar optic nerve head in human glaucoma. *Exp Eye Res.* 2008 Noviembre; 87(5).
273. Chen C, Xu Y, Zhang J, Zhu J, Zhang J, Hu N, et al. Altered expression of nNOS/N1DD in the retina of a glaucoma model of DBA/2J mice and the intervention by nNOS inhibition. *J Mol Neurosci.* 2013 Septiembre; 51(1).
274. Nahirnyj A, Livne-Bar I, Guo X, Sivak JM. ROS Detoxification and Proinflammatory Cytokines Are Linked by p38 MAPK Signaling in a Model of Mature Astrocyte Activation. *PLoS ONE.* 2013 Diciembre; 8(12).
275. Noh YH, Kim KY, Shim MS, Choi SH, Choi S, Ellisman MH, et al. Inhibition of oxidative stress by coenzyme Q10 increases mitochondrial mass and improves bioenergetic function in optic nerve head astrocytes. *Cell Death Dis.* 2013 Octubre; 4(10).
276. Guo X, Dason ES, Zanon-Moreno V, Jiang Q, Nahirnyj A, Chan D, et al. PGC-1 α signaling coordinates susceptibility to metabolic and oxidative injury in the inner retina. *Am J Pathol.* 2014 Abril; 184(4).

277. Malone P, Miao H, Parker A, Juarez S, Hernandez MR. Pressure induces loss of gap junction communication and redistribution of connexin 43 in astrocytes. *Glia*. 2007 Agosto; 55(10).
278. Kerr NM, Johnson CS, Green CR, Danesh-Meyer HV. Gap junction protein connexin43 (GJA1) in the human glaucomatous optic nerve head and retina. *J Clin Neurosci*. 2011 Enero; 18(1).
279. Dibas A, Yang MH, He S, Bobich J, Yorio T. Changes in ocular aquaporin-4 (AQP4) expression following retinal injury. *Mol Vis*. 2008 Septiembre; 14.
280. Bolz S, Schuettauf F, Fries JE, Thaler S, Reichenbach A, Pannicke T. K(+) currents fail to change in reactive retinal glial cells in a mouse model of glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Septiembre; 246(9).
281. Naka M, Kanamori A, Negi A, Nakamura M. Reduced expression of aquaporin-9 in rat optic nerve head and retina following elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Septiembre; 51(9).
282. Mizokami J, Kanamori A, Negi A, Nakamura M. A preliminary study of reduced expression of aquaporin-9 in the optic nerve of primate and human eyes with glaucoma. *Curr Eye Res*. 2011 Noviembre; 36(11).
283. Ji M, Miao Y, Dong LD, Chen J, Mo XF, Jian SX, et al. Group I mGluR-mediated inhibition of Kir channels contributes to retinal Müller cell gliosis in a rat chronic ocular hypertension model. *J Neurosci*. 2012 Septiembre; 32(37).
284. Yang MH, Dibas A, Tyan YC. Changes in retinal aquaporin-9 (AQP9) expression in glaucoma. *Biosci Rep*. 2013 Abril; 33(2).
285. Gao F, Li F, Miao Y, Dong LD, Zhang SH, Wu J, et al. Group I metabotropic glutamate receptor agonist DHPG modulates Kir4.1 protein and mRNA in cultured rat retinal Müller cells. *Neurosci Lett*. 2015 Febrero; 588.
286. Xu F, Wei Y, Lu Q, Zhang F, Gao E, Wang N. Immunohistochemical localization of sortilin and p75(NTR) in normal and ischemic rat retina. *Neurosci Lett*. 2009 Abril; 454(1).
287. Bai Y, Shi Z, Zhuo Y, Liu J, Malakhov A, Ko E, et al. In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in glia causes increased TNF-alpha production, leading to retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Diciembre; 51(12).
288. Bai Y, Dergham P, Nedev H, Xu J, Galan A, Rivera JC, et al. Chronic and acute models of retinal neurodegeneration TrkA activity are neuroprotective whereas p75NTR activity is neurotoxic through a paracrine mechanism. *J Biol Chem*. 2010 Diciembre; 285(50).
289. Unterlauff JD, Eichler W, Kuhne K, Yang XM, Yafai Y, Wiedemann P, et al. Pigment epithelium-derived factor released by Müller glial cells exerts neuroprotective effects on retinal ganglion cells. *Neurochem Res*. 2012 Julio; 37(7).

290. Unterlauff JD, Claudepierre T, Schmidt M, Müller K, Yafai Y, Wiedemann P, et al. Enhanced survival of retinal ganglion cells is mediated by Müller glial cell-derived PEDF. *Exp Eye Res.* 2014 Octubre; 127.
291. Hashimoto K, Parker A, Malone P, Gabelt BT, Rasmussen C, Kaufman PS, et al. Long-term activation of c-Fos and c-Jun in optic nerve head astrocytes in experimental ocular hypertension in monkeys and after exposure to elevated pressure in vitro. *Brain Res.* 2005 Agosto; 1054(2).
292. Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Doser TA, Morrison JC. Global changes in optic nerve head gene expression after exposure to elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Julio; 48(7).
293. Fan W, Li X, Wang W, Mo JS, Kaplan H, Cooper NGF. Early Involvement of Immune/Inflammatory Response Genes in Retinal Degeneration in DBA/2J Mice. *Ophthalmol Eye Dis.* 2010 Marzo; 2.
294. Johnson EC, Doser TA, Cepurna WO, Dyck JA, Jia L, Guo Y, et al. Cell proliferation and interleukin-6-type cytokine signaling are implicated by gene expression responses in early optic nerve head injury in rat glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Enero; 52(1).
295. Xue W, Du P, Lin S, Dudley VJ, Hernandez MR, Sarthy VP. Gene expression changes in retinal Müller (glial) cells exposed to elevated pressure. *Curr Eye Res.* 2011 Agosto; 36(8).
296. Qu J, Jakobs TC. The Time Course of Gene Expression during Reactive Gliosis in the Optic Nerve. *PLOS One.* 2013 Junio; 8(6).
297. Tezel G, Luo C, Yang X. Accelerated aging in glaucoma: immunohistochemical assessment of advanced glycation end products in the human retina and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Marzo; 48(3).
298. Ergorul C, Ray A, Huang W, Dang DY, Ben Y, Cantuti-Castelvetri I, et al. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and some HIF-1 target genes are elevated in experimental glaucoma. *J Mol Neurosci.* 2010 Octubre; 42(2).
299. Tezel G, Yang X, Luo C, Cai J, Kain AD, Powell DW, et al. Hemoglobin expression and regulation in glaucoma: insights into retinal ganglion cell oxygenation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Febrero; 51(2).
300. Fu CT, Tran T, Sretavan D. Axonal/glial upregulation of EphB/ephrin-B signaling in mouse experimental ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Febrero; 51(2).
301. van Oterendorp C, Lorber B, Jovanovic Z, Yeo G, Lagrèze WA, Martin KR. The expression of dynein light chain DYNLL1 (LC8-1) is persistently downregulated in glaucomatous rat retinal ganglion cells. *Exp Eye Res.* 2011 Febrero; 92(2).
302. Ito Y, Shimazawa M, Tsuruma K, Mayama C, Ishii K, Onoe H, et al. Induction of amyloid- β (1-42) in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys. *Mol Vis.* 2012 Octubre; 18.

303. Huang J, Zhou L, Wang H, Luo J, Zeng L, Xiong K, et al. Distribution of thrombospondins and their neuronal receptor alpha 2 beta 1 in the rat retina. *Experimental Eye Research*. 2013 Junio; 111.
304. Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev*. 2014 Octubre; 94(4).
305. Johnson EC, Deppmeier LM, Wentzien SK, Hsu I, Morrison JC. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Febrero; 41(2).
306. Tezel G, Wax MB. The immune system and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Abril; 15(2).
307. Joachim SC, Reichelt J, Berneiser S, Pfeiffer N, Grus FH. Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Abril; 246(4).
308. Reichelt J, Joachim SC, Pfeiffer N, Grus FH. Analysis of autoantibodies against human retinal antigens in sera of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Curr Eye Res*. 2008 Marzo; 33(3).
309. Yang J, Yang P, Tezel G, Patil RV, Hernandez MR, Wax MB. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Febrero; 42(2).
310. Holling TM, Schooten E, van Den Elsen PJ. Function and regulation of MHC class II molecules in T-lymphocytes: of mice and men. *Hum Immunol*. 2004 Abril; 65(4).
311. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet*. 1988 Diciembre; 22.
312. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones. *Annu Rev*. 1991 Julio; 60.
313. Parsell DA, Lindquist S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. *Annu Rev Genet*. 1993 Diciembre; 27.
314. Tezel G, Hernandez R, Wax MB. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000 Abril; 118(4).
315. Salvador-Silva M, Ricard CS, Agapova OA, Yang P, Hernandez MR. Expression of small heat shock proteins and intermediate filaments in the human optic nerve head astrocytes exposed to elevated hydrostatic pressure in vitro. *J Neurosci Res*. 2001 Octubre; 66(1).
316. Aquino DA, Capello E, Weisstein J, Sanders V, Lopez C, Tourtellotte WW, et al. Multiple sclerosis: altered expression of 70- and 27-kDa heat shock proteins in lesions and myelin. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997 Junio; 56(6).
317. Young DB. Heat-shock proteins: immunity and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 1992 Agosto; 4(4).

318. Tezel G, Wax MB. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells. *J Neurosci*. 2000 Mayo; 20(10).
319. Becher B, Prat A, Antel JP. Brain-immune connection: immuno-regulatory properties of CNS-resident cells. *Glia*. 2000 Febrero; 29(4).
320. Fuchs C, Forster V, Balse E, Sahel JA, Picaud S, Tessier LH. Retinal-Cell-Conditioned Medium Prevents TNF- α -Induced Apoptosis of Purified Ganglion Cells. *Inves Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Agosto; 46.
321. Tezel G, Yang X. Caspase-independent component of retinal ganglion cell death, in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Noviembre; 45(11).
322. Prasanna G, Dibas A, Tao W, White K, Yorio T. Regulation of endothelin-1 in human non-pigmented ciliary epithelial cells by tumor necrosis factor- α . *Exp Eye Res*. 1998 Enero; 66(1).
323. Narayan S, Prasanna G, Krishnamoorthy RR, Zhang X, Yorio T. Endothelin-1 synthesis and secretion in human retinal pigment epithelial cells (ARPE-19): differential regulation by cholinergics and TNF- α . *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Noviembre; 44(11).
324. Chakrabarti S, Sima AA. Endothelin-1 and endothelin-3-like immunoreactivity in the eyes of diabetic and non-diabetic BB/W rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997 Agosto; 37(2).
325. Wollensak G, Schaefer HE, Ihling C. An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye. *Curr Eye Res*. 1998 Mayo; 17(5).
326. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1992 Marzo; 13(3).
327. Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma Pathophysiology. *J Glaucoma*. 2002 Junio; 11(3).
328. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001 Abril; 41.
329. Davenport AP. International Union of Pharmacology. XXIX. Update on endothelin receptor nomenclature. *Pharmacol Rev*. 2002 Junio; 54(2).
330. Pang IH, Yorio T. Ocular actions of endothelins. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997 Mayo; 215(1).
331. Erickson-Lamy K, Korbmacher C, Schuman JS, Nathanson JA. Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Marzo; 32(3).
332. Prasanna G, Dibas A, Hulet C, Yorio T. Inhibition of Na(+)/K(+)-atpase by endothelin-1 in human nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Marzo; 296(3).

333. Noske W, Hensen J, Wiederholt M. Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997 Septiembre; 235(9).
334. Stokely ME, Brady ST, Yorio T. Effects of endothelin-1 on components of anterograde axonal transport in optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Octubre; 43(10).
335. Okuno T, Oku H, Sugiyama T, Goto W, Ikeda T. Evaluation of Nitric Oxide Synthesis in the Optic Nerve Head in vivo Using Microdialysis and High-Performance Liquid Chromatography and Its Interaction with Endothelin-1. *Ophthalmic Res*. 2003 Marzo; 35(2).
336. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *Eur J Ophthalmol*. 1999 Enero; 9(1).
337. Hidehiro O, Sugiyama T, Kojima S, Watanabe T, Azuma I. Experimental Optic Cup Enlargement Caused by Endothelin-1–Induced Chronic Optic Nerve Head Ischemia. *Survey of Ophthalmology*. 1999 Octubre; 44(1).
338. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET(B) receptor-mediated NO release. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Agosto; 279(2).
339. Prasanna G, Krishnamoorthy R, Hulet C, Zhang H, Zhang X, Yorio T. Endothelin-1 Induces Nitric Oxide Synthase-2 Expression in Human Non-pigmented Ciliary Epithelial Cells. *Experimental Eye Research*. 2000 Noviembre; 71(5).
340. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol*. 1992 Noviembre; 23(9).
341. Shen F, Chen B, Danias J, Lee KC, Lee H, Su Y, et al. Glutamate-induced glutamine synthetase expression in retinal Muller cells after short-term ocular hypertension in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Septiembre; 45(9).
342. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996 Marzo; 114(3).
343. Brooks DE, Garcia GA, Dreyer EB, Zurakowski D, Franco-Bourland RE. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997 Agosto; 58(8).
344. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, Khanna CL, WYK, Narkiewicz J, Waziri R, et al. Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. *Arch Ophthalmol*. 2003 Febrero; 121(2).
345. Levkovitch-Verbin H, Martin KR, Quigley HA, Baumrind LA, Pease ME, Valenta D. Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection. *J Glaucoma*. 2002 Octubre; 11(5).

346. Carter-Dawson L, Crawford ML, Harwerth RS, Smith EL3FR, Shen FF, MCK, Whitetree A. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Agosto; 43(8).
347. Wamsley S, Gabelt BT, Dahl DB, Case GL, Sherwood RW, May CA, et al. Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005 Enero; 123(1).
348. Woldemussie E, Wijono M, Ruiz G. Müller cell response to laser-induced increase in intraocular pressure in rats. *Glia.* 2004 Agosto; 47(2).
349. Sullivan RK, Woldemussie E, Macnab L, Ruiz G, Pow DV. Evoked expression of the glutamate transporter GLT-1c in retinal ganglion cells in human glaucoma and in a rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Septiembre; 47(9).
350. Martin KR, Levkovitch-Verbin H, Valenta D, Baumrind L, Pease ME, Quigley HA. Retinal glutamate transporter changes in experimental glaucoma and after optic nerve transection in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Julio; 43(7).
351. Schuettaur F, Thaler S, Bolz S, Fries J, Kalbacher H, Mankowska A, et al. Alterations of amino acids and glutamate transport in the DBA/2J mouse retina; possible clues to degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Agosto; 245(8).
352. Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Agosto; 96(17).
353. Liu B, Neufeld AH. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. *Glia.* 2000 Abril; 30(2).
354. Husain S, Abdul Y, Singh S, Ahmad A, Mahvash H. Regulation of Nitric Oxide Production by δ -Opioid Receptors during Glaucomatous Injury. *PloS One.* 2014 Octubre; 9(10).
355. Muijsers RB, Folkerts G, Henricks PAJ, Sadeghi-Hashjin G, Nijkamp FP. Peroxynitrite: a two-faced metabolite of nitric oxide. *Life Sciences.* 1997 Abril; 60(21).
356. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 1990 Octubre; 347(6295).
357. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience.* 1992 Febrero; 46(4).
358. Dinerman JL, Dawson TM, Schell MJ, Snowman A, Snyder SH. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Mayo; 91(10).

359. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1997 Abril; 115(4).
360. Liu B, Neufeld AH. Nitric oxide synthase-2 in human optic nerve head astrocytes induced by elevated pressure in vitro. *Arch Ophthalmol*. 2001 Febrero; 119(2).
361. Shareef S, Sawada A, Neufeld AH. Isoforms of nitric oxide synthase in the optic nerves of rat eyes with chronic moderately elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Noviembre; 40(12).
362. Neufeld AH, Das S, Vora S, Gachie E, Kawai S, Manning PT, et al. A prodrug of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase is neuroprotective in the rat model of glaucoma. *J Glaucoma*. 2002 Junio; 11(3).
363. Beckman JS, Ischiropoulos H, Zhu L, van der Woerd M, Smith C, Chen J, et al. Kinetics of superoxide dismutase- and iron-catalyzed nitration of phenolics by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys*. 1992 Noviembre; 298(2).
364. Huie RE, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res Commun*. 1993; 18(4).
365. Brosnan MJ. Is nitrotyrosine a footprint of nitric oxide release? *J Hypertens*. 2003 Diciembre; 21(12).
366. Pang IH, Johnson EC, Jia L, Cepurna WO, Shepard AR, Hellberg MR, et al. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Abril; 46(4).
367. Johnson EC, Morrison JC, Farrell S, Deppmeier L, Moore CG, McGinty MR. The effect of chronically elevated intraocular pressure on the rat optic nerve head extracellular matrix. *Exp Eye Res*. 1996 Junio; 62(6).
368. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol*. 1995 Marzo; 57.
369. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. Mayo 1983; 95(5).
370. Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1990 Febrero; 109(2).
371. Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA. Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1990 Julio; 108(7).
372. Fukuchi T, Sawaguchi S, Hara H, Shirakashi M, Iwata K. Extracellular matrix changes of the optic nerve lamina cribrosa in monkey eyes with experimentally chronic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992; 230(5).

373. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Septiembre; 33(10).
374. Fukuchi T, Sawaguchi S, Yue BY, Iwata K, Hara H, Kaiya T. Sulfated proteoglycans in the lamina cribrosa of normal monkey eyes and monkey eyes with laser-induced glaucoma. *Exp Eye Res.* 1994 Febrero; 58(2).
375. Pena JD, Roy S, Hernandez MR. Tropoelastin gene expression in optic nerve heads of normal and glaucomatous subjects. *Matrix Biol.* 1996 Noviembre; 15(5).
376. Hernandez MR, Ye H, Roy S. Collagen type IV gene expression in human optic nerve heads with primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1994 Julio; 59(1).
377. Pena JD, Varela HJ, Ricard CS, Hernandez MR. Enhanced tenascin expression associated with reactive astrocytes in human optic nerve heads with primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res.* 1999 Enero; 68(1).
378. Morrison JC. INTEGRINS IN THE OPTIC NERVE HEAD: POTENTIAL ROLES IN GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY (AN AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY THESIS). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006 Diciembre; 104.
379. Kirwan RP, Leonard MO, Murphy M, Clark AF, O'Brien CJ. Transforming growth factor-beta-regulated gene transcription and protein expression in human GFAP-negative lamina cribrosa cells. *Glia.* 2005 Diciembre; 52(4).
380. Prendes M, Harris A, Wirostko B, Gerber A, Siesky B. The role of transforming growth factor β in glaucoma and the therapeutic implications. *Br J Ophthalmol.* 2013 Junio; 97(6).
381. Pena J, Taylor A, Ricard C, Vidal I, Hernandez M. Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads. *Br J Ophthalmol.* 1999 Febrero; 83(2).
382. Fukuchi T, Ueda J, Hanyu T, Abe H, Sawaguchi S. Distribution and expression of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor in the normal and glaucomatous monkey optic nerve heads. *Jpn J Ophthalmol.* 2001 Noviembre-Diciembre; 45(6).
383. Quigley HA. Gap junctions between optic nerve head astrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 Junio; 16(6).
384. Rose CR, Ransom BR. Gap junctions equalize intracellular Na^+ concentration in astrocytes. *Glia.* 1997 Agosto; 20(4).
385. Morgan JE. Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye (Lond).* 2000 Junio; 14(Pt 3B).
386. Cusato K. BA,RR,GCA,RBE,LR,SDC. Gap junctions mediate bystander cell death in developing retina. *J Neurosci.* 2003 Julio; 23(16).

387. Nagi JI, Dudek FE, Rash JE. Update on connexins and gap junctions in neurons and glia in the mammalian nervous system. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004 Diciembre; 47(1-3).
388. Lin J, Weigel H, Cotrina M, Liu S, Bueno E, Hansen A, et al. Gap-junction-mediated propagation and amplification of cell injury. *Nat Neurosci.* 1998 Octubre; 1(6).
389. Agre D, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett.* 2003 Noviembre; 555(1).
390. Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends in Neurosciences.* 2008 Enero; 31(1).
391. Verkman AS, Ruiz-Ederra J, Levin MH. FUNCTIONS OF AQUAPORINS IN THE EYE. *Prog Retin Eye Res.* 2012 Abril; 27(4).
392. Li J, Patil RV, Verkman AS. Mildly Abnormal Retinal Function in Transgenic Mice without Müller Cell Aquaporin-4 Water Channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Febrero; 43(2).
393. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, Haug FM, Laake JH, Nielsen S, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Müller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci.* 1998 Abril; 18(7).
394. Iandiev I, Pannicke T, Härtig W, Grosche J, Wiedemann P, Reichenbach A, et al. Localization of aquaporin-0 immunoreactivity in the rat retina. *Neurosci Lett.* 2007 Octubre; 426(2).
395. Iandiev I, Pannicke T, Biedermann B, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Ischemia-reperfusion alters the immunolocalization of glial aquaporins in rat retina. *Neuroscience Letters.* 2006 Noviembre; 408(2).
396. Tran TL, Bek T, la Cour M, Nielsen S, Prause JU, Hamann S, et al. Altered aquaporin expression in glaucoma eyes. *APMIS.* 2014 Septiembre; 122(9).
397. Goodyear MJ, Crewther SG, Junghans BM. A role for aquaporin-4 in fluid regulation in the inner retina. *Vis Neurosci.* 2009 Marzo-Abril; 26(2).
398. Pannicke T, Faude F, Reichenbach A, Reichelt W. A function of delayed rectifier potassium channels in glial cells: maintenance of an auxiliary membrane potential under pathological conditions. *Brain Res.* 2000 Abril; 862(1-2).
399. Bringmann A, Pannicke T, Uhlmann S, Kohen L, Wiedemann P, Reichenbach A. Membrane conductance of Müller glial cells in proliferative diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol.* 2002 Junio; 37(4).
400. Francke M, Pannicke T, Biedermann B, Faude F, Wiedemann P, Reichenbach A, et al. Loss of inwardly rectifying potassium currents by human retinal glial cells in diseases of the eye. *Glia.* 1997 Julio; 20(3).

401. Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol.* 1994 Noviembre; 25(11).
402. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W, et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999 Julio; 285(5425).
403. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. PEDF: a multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci.* 2003 Agosto; 4(8).
404. Crish SD, Dapper JD, MacNamee SE, Balaram P, Sidorova TN, Lambert WS, et al. Failure of axonal transport induces a spatially coincident increase in astrocyte BDNF prior to synapse loss in a central target. *Neuroscience.* 2013 Enero.
405. Clemente CD. The regeneration of peripheral nerves inserted into the cerebral cortex and the healing of cerebral lesions. *Journal of Comparative Neurology.* 1958 Febrero; 109(1).
406. Raposo C, Schwartz M. Glial scar and immune cell involvement in tissue remodeling and repair following acute CNS injuries. *Glia.* 2014 Noviembre; 62(11).
407. Yuan YM, He C. The glial scar in spinal cord injury and repair. *Neurosci Bull.* 2013 Agosto; 29(4).
408. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *Trends Neurosci.* 1997 Diciembre; 20(12).
409. Grieshaber MC, Orgul S, Schoetzau A, Flammer J. Relationship between retinal glial cell activation in glaucoma and vascular dysregulation. *J Glaucoma.* 2007 Marzo; 16(2).
410. Grieshaber MC, Moramarco F, Schoetzau A, Flammer J, Orguel S. Detection of Retinal Glial Cell Activation in Glaucoma by Time Domain Optical Coherence Tomography. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012 Abril; 229(4).
411. Iwata T, Tomarev S. Animal Models for Eye Diseases and Therapeutics. In Conn PM, editor. *Sourcebook of Models for Biomedical Research.* New Jersey: Humana Press; 2008. p. 279-287.
412. The Jackson Laboratory. The Jackson Laboratory. [Online]. [cited 2015 04 10. Available from: <http://jaxmice.jax.org/strain/000664.html>].
413. Clark AF. Why Human Tissue Is Essential to Glaucoma Research. *Glaucoma Today.* 2012 Noviembre/Diciembre.
414. Pekny M, Wihelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte and reactive gliosis. *Neuroscience Letters.* 2014 Abril; 565(17).
415. Stephanou A, Isenberg DA, Nakajima K, Latchman DS. Signal transducer and activator of transcription-1 and heat shock factor-1 interact and activate the transcription of the Hsp-70 and Hsp- 90beta gene promoters. *The Journal of Biological Chemistry.* 1999 Enero; 274(3).

416. Yamauchi K, Osuka K, Takayasu M, Usuda N, Nakazawa A, Nakahara N, et al. Activation of JAK/STAT signalling in neurons following spinal cord injury in mice. *J Neurochem*. 2006 Febrero; 96(4).
417. Popoli M, Zhen Y, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012 Enero; 13.
418. Schacknow PN, Samples JR. *The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. Primera ed. New York: Springer-Verlag; 2010.
419. Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman PL, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*. Onceava ed.: Elsevier Medical Sciences; 2011.

CAPÍTULO 8 APÉNDICES

APENDICE A MODELOS DE GLAUCOMA EXPERIMENTAL

A.1 Modelos de glaucoma en monos

La cercana filogenia y alta homología de la anatomía ocular de los monos con los humanos hace que sean un modelo excelente para el estudio del glaucoma (59). Además, se puede realizar tonometría y análisis de campo visual en monos conscientes bien entrenados. Este es un factor importante ya que está bien documentado que la anestesia general necesaria para medir la presión intraocular (PIO) en la mayoría de los otros animales resulta en hipotensión ocular rápida (57). Lamentablemente, los monos son costosos, de disponibilidad limitada y son difíciles de manejar. Además, requieren de un equipo con experiencia y facilidades de cuidado especiales, haciendo que estén fuera del alcance de muchos laboratorios de investigación (59). Se ha demostrado, en algunos modelos de glaucoma en monos, que existen cambios en el disco óptico, nervio óptico, células ganglionares, y capa de fibras nerviosas, similares a los observados en ojos humanos glaucomatosos (411).

El primer grupo de monos glaucomatosos fue descrito en 1993, en una colonia de monos Rhesus en Puerto Rico, los cuales presentaban alta incidencia en glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma normotenso (59). La desventaja de los modelos que ocurren naturalmente en primates no humanos, es la dificultad de controlar el inicio de la enfermedad y, así obtener un grupo experimental homogéneo que permita observar los mecanismos celulares y moleculares o probar posibles tratamientos, similar a lo que ocurre en humanos (56).

Dentro de los modelos experimentales se encuentra el desarrollado por un grupo de investigadores, los cuales consiguieron elevar la presión intraocular (PIO) mediante la fotocoagulación con láser de Argón en toda la circunferencia trabecular. La presión intraocular se elevó entre 24 y 50 mmHg luego de 4 aplicaciones y se mantuvo elevada por 25 días (59), pero se generó una pupila midriática fija, probablemente por daño a la región de los nervios ciliares.

Además, existió gran fluctuación de la PIO y se necesitó de varias sesiones para estabilizarla, lo que causó inflamación severa en el globo ocular y alteraciones trabeculares que limitaron la posibilidad de estudio de esta zona, en este modelo (58).

Otros modelos experimentales en monos incluyen la inyección de microesferas de látex, inyección de enzimas en cámara anterior, esferas de gel de poliacrilamida y glóbulos rojos fantasma (59). Este último modelo produce elevación de PIO crónica, pero tiene la desventaja de que al llenar la cámara anterior con sangre, hay mala visibilidad de la cabeza del nervio óptico y retina (61). También se ha visto que la aplicación de esteroides tópicos eleva la PIO (411).

Se describió un modelo en monos en el que no hay manipulación de la PIO, sino que consiste en la administración de endotelina-1 al espacio retrobulbar mediante bombeo osmótico por 6 a 12 meses. Esto induce isquemia focal (similar a la observada en glaucoma humano) que lleva a pérdida preferencial de células ganglionares con axones largos (57).

A.2 Modelos de glaucoma en roedores

Aunque ha sido el modelo de elección de varios laboratorios, la utilización de la fotocoagulación de la malla trabecular en monos se ha vuelto demasiado costosa, sobre todo para investigaciones que necesitan de un grupo grande de animales. Por esta razón se desarrollaron modelos experimentales de glaucoma en ratas que proveen un sistema para investigar la biología celular de la neuropatía óptica producida por aumento de presión intraocular y sus potenciales estrategias neuroprotectoras (61).

Gran parte del progreso en el estudio del glaucoma ha sido impulsado por el desarrollo de los modelos de glaucoma en ratas. Estos animales ofrecen ventajas económicas y mayor facilidad en la crianza, así como una menor cantidad de restricciones éticas (56,58).

A.2.1 Modelos de glaucoma en ratas

En los últimos años se han desarrollado varios modelos de daño al nervio óptico por elevación de la PIO en ratas, los cuales han sido utilizados extensivamente para estudiar cambios en la retina y en el nervio óptico. Todos estos métodos requieren de entrenamiento especial de los investigadores (56).

Los modelos en ratas son valiosos para la evaluación de algunos fenotipos de glaucoma y sus principales ventajas radican en que poseen un mayor tamaño y más fácil manejo que los ratones (63), son económicas y un gran número de ratas puede ser tratado en un día por una persona, lo que reduce el costo asociado a la necesidad de personal adicional. En contraste a otros modelos no primates, la rata posee características anatómicas similares a la cámara anterior del ojo humano (especialmente la vía de salida del humor acuoso), por lo que se espera que los resultados obtenidos a partir del estudio de ratas simulen en cierto grado a los cambios ocurridos en el humano (59).

Pese a que la cabeza del nervio óptico de la rata carece de una lámina cribosa colagenosa bien desarrollada (al igual que los ratones) (63), no se afecta su utilidad como herramienta para la comprensión de los mecanismos frente a injuria ocasionadas, por ejemplo por la elevación de la PIO. También se ha encontrado que la respuesta celular a elevación de PIO en ratas es bastante similar a la que ocurre en humanos y primates no humanos con glaucoma (60).

En 1995 un grupo de investigadores cauterizó las venas epiesclerales de ratas para obtener un modelo de elevación de la presión intraocular crónica (mantenida por hasta 6 meses) capaz de proteger el trabéculo y a los nervios ciliares, a diferencia de lo que ocurría con la fotocoagulación del trabéculo (56,58).

En los últimos años, han surgido otros modelos de glaucoma inducido en ratas. Como variante del modelo anterior (cauterización de venas epiesclerales), puede inyectarse una solución salina hipertónica en las venas epiesclerales. En este modelo se necesitan inyecciones secuenciales para mantener la PIO elevada de manera crónica (56) y se produce un rango de elevación de PIO variable. El modelo de inyección de solución hipertónica salina es probablemente el modelo más consistente, pero es técnicamente difícil de realizar y ha sido utilizado principalmente sólo en ratas Brown-Norway (59).

Se han utilizado modelos adicionales usando microperlas de poliésterino (látex) fluorescente e inyecciones de ácido hialurónico. Estos modelos muestran una elevación significativa de la PIO y daño glaucomatoso en la retina (59).

Si bien el uso de modelos de ratas transgénicas ha ido en aumento con los años, no son tan fácil de manipular genéticamente como los ratones (63).

A.2.1 Modelos de glaucoma en ratones

Hay varias ventajas en el uso de ratones en las investigaciones sobre glaucoma. Éstas incluyen el alto nivel de conservación entre los genomas de humanos y ratones, lo que permite la manipulación genética mediante la alteración del genoma de los ratones, y la habilidad de cruzar a los animales de la manera deseada. Además, no son costosos y son fácil de criar y manejar, sus ojos son fáciles de adquirir y pueden obtenerse grandes poblaciones para estudios.

Una desventaja de los modelos de ratones en glaucoma es que éstos carecen de una lámina cribosa bien definida. Sumado a esto, la manipulación clínica de sus ojos se dificulta debido al tamaño reducido de los mismos (59).

Se han utilizado técnicas transgénicas y de eliminación de genes (ratones “*knockout*”) para desarrollar varios modelos de ratones con glaucoma. La mayor ventaja de estos modelos es que los animales con el gen mutado proveen una elevación más uniforme de la PIO y el daño a la retina y al nervio óptico es similar al encontrado en aquellos procedimientos que quirúrgicamente inducen elevación de la PIO. Se puede producir una gran cantidad de animales y una vez que se obtiene una línea mutante, no se necesita entrenamiento para producir más ratones afectados (411).

La aparición del ratón DBA/2J (D2), el cual desarrolla un aumento progresivo de la presión intraocular, ha dado lugar a una gran cantidad de estudios para establecer la existencia de semejanzas con algunos tipos de glaucoma en humanos (58). Esta cepa desarrolla glaucoma subsecuente a cambios en la cámara anterior como dispersión pigmentaria, transiluminación de iris, atrofia de iris, sinequias anteriores y elevación de la PIO (61). Estos modelos animales de

aumento espontáneo crónico de la presión intraocular son de gran utilidad para estudiar las causas de la patología (58).

Más recientemente se han desarrollado otros ratones transgénicos, incluyendo uno con una mutación en el gen de la subunidad alfa-1 del colágeno tipo 1, el que demuestra elevación gradual de la PIO y pérdida progresiva de axones (56,59). Esta mutación bloquea la proteólisis de colágeno por la metaloproteinasa-1 (58). En este modelo el ángulo es abierto, hay pérdida progresiva de axones y elevación gradual de la PIO, lo que sugiere una asociación entre la regulación de ésta y el metabolismo del colágeno fibrilar (56). Debido a que estos animales tienen pérdida axonal progresiva, con organización normal de las estructuras de drenaje, se ha sugerido que podría ser usado como modelo de glaucoma primario de ángulo abierto en ratones (58).

Un acercamiento útil para generar nuevos modelos es el de humanizar ratones, es decir, éstos se manipulan para que contengan genes humanos, lo que permite evaluar mutaciones humanas de glaucoma en el ratón. Esta técnica es prometedora para el futuro pero es difícil de realizar, en parte debido a diferencias entre proteínas codificadoras de ratones y humanos (63).

Los métodos experimentales quirúrgicos utilizados para producir modelos de ratas glaucomatosas también han sido utilizados en ratones, aunque realizar cirugías en ojos de ratones es mucho más desafiante que en ratas ya que el ojo es más pequeño (411).

Algunos ratones utilizados para inducir glaucoma experimental son los ratones C57BL/6 y CD1. En ellos se han realizado modelos similares a los inducidos en monos, entre estos, la administración de indocianina verde en la cámara anterior y tratamiento con láser diodo en la malla trabecular y región de las venas episclerales, fotocoagulación de las venas episclerales y limbares, cauterización de venas episclerales (411) e inyección de microperlas de poliestireno (59). El ratón C57BL/6, más conocido como “B6“, es la cepa de ratones endogámicos más utilizada. Estos ratones se usan en una variedad de áreas de investigación, incluyendo la biología cardiovascular, biología del desarrollo, diabetes y obesidad, genética, inmunología, neurobiología, e investigaciones neurosensoriales. En general, esta cepa se cría bien, tienen una larga vida y baja susceptibilidad a tumores (412).

A.3 Modelos de glaucoma en cerdos

Aunque los modelos de glaucoma en primates no humanos son excelentes para estudiar enfermedades humanas, algunos factores económicos y éticos afectan negativamente su disponibilidad. El modelo de cerdos es mucho más accesible y mantiene un parecido al humano, filogenéticamente hablando (56). Los ojos de los cerdos son relativamente grandes y sus retinas son similares a las humanas, más que la de cualquier otro mamífero grande como perros, cabras, vacas o buey (56,57), pese a que el sistema de drenaje es ligeramente diferente al del ojo humano.

En minicerdos, el anillo venoso central está formado por varios vasos y ocupa el centro del disco óptico, haciendo la visualización de la lámina cribosa más difícil que en humanos (56).

Algunos modelos experimentales de glaucoma utilizados en porcinos son la cauterización de venas episclerales y la inyección de fluoroesferas de látex en la cámara anterior (56).

A.4 Otros modelos de glaucoma

A.4.2 Modelos de glaucoma en conejos

Estos animales tienen ausencia de lámina cribosa, mielinización parcial de los axones en la retina y poseen un saco vascular prominente, lo que los hace un animal inadecuado como modelo de glaucoma para el estudio de las alteraciones en la retina o su vascularización (58), a pesar de ser utilizados comúnmente por las compañías farmacéuticas para probar drogas (56).

A.4.2 Modelos de glaucoma en perros

La ventaja del uso de perros es que tienen herencia espontánea de la enfermedad sin anomalías congénitas y la disponibilidad de la secuencia genómica. Los perros tienen ojos relativamente grandes pero pueden ser agresivos y difíciles de manejar en el laboratorio.

Anatómicamente hablando, tienen un plexo intraescleral, en vez de un canal de Schlemm, lo que podría ser una limitación en el estudio del glaucoma (59).

A.5 Conclusiones sobre los modelos de investigación sobre glaucoma

Los estudios sobre glaucoma en los distintos modelos animales pueden ayudar a identificar los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de la enfermedad y sentar las bases para el entendimiento de los procesos involucrados en ésta.

El uso de animales no está exento de limitaciones. La anatomía de los animales no es igual a la de los humanos, a pesar de las similitudes que puedan existir entre éstas. Además, la elevación de la PIO que se logra obtener en cada modelo, no ocurre necesariamente mediante los mecanismos patológicos del glaucoma humano (413), ni en concordancia con el tiempo de sucesión de los cambios en la patología, por lo que las conclusiones podrían diferir significativamente.

Debido a las diferencias ya señaladas entre los mecanismos de glaucoma de los modelos animales y a sus reacciones frente a un mismo insulto, los datos obtenidos de un modelo particular no deben ser generalizados y tienen que ser interpretados en el contexto de cada uno (411). Por lo mismo, los resultados obtenidos desde estos modelos no deben ser aplicados automáticamente a humanos.

Todo esto no le resta importancia a la ayuda y guía fundamental que entrega la información obtenida a partir de estudios y modelos animales para el entendimiento y desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y prevención de glaucoma en humanos (57).

APENDICE B PRISMA

Título		<input checked="" type="checkbox"/>
1	Título	Identificar el reporte como una revisión sistemática, un meta-análisis o ambos <input checked="" type="checkbox"/>
Resumen		
2	Resumen estructurado	Proporcionar un resumen estructurado incluyendo, si es aplicable: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; métodos de la valoración y de la síntesis del estudio; resultados; limitaciones; conclusiones e implicancias de los resultados principales; número de registro de la revisión sistemática. <input checked="" type="checkbox"/>
Introducción		
3	Justificación	Describir la justificación para la revisión en el contexto ya conocido. <input checked="" type="checkbox"/>
4	Objetivos	Explicitar las preguntas planteadas referentes a participantes, intervenciones, comparaciones, resultados y al diseño del estudio (PICOS del inglés). <input checked="" type="checkbox"/>
Métodos		
5	Protocolo y registro	Indicar si existe un protocolo de la revisión, y en ese caso cómo puede ser consultado. (ej. dirección Web), y, si está disponible, proporcionar la información del registro incluyendo el número de registro. <input type="checkbox"/>
6	Criterios de elegibilidad	Especificar las características del estudio (ej. PICOS, longitud del seguimiento) y reporte las características (ej. años considerados, lengua, estado de la publicación) usadas como criterios para la elegibilidad, justificándolo. <input checked="" type="checkbox"/>
7	Fuentes de elegibilidad	Describir todas las fuentes de información de la búsqueda (ej. bases de datos con las fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) y la fecha de última búsqueda. <input checked="" type="checkbox"/>
8	Búsqueda	Presentar una descripción completa de al menos una estrategia de búsqueda electrónica, incluyendo cualquier límite usado, de forma tal que pueda ser repetida. <input checked="" type="checkbox"/>
9	Selección de los estudios	Indicar el proceso de selección de los estudios (cribado, elegibilidad, inclusión en la revisión sistemática, y, si fuera aplicable, en el meta-análisis). <input checked="" type="checkbox"/>
10	Proceso de extracción de datos	Describir el método de extracción de datos de los reportes (ej. formularios pilotados, independientemente, en duplicado) y de cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores. <input checked="" type="checkbox"/>
11	Lista de datos	Enumerar y definir todas las variables para las cuales los datos fueron buscados (ej. PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción o simplificación hecha. <input checked="" type="checkbox"/>

12	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	Riesgo de sesgo en los estudios individuales. Describir los métodos usados para determinar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificando si fue hecho a nivel de estudio, de resultado o de ambos) y cómo esta información es utilizada en la síntesis de los datos.	--
13	Medidas de resumen	Indicar las medidas sumarias principales (ej. riesgo relativo, diferencia de medias).	<input checked="" type="checkbox"/>
14	Síntesis de resultados	Describir los métodos para manejar datos y combinar resultados de los estudios, si está hecho, incluyendo medidas de consistencia para cada meta-análisis.	<input checked="" type="checkbox"/>
15	Riesgo de sesgo entre los estudios	Especificar cualquier valoración del riesgo de sesgo que pueda afectar a la evidencia acumulada (ej. sesgo de publicación, reporte selectivo dentro de estudios).	<input checked="" type="checkbox"/>
16	Análisis adicionales	Describir los métodos de análisis adicionales (ej. análisis de la sensibilidad o de subgrupo, meta-regresión), si están hechos, indicando cuáles fueron pre-especificados.	--
Resultados			
17	Selección de estudios	Dar el número de estudios cribados, valorados para elegibilidad, e incluidos en la revisión, con las razones de exclusión en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	<input checked="" type="checkbox"/>
18	Características de los estudios	Para cada estudio, presentar las características para las cuales fueron extraídos los datos (ej. el tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcionar las citas.	<input checked="" type="checkbox"/>
19	Riesgo de sesgo en los estudios	Presentar los datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, dar cualquier valoración a nivel de resultado (ver el punto 12).	--
20	Resultados de los estudios individuales	Para todos los resultados considerados (beneficios y daños), presentar, para cada estudio: (a) los datos sumarios simples para cada grupo de intervención y (b) las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza, idealmente con un diagrama (forest plot).	--

21	Síntesis de los resultados	Presentar los resultados de cada meta-análisis hecho, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	--
22	Riesgo de sesgo entre los estudios	Presentar los resultados de cualquier valoración de riesgo de sesgo a través de los estudios (ver punto 15).	<input checked="" type="checkbox"/>
23	Análisis adicionales	Dar los resultados de análisis adicionales, si estuvieran hechos (ej. análisis de la sensibilidad o de subgrupo, meta-regresión [ver el punto 16])	--
Discusión			
24	Resumen de la evidencia	Resumir los resultados principales incluyendo la fuerza de la evidencia de cada resultado principal; considerar su importancia para los principales grupos (ej. proveedores de salud, usuarios, y decisores).	<input checked="" type="checkbox"/>
25	Limitaciones	Discutir las limitaciones a nivel de estudio y de resultado (ej. riesgo de sesgo) y a nivel de la revisión (ej. recuperación incompleta de la evidencia identificada, reportando sesgos).	<input checked="" type="checkbox"/>
26	Conclusiones	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicancias para futuras investigaciones.	<input checked="" type="checkbox"/>
Financiación			
27	Financiación	Describir las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otras ayudas (ej. fuente de datos); rol de los financiadores para la revisión sistemática.	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Descrito en la revisión		<input checked="" type="checkbox"/> No descrito en la revisión	-- No aplica a la revisión