

doi: 10.30827/ars.v62i4.21463

Artículos de revisión

¿Reducen las estatinas el riesgo de glaucoma? revisión de las evidencias

Do statins reduce the risk of glaucoma? review of the evidences

Laura Pastor¹  0000-0002-5863-2786

Maria Alvarez-Sotomayor¹  0000-0001-8466-1698

¹Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento Farmacología, Sevilla, España.

Correspondencia

Maria Alvarez de Sotomayor
aldesoto@us.es

Recibido: 04.06.2021

Aceptado: 02.09.2021

Publicado: 20.09.2021

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Ninguno

Resumen

Introducción: Los objetivos de este trabajo son revisar y resumir los datos publicados hasta el momento que relacionen el uso de estatinas con el riesgo de aparición o de agravamiento de glaucoma y plantear una hipótesis que explique los efectos protectores de las estatinas y su asociación con un menor riesgo de glaucoma.

Método: se realizó una revisión en PubMed usando los términos “*statins, hmg coa*” o “*hmg coa inhibitors*” y “*glaucoma*” o “*open angle glaucoma*” o “*intraocular pressure*”. Se seleccionaron todos los artículos que incluían estudios clínicos o meta-análisis y se excluyeron comentarios, cartas a editor, artículos retractados e investigación en modelos animales. Todos los artículos fueron posteriores a 2004. Se emplearon en la revisión 17 artículos.

Resultados: la mayor parte de los estudios muestran un efecto protector de las estatinas frente a la aparición y agravamiento del glaucoma de ángulo abierto. Sin embargo, otros estudios no llegan a encontrar una relación significativa e incluso alguno muestra una relación entre el glaucoma y el empleo de estatinas a altas dosis. Los efectos neuroprotectores y la inhibición de la Rho-quinasa podrían explicar los efectos encontrados.

Conclusiones: la evidencia publicada no es suficiente como para recomendar el tratamiento con estatinas con el objetivo de prevenir el avance o la aparición del glaucoma.

Palabras clave: estatinas; inhibidores HMG-Coenzima A; glaucoma.

Abstract

Introduction: The objectives of this article are to review and summarize the updated published data that show the relation between treatment with statins and the incidence and progression of glaucoma. We also aimed to pose a hypothesis to explain the protective effects of statins and its association with glaucoma risk.

Method: a review of the literature was carried out in the PubMed database considering the MeSH terms “*statins, hmg coa*” or “*hmg coa inhibitors*” and “*glaucoma*” or “*open angle glaucoma*” or “*intraocular pressure*”. All articles including clinical studies and meta-analysis were selected. Comments, letters to editors, retracted articles and research on animal models were excluded. All the articles were published from 2004. 17 articles were finally selected for review.

Results: most of the studies showed a protective effect of statins on incidence or progression of open angle glaucoma. Nevertheless, other studies did not find a significant association and even one study found association between statin treatment at high doses and more incidence of glaucoma. Neuroprotective effects of statin and inhibition of Rho-kinase may help explain the described effects.

Conclusions: The published results are not enough evidence to support statin recommendation as preventive treatment for the incidence or progression of glaucoma.

Keywords: statins; hmg coa inhibitors; glaucoma

Puntos clave

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más empleados en el mundo. Diferentes estudios observacionales muestran cómo estos fármacos pueden ser capaces de reducir el riesgo de aparición o agravamiento de glaucoma de ángulo abierto. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas pueden explicar estas observaciones. Destacan la neuroprotección asociada a un aumento del óxido nítrico y la mejora del flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular consecuencia de la inhibición de la Rho-quinasa. Sin embargo, la evidencia no es concluyente, ya que parte de los estudios publicados muestran un resultado neutro o incluso un mayor riesgo de glaucoma. La recomendación terapéutica de estatinas como tratamiento preventivo del glaucoma requeriría estudios más robustos y a ser posible, ensayos clínicos.

Introducción

Los inhibidores de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) reductasa, o estatinas, se consideran actualmente los medicamentos hipolipemiantes más importantes. Se usan para reducir los niveles séricos de colesterol en pacientes con dislipidemia y para la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares^(1,2).

Las estatinas son inhibidores competitivos y reversibles de la enzima HMG-CoA reductasa y por tanto inhiben la síntesis de colesterol. Esta reducción produce una estimulación de la síntesis de receptores de LDL y su expresión en los hepatocitos y, por lo tanto, se reducen los niveles de LDL. Producen, igualmente, una cierta disminución de la concentración plasmática de triglicéridos y un aumento de las HDL⁽³⁾.

Se ha demostrado que esta clase de medicamentos ejercen efectos beneficiosos independientemente de sus propiedades hipolipemiantes, efectos a los que llamamos pleiotrópicos, y que son beneficiosos para reducir la progresión de la aterosclerosis y que pueden ayudar a explicar la disminución de la mortalidad que produce su empleo⁽⁴⁾. El mecanismo que explica estos efectos está relacionado con la menor producción de metabolitos intermediarios en la ruta biosintética del colesterol, responsables de la isoprenilación y regulación de la actividad de las proteínas Rho y Rac⁽⁵⁾. Precisamente, la Rho quinasa, se ha mostrado una diana farmacológica de utilidad para el tratamiento del glaucoma, ya que la inhibición de esta enzima produce cambios en la morfología de las células trabeculares, en las uniones intercelulares e inhibe la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, y como consecuencia consigue una mejoría en la salida de humor acuoso⁽⁶⁾.

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica, progresiva y multifactorial caracterizada por cambios estructurales en la cabeza del nervio óptico y pérdida del campo visual, a menudo en presencia de presión intraocular (PIO) elevada^(1,7). Es la principal causa de ceguera irreversible y hay estimaciones de que podría llegar a afectar a 112 millones de personas para 2040⁽⁸⁾. Su prevalencia es de 1,5 a 2% en mayores de 40 años y aumenta hasta el 4% en mayores de 70 años. Estas cifras indican la necesidad de identificar tratamientos, con el objetivo de prevenir su aparición, así como la disminución de su progresión⁽⁷⁾.

La causa de esta enfermedad es la disminución del drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y el consecuente aumento de la PIO hasta valores nocivos que producen un deterioro de las células ganglionares de la retina y, por tanto, una pérdida de la visión⁽⁷⁾. La forma más común es el glaucoma de ángulo abierto (GAA), que se caracteriza por su evolución lenta, progresiva y asimétrica y que presenta alteraciones morfológicas de la papila, capa de fibras nerviosas de la retina y alteraciones campimétricas en presencia de un ángulo abierto⁽⁹⁾. Prácticamente no hay síntomas al inicio y, como consecuencia, aproximadamente la mitad de los casos permanecen sin diagnosticar hasta la aparición de cuadros avanzados en los que las alteraciones del campo visual se hacen evidentes, pudiendo evolucionar a ceguera en las fases finales. Por esta razón, la detección y tratamiento en las etapas iniciales es esencial para limitar la discapacidad visual⁽⁹⁾.

El principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión del glaucoma es la PIO. Además, es el único factor modificable⁽¹⁰⁾. Los tratamientos existentes se centran exclusivamente en la reducción de la PIO hasta niveles normales mediante la utilización de medicamentos, láser y/o cirugía para así prevenir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, puede que la enfermedad progrese a pesar de la disminución de la PIO, por lo que, el descubrimiento de otras estrategias terapéuticas para el glaucoma, representaría un gran avance en el tratamiento de una enfermedad que puede limitar severamente la calidad de vida del paciente.

Actualmente, existen estudios que han demostrado efectos beneficiosos de las estatinas en una variedad de enfermedades oculares⁽¹⁾. Crecientes datos clínicos han sugerido que las estatinas pueden tener un efecto protector contra el desarrollo y la progresión del GAA, aunque existe controversia por la falta de unanimidad de los resultados publicados. Los objetivos de este trabajo son revisar y resumir los datos clínicos y evidencias publicados hasta el momento que relacionen el uso de estatinas con el riesgo de aparición o de agravamiento de glaucoma y plantear una hipótesis que explique los efectos protectores de las estatinas y su asociación con un menor riesgo de glaucoma.

Métodos

Se realizó una búsqueda avanzada en la base de datos Medline a través del motor de búsqueda PubMed empleando los términos “*statins, hmg coa*” y “*glaucoma*” como encabezados de temas médicos (MeSH Terms). La búsqueda arrojó como resultado 30 artículos, que fueron revisados para comprobar si se correspondían con estudios clínicos (casos-controles, cohortes y ensayos clínicos) o con meta-análisis. Se excluyeron 15 artículos: 1 por haberse retractado los autores, 5 por tratarse de comentarios o cartas omentando otros artículos, 3 por tratarse de revisiones sin datos o análisis originales, 3 por ser datos preclínicos obtenidos en modelos animales o en células y 2 por no estar relacionados con el objetivo del trabajo. Quedaron seleccionados 15 artículos.

Se completó la búsqueda con los términos “*statins, hmg coa*” y “*open angle glaucoma*”, encontrando 15 artículos (todos ya seleccionados). El empleo del término “*hmg coa inhibitors*” en lugar de “*statins, hmg coa*” arrojó como resultado los mismos 30 artículos anteriormente encontrados. También se introdujeron los términos “*statins, hmg coa*” e “*intraocular pressure*”, que mostraron 24 artículos. Una vez eliminados los duplicados, se añadieron 2 artículos a la revisión, que por tanto, se basará en 17 artículos.

Todos los artículos seleccionados habían sido publicados desde el año 2004 en adelante. No fue necesario establecer ningún filtro de fecha de publicación.

Resultados

Los trabajos revisados fueron estudios observacionales de casos y controles y estudios de cohortes. Tan solo se encuentra publicado un pequeño ensayo clínico con 12 pacientes cuyo objetivo no fue evaluar el riesgo de glaucoma sino la circulación retiniana, aunque también valoró presión intraocular⁽¹¹⁾. También se encontró un meta-análisis de los resultados observacionales publicados hasta 2016⁽¹²⁾. Algunos de los estudios, además de estatinas, incluyeron en su objetivo el análisis del efecto de diferente medicación sistémica sobre la aparición de glaucoma⁽¹³⁻¹⁸⁾. Aunque la mayoría de los trabajos publicados mostraron un efecto protector de las estatinas, no todos llegaron a la misma conclusión. A continuación, resumimos los datos revisados y los clasificamos en función de que mostraran una protección frente al glaucoma, ningún efecto o incluso un mayor riesgo de glaucoma asociado al tratamiento con estatinas.

Estudios que muestran un efecto protector de las estatinas

La primera referencia publicada sobre el efecto de las estatinas sobre la aparición del glaucoma es un estudio retrospectivo publicado por McGwin et al. en 2004⁽¹⁹⁾. Se trata de un estudio de casos y controles en el que se incluyeron pacientes varones mayores de 50 años de un hospital de veteranos.

Las mujeres fueron excluidas al constituir menos del 10% de la población estudiada. La información se obtuvo de los registros entre 1997 y 2001 y los casos se definieron como los pacientes que en ese periodo de tiempo presentaron por primera vez glaucoma. Se seleccionaron al azar 10 controles por cada caso entre los pacientes de la misma edad. En los registros se contabilizaron la prescripción de estatinas (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina y lovastatina) y de otra medicación hipolipemiente (fibratos y ácido nicotínico). Asimismo, se registró la presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arteriopatía periférica que se consideraron factores de confusión para el ajuste en el cálculo del riesgo. El riesgo de aparición de glaucoma se expresó como *odd ratio* (OR, razón de momios en español) y su intervalo de confianza (IC). Los resultados principales se recogen en la Tabla 1.

Este trabajo mostró como el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de aparición de glaucoma (OR 0,86; IC 95% 0,66-1,11) después del ajuste con las patologías anteriormente mencionadas. El riesgo se reduce y es significativo si el tratamiento con estatinas supera los 23 meses (OR 0,60; IC 95% 0,39-0,92). Aunque con un menor número de pacientes, los autores también calcularon el riesgo en pacientes que usaron otros hipolipemiantes (OR 0,59; IC 95% 0,37-0,97) o la combinación entre otros hipolipemiantes y estatinas (OR 0,52; IC 95% 0,24-1,04). A pesar de que la OR mostró un mayor efecto protector en pacientes que empleaban otros hipolipemiantes, este dato no fue estadísticamente significativo. Incluso presentando algunas limitaciones metodológicas, este trabajo constituye un punto de partida para los estudios posteriores.

En 2006 se publica un pequeño ensayo clínico en 12 voluntarios sanos, en los que se trató de valorar de la administración oral de simvastatina a corto plazo (7 días), sobre la circulación retiniana. Este pequeño ensayo mostró que simvastatina fue capaz de aumentar el flujo sanguíneo y la concentración de nitritos y nitratos en plasma (derivados del óxido nítrico), así como reducir la PIO⁽¹¹⁾. Este pequeño ensayo es el único estudio clínico no observacional que ha tratado de valorar los efectos oculares de las estatinas.

Ya en 2007, Castro et al. publicaron un estudio retrospectivo observacional en el que tratan de identificar los efectos protectores de estatinas sobre los daños en el nervio óptico presentes en pacientes en los que había sospecha de glaucoma⁽¹³⁾. Para ello, revisaron los historiales de 76 pacientes con sospecha de glaucoma, PIO y campo visual normal y que presentaran datos fiables de consumo de medicamentos. Para su estudio consideraron 4 grupos: usuarios de estatinas (n=12), de aspirina (n=13), estatinas y aspirina (n=12) y controles (n=39). Para ser incluidos en la clasificación, el periodo de utilización de estos medicamentos tenía que ser mayor de 23 meses.

En este estudio, se valoraron por láser confocal de barrido (Heidelberg Retina Tomograph, HRT) los parámetros estructurales del nervio óptico que sirvieron para valorar si los tratamientos tenían efectos neuroprotectores. De media a los pacientes se les hicieron 2,82±0,99 pruebas HRT. Los datos (Tabla 1) muestran cómo el grupo de pacientes tratados con estatinas presentaron diferencias significativas respecto a los controles en los parámetros de volumen del anillo, variación de la altura del contorno, en el área de sección de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y en el espesor de la CFNR. Los grupos de usuarios de aspirina y de aspirina y estatinas, mostraron también efectos protectores, aunque no llegaron a alcanzar una variación significativa⁽¹³⁾.

Este trabajo también recoge cuantos pacientes de cada grupo llegaron a desarrollar glaucoma, encontrando que fueron el 23,1% de los pacientes del grupo control, frente al 8,33% de los tratados con estatinas, el 23,1% de los tratados con aspirina y el 16,7% de los que recibieron ambos medicamentos. Esta menor proporción no resultó ser significativa, aunque esto podría deberse a que el tamaño de la muestra fue calculado con el número de ojos revisados necesarios para que, en los parámetros estructurales, se tuviera una potencia estadística del 80%⁽¹³⁾. Tampoco se puede descartar la pobre correlación entre los parámetros morfológicos evaluados por HRT y la progresión del glaucoma que han mostrado otros autores⁽²⁰⁾.

En 2010, un estudio prospectivo de cohorte evalúa si existe una asociación entre el consumo de simvastatina y la progresión de la reducción del campo visual en pacientes con glaucoma y PIO normal⁽²¹⁾. La cohorte constaba de 256 pacientes, de los que 31 (12,2%) estaba en tratamiento con simvastatina

(20 a 40 mg). A todos los pacientes se les hizo un seguimiento de 36 meses a intervalos de 4 meses para la evaluación de la progresión del campo visual.

En los resultados obtenidos (Tabla 1), se pudo observar que 8 de 121 (6,6%) de los sujetos con progresión del campo visual frente a 23 de 135 (17,0%) de los sujetos con campo visual estable estaban tomando simvastatina ($P=0,011$). Por lo tanto, el uso de estatinas se asoció con la estabilización del campo visual, ya que hubo un mayor número de pacientes que tomaban simvastatina que permanecieron estables y sin progresión. Además, el modelo de regresión logística con ajustes por antecedentes de accidente cerebrovascular, hemorragias de disco óptico y edad al inicio del estudio, mostró que el uso de simvastatina confirió un efecto protector contra la progresión de la reducción del campo visual, al obtener un riesgo relativo (RR) de 0,36 con un IC del 95% 0,14-0,91 ($P=0,030$). Un RR de 0,36 equivale a una reducción del riesgo de progresión de más del 60%.

No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($P=0,213$) entre la PIO media en el grupo que recibió estatinas ($15,04 \pm 2,47$ mm Hg) en comparación con el grupo que no las recibió ($14,37 \pm 2,78$ mm Hg), ni entre la máxima medida de PIO en el grupo que tomaba estatinas ($17,61 \pm 2,93$ mm Hg) en comparación con el grupo que no ($17,71 \pm 3,71$ mm Hg) ($P=0,865$).

De nuevo el estudio presenta limitaciones, aunque los resultados son interesantes porque muestra un efecto de las estatinas sobre la progresión del glaucoma que no se relaciona con una reducción de la PIO y propone los efectos vasculares y neuroprotectores de las estatinas, como responsables de la acción. Asimismo, en el análisis univariante, no encontraron que otros medicamentos antihipertensivos (incluidos beta-bloqueantes), diuréticos o aspirina, afectaran al riesgo de progresión del deterioro del campo visual.

En 2012, otro estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo por Marcus et al. corroboró el efecto protector de las estatinas frente a la aparición de GAA⁽²²⁾. En esta ocasión, el objetivo no fue evaluar solamente a las estatinas, sino a todos los agentes reductores de lípidos, aunque en los datos se diferenciaron a los inhibidores de HMG-CoA reductasa del resto de hipolipemiantes. Se realizó un seguimiento de 3939 pacientes mayores de 55 años, de los que el 2,7% desarrolló GAA. Durante el periodo de seguimiento 811 pacientes recibieron tratamiento con estatinas, frente a los 113 que requirieron otros hipolipemiantes. El periodo de seguimiento tuvo una duración media de 9,8 años y durante él se realizaron revisiones oftalmológicas que incluyeron campimetría y medidas de la PIO.

El riesgo de incidencia de GAA se expresó como cociente de riesgo (hazard ratio, HR) calculado gracias al modelo de regresión de Cox y con un ajuste por edad, sexo, valor basal de PIO, tratamiento con hipotensores oculares, historial familiar de glaucoma y presencia de miopía. Los resultados (Tabla 1) mostraron una reducción significativa del riesgo de GAA en los pacientes tratados con estatinas (HR 0,59; IC 95% 0,31-0,96; $P=0,034$). Por el contrario, en el grupo tratado con otros hipolipemiantes, el riesgo fue mayor, aunque sin alcanzar la significación estadística (HR 2,07; IC 95% 0,81-5,33; $P=0,13$). Cuando solo se consideraban tratamientos de estatinas con una duración mayor de 2 años, el valor de HR se reduce a 0,46 (IC 95% 0,23-0,94; $P=0,033$)⁽²¹⁾.

En concordancia con los estudios previos, Marcus et al. no encontraron que las estatinas fueran capaces de reducir la PIO, por tanto, se posicionaron a favor de que un potencial efecto neuroprotector de las estatinas, estuviera implicado en su acción preventiva⁽²²⁾.

El efecto protector de las estatinas es corroborado por otro estudio de cohorte, aunque en esta ocasión es retrospectivo longitudinal⁽²⁾. Este análisis incluyó a 524.109 individuos mayores de 60 años, con hiperlipidemia diagnosticada y un historial de al menos una visita previa al oftalmólogo o al optometrista. Para el cálculo del HR, se empleó la regresión de Cox multivariante ajustando por factores de confusión demográficos (edad, sexo, raza) y de comorbilidades oculares (cataratas, degeneración macular...) o generales (hipertensión, diabetes), así como por el índice de comorbilidad de Charlson. En esta ocasión, se midieron cuatro variables dependientes: la aparición de glaucoma de ángulo abierto de nuevo diagnóstico, la progresión desde sospecha a diagnóstico confirmado de GAA, la necesidad de tratamiento farmacológico y la de tratamiento quirúrgico.

Los resultados se expresaron como la estimación del HR por cada mes o cada año de tratamiento con estatinas sobre las variables descritas. Asimismo, se calculó el porcentaje de reducción del riesgo que supondrían un mes, un año o dos años de tratamiento. Los resultados se recogen en la Tabla 1. Destaca que mientras la necesidad de tratamiento quirúrgico no se ve reducida, cada mes de tratamiento con estatinas reduce el riesgo de nuevo diagnóstico en 0,3%, el riesgo de evolución de sospecha a diagnóstico confirmado en 0,4% y la necesidad de tratamiento hipotensor ocular en 0,4%. El riesgo de aparición de GAA después de 1 año de estatinas, se redujo en 5%, mientras que después de 2 años, llegó al 9% de reducción. Estos datos muestran un efecto protector a largo plazo y de nuevo concuerdan con lo mostrado en los estudios anteriores^(19,22). Al contrario que McGwin et al.⁽¹⁹⁾, pero en concordancia con Marcus et al.⁽²²⁾, el resto de hipolipemiantes no confiere un efecto protector. Este trabajo también muestra cómo los pacientes con un glaucoma avanzado (los que podrían necesitar una intervención quirúrgica), no obtienen beneficio del tratamiento con estatinas.

Este mismo grupo de investigación publicó en 2017 un segundo estudio de cohorte en el que se trató de evaluar si la dosis o el tipo de estatina empleado, afectaba al efecto preventivo de la aparición de GAA⁽²³⁾. La cohorte estaba formada por más de 25.000 pacientes, todos ellos mayores de 60 años, con dislipemia, sin diagnóstico preexistente de GAA, y que tuvieron un seguimiento por parte de un oftalmólogo u optometrista durante un periodo de dos años. Este estudio confirmó que el riesgo de aparición de GAA era un 21% menor en los usuarios de estatinas. Además, puso de manifiesto la no existencia de diferencia entre atorvastatina y el resto de las estatinas prescritas (lovastatina, simvastatina, cerivastatina, fluvastatina, rosuvastatina y pravastatina). Tampoco encontró diferencias entre la dosis diaria de 40 mg y el resto de las dosis (10, 20 y 80 mg). Los valores de HR se recogen en la Tabla 1. Debido a que el riesgo de efectos adversos aumenta con el incremento de la dosis diaria de estatinas, exponer a los participantes a una dosis alta de 80 mg parecería innecesario, siendo una dosis de 40 mg o menos más apropiada. Además, en comparación con la atorvastatina, ningún otro tipo de estatina fue más protector contra el GAA. Por esta razón, el estudio concluye que atorvastatina 40 mg sería la propuesta a seleccionar para un ensayo clínico dirigido a constatar y medir el efecto protector frente al GAA⁽²³⁾.

Al igual que Leung et al. mostraron en 2010 que las estatinas prevenían la progresión del GAA en una cohorte de pacientes de Hong-Kong⁽²¹⁾, en 2018, es publicado otro estudio con un objetivo similar, aunque en esta ocasión en una cohorte de veteranos en Estados Unidos que habían sido diagnosticados de GAA⁽²⁴⁾. La cohorte estuvo constituida por 847 pacientes, mayoritariamente hombres caucásicos y afroamericanos en los que se comprobó que la progresión del GAA sobre el campo visual aparecía en el 32,9% de los pacientes usuarios de estatinas frente al 54,4% de los pacientes no usuarios ($P < 0,001$). Con el objetivo de descartar la influencia de otros factores sobre la progresión del glaucoma, este trabajo propuso un modelo predictivo que se empleó para clasificar a los pacientes en función de su propensión a la progresión del glaucoma. Con estos datos, se seleccionaron grupos control y casos (usuarios de estatinas) pareados y se comprobó que la proporción de pacientes en los que se manifiesta la progresión del deterioro del campo visual era de nuevo menor en los usuarios de estatinas (34,9% versus 56,6%; $P < 0,001$).

Ya en 2020, la pregunta de qué tipo de estatina podría tener algún efecto sobre la aparición de GAA vuelve a aparecer en la literatura. En esta ocasión, se valora en una cohorte de pacientes provenientes de Japón y que habían iniciado tratamiento con estatinas en los 6 meses anteriores⁽²⁵⁾. La cohorte se dividió entre usuarios de estatinas de alta potencia (atorvastatina y rosuvastatina) y de baja potencia (pravastatina, fluvastatina, pitavastatina y simvastatina). La HR estimada para la aparición de glaucoma no mostró diferencias entre los grupos ($HR = 1,08$; IC 95% 0,93-1,24). Sin embargo, este trabajo no analiza la estimación frente a los no usuarios, por lo que solo se podría concluir que, en cortos periodos de empleo, todas las estatinas podrían tener un efecto similar sobre la aparición de glaucoma, tal y como ya proponía un trabajo previo⁽²³⁾.

Tabla 1. Resumen de los resultados de los estudios que muestran efecto protector de las estatinas frente al glaucoma.

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
McGwin et al., 2004 ⁽¹⁹⁾	Casos y controles anidados	Varones >50 años. Casos (n=667) diagnostico glaucoma en historia clínica. Controles (n=6667)	Riesgo de aparición de glaucoma OR (IC 95%)	OR EST: 0,86 (0,66-1,11) OR HPL: 0,60 (0,30-1,18) OR HPL+EST: 0,52 (0,26-1,04) OR EST >23 meses: 0,60 (0,39-0,92)	Diabetes, dislipemia, HTA, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica.
Nagaoka et al. 2006 ⁽¹²⁾	Ensayo clínico controlado aleatorio	Voluntarios sanos (n=12)	PIO (mmHg) a los 90 min y a los 7 días de SV	PIO basal: 14,3 ± 0,4 PIO SV 90 min: 12,6 ± 0,5 (P<0,05) PIO SV 7 días: 12,4 ± 0,6 (P<0,01)	
Castro et al. 2007 ⁽¹³⁾	Cohorte retrospectivo	Pacientes con sospecha de glaucoma, PIO y campo visual normal (n=76)	Variación parámetros estructurales nervio óptico (HRT)	Parámetros en grupo EST Volumen anillo: 26,7% (P=0,0156) Variación altura contorno: 14,7% (P=0,0118) Área CFNR: 24,3% (P=0,0051) CFNR: 26,6% (P=0,0114)	Edad, sexo, raza, PIO, grosor corneal, error refractivo, HTA, diabetes, migraña, cáncer, dislipemia hipotiroidismo, enfermedad autoinmune, vasculitis, enfermedad coronaria, cerebral o arteriopatía periférica.
			% pacientes que desarrollan glaucoma	control: 23,1% EST: 8,33% aspirina: 23,1% EST+aspirina: 16,7%	
Leung et al. 2010 ⁽²¹⁾	Cohorte prospectivo	Pacientes con glaucoma y PIO normal (n=256)	RR (IC 95%) de progresión de la reducción del campo visual	RR HD: 3,26 (1,21-8,76) P=0,019 RR SV: 0,36 (0,14-0,91) P=0,030 RR ACV: 2,28 (1,03-5,06) P=0,043 RR Edad: 1,38 (1,08-1,76) P=0,009	Antecedentes de ACV, hemorragias de disco óptico y edad.
Marcus et al. 2012 ⁽²²⁾	Cohorte prospectivo	Pacientes mayores de 55 años (n=3939)	HR (IC 95%) de aparición de glaucoma	EST HR: 0,54 (0,31-0,96) P=0,0034 EST>2 años HR: 0,46 (0,23-0,94) P=0,033 HPL HR: 2,07 (0,81-5,33) P=0,13	Edad, sexo, PIO basal, tratamiento con hipotensores oculares, historial familiar de glaucoma, miopía

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
Stein et al., 2012 ⁽²⁾	Cohorte retrospectivo longitudinal	Pacientes mayores de 60 años, con hiperlipidemia y visita oftalmológica previa (n=524109)	HR (IC 95%) por mes o año o 2 años de GAA nuevo, confirmación de sospecha de GAA, necesidad tratamiento farmacológico o quirúrgico	<p>HR por mes de EST HR nuevo GAA: 0,997 (0,994-0,999) P=0,0056 HR diagnostico GAA: 0,996 (0,993-0,999) P=0,0062 HR tratamiento HO: 0,996 (0,993-0,998) P=0,0002 HR cirugía: 1,002 (0,994-1,010) P=0,6811</p> <p>HR por año de EST HR nuevo GAA: 0,960 (0,933-0,999) P=0,0056 HR diagnostico GAA: 0,952 (0,920-0,986) P=0,0062 HR tratamiento HO: 0,950 (0,924-0,976) P=0,0002 HR cirugía: 1,002 (0,925-1,127) P=0,6811</p> <p>HR por 2 años de EST HR nuevo GAA: 0,922 (0,870-0,976) P=0,0056 HR diagnostico GAA: 0,907 (0,846-0,973) P=0,0062 HR tratamiento HO: 0,902 (0,854-0,953) P=0,0002 HR cirugía: 1,042 (0,856-1,269) P=0,6811</p>	Edad, sexo, raza, comorbilidades oculares, HTA, diabetes, índice de Charlson

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
Talwar et al. 2017 ⁽²³⁾	Cohorte retrospectivo	Pacientes >60 años, con dislipemia y sin diagnóstico GAA y con seguimiento oftalmológico en 2 años (n=25420)	HR (IC 95%) de aparición de GAA. Comparación con ATV	EST HR: 0,79 (0,66-0,96) P=0,02 EST 80mg HR: 1,03 (0,59-1,80) P=0,91 Comparación vs ATV LV HR: 1,09 (0,71-1,68) P=0,69 CV HR: 0,61 (0,09-4,41) P=0,63 RSV HR: 0,83 (0,48-1,41) P=0,51 FLV HR: 0,89 (0,39-2,02) P=0,78 PV HR: 1,29 (0,93-1,79) P=0,13 SV HR: 1,03 (0,83-1,29) P=0,78	Edad, sexo, raza, situación socioeconómica, LDL basal, HTA, obesidad, apnea sueño, diabetes, migraña, patología ocular, uso de HPL, índice de Charlson
Whigham et al., 2018 ⁽²⁴⁾	Cohorte retrospectivo	Pacientes con GAA reflejado en historial clínico y visitas a consulta oftalmológica (n=847)	% pacientes en los que progresa el deterioro del campo visual	% progresa control: 56,6 % progresa EST: 34,9%; P<0,001	Sexo, edad en la visita inicial, raza, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, severidad basal del glaucoma
Ooba et al., 2020 ⁽²⁵⁾	Cohorte retrospectivo	Pacientes 40-75 años estatinas durante 6 meses mínimo y sin diagnóstico de glaucoma. Excluye diabéticos	HR (IC 95%) de aparición de GAA. Comparación entre estatinas de alta y baja potencia	HR: 1,08 (0,93-1,24); P=0,31	Edad, sexo, medicación concomitante, comorbilidades, índice Charlson

ACV: accidente cerebrovascular; ATV: atorvastatina; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CV: cerivastatina; EST: estatinas; FLV: fluvastatina; GAA: glaucoma de ángulo abierto; LV: lovastatina; HD: hemorragia disco; HO: hipotensor ocular; HPL: otros hipolipemiantes; HR: hazard ratio; HRT: Heidelberg Retina Tomografía; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: Odd-ratio; PIO: presión intraocular; PV: pravastatina; RR: riesgo relativo; RSV: rosuvastatina; SV: simvastatina.

Estudios que no encuentran relación entre las estatinas y el glaucoma

En 2009, Iskudjian et al. exploraron la posibilidad de que varios medicamentos sistémicos entre los que se encuentran las estatinas, pudieran ralentizar la progresión del glaucoma⁽¹⁴⁾. Para ello, se revisaron los datos de prescripción de medicamentos de una aseguradora de Canadá durante más de 8 años y se cuantificaron los pacientes que tuvieran prescritos colirios con análogos de prostaglandinas considerados de elección en el tratamiento del glaucoma (8548 pacientes). Se trata, por tanto, de un estudio observacional y retrospectivo.

El empeoramiento de la patología ocular se definió como la necesidad de añadir otro hipotensor ocular adicional al análogo de prostaglandinas en el primer año de haber sido prescrito. Asimismo, se cuantificaron los pacientes a los que se hubieran prescrito antihipertensivos, antidiabéticos, diuréticos y estatinas y se exploró la asociación entre la doble terapia hipotensora ocular y la prescripción de medicación sistémica.

Este trabajo no encuentra que la proporción de pacientes que requieren terapia adicional al latanoprost, bimatoprost o travoprost, fuera menor en los que usaban estatinas. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que iniciaron la terapia adyuvante en aquellos que usaban estatinas (29,2%; $P=0,076$) en comparación con aquellos que no tomaban medicamentos sistémicos (32,4%, Tabla 2). Sin embargo, se puede observar que sí hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que iniciaron la terapia adyuvante de glaucoma entre aquellos que tomaban estatinas junto con antihipertensivos (25,2%; $P<0,001$) y aquellos que no tomaban medicamentos sistémicos (32,4%). Ocurre lo mismo con aquellos pacientes que combinaban estatinas con antihipertensivos y medicamentos antidiabéticos (21,8%; $P<0,001$) y aquellos que usaban diuréticos y al menos 1 de los siguientes medicamentos: estatinas, antihipertensivos o antidiabéticos (24,5%; $P<0,001$). Así pues, en estos casos fueron menos los pacientes que comenzaron una terapia complementaria para el tratamiento del glaucoma.

Tampoco los que estaban en tratamiento con antidiabéticos presentaron diferencias en la necesidad de otro hipotensor ocular (36,4%; $P=0,266$). Por el contrario, encontraron que los antagonistas del calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y la combinación de antihipertensivos sí se asociaban a una menor proporción de pacientes que necesitaron más de un fármaco oftálmico hipotensor ocular⁽¹⁴⁾.

Otro estudio retrospectivo de casos y controles llevado a cabo en Reino Unido en 2010 tampoco encontró que las estatinas protegieran frente al glaucoma. En esta ocasión, el objetivo fue conocer si los beta-bloqueantes y las estatinas lograban asociarse a una menor prevalencia de glaucoma. Sin distinción del tipo de glaucoma, los casos fueron 8778 pacientes en cuyos historiales recogieran el diagnóstico de glaucoma. Como controles se tomaron los datos de 8778 pacientes con similares características demográficas y sin diagnóstico de glaucoma⁽¹⁵⁾.

Se calcularon las OR de tratamiento con estatinas y betabloqueantes (beta1 selectivos y no selectivos) en los 5 años anteriores al diagnóstico de glaucoma con un ajuste por comorbilidades, número de medicamentos usados y nivel socioeconómico. Los datos se muestran en la Tabla 2 y podemos comprobar cómo la OR para los pacientes usuarios de estatinas fue de 0,96 (IC 95% 0,88-1,06). Al contrario de lo publicado previamente⁽¹⁴⁾, tampoco los antagonistas del calcio se asociaron a una protección frente a glaucoma. Los que sí lograron mostrar un efecto protector fueron los beta-bloqueantes beta1 selectivos con una OR de 0,85 (IC 95% 0,78-0,92).

Parte de este efecto protector de los beta-bloqueantes, pero no de otros fármacos, podría ser atribuido a su capacidad para reducir la PIO. En 2014, y en una cohorte de pacientes británicos de 40 a 79 años sin historial de glaucoma, se valoró la posible asociación entre su medicación sistémica (antagonistas del receptor de angiotensina II -ARAII-, IECAs, antagonistas de calcio, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, insulina, sulfonilureas y AINE) y el cambio de la PIO⁽¹⁶⁾. El estudio mostró cómo beta-bloqueantes y nitratos redujeron significativamente la PIO (-0,92 mmHg y -0,63 mmHg, respectivamente). Aunque en un primer análisis, tanto estatinas como aspirina se asociaban a menores valores de PIO, el ajuste con los beta-bloqueantes como factor de corrección, descartó dicha asociación.

Ya en 2019, y con el objetivo de confirmar la asociación de dislipemia y GAA en la población coreana, se publica un estudio en el que se evalúan parámetros morfológicos del nervio óptico y perfil lipídico en 16934 pacientes mayores de 40 años⁽²⁶⁾. En este estudio no se distinguen las estatinas de otros hipolipemiantes, como tampoco se ven reflejados como factores de confusión el empleo de otros medicamentos sistémicos que como hemos visto, podrían afectar a la PIO^(14,16). Aunque en un primer análisis, los pacientes en tratamiento mostraron mayor riesgo de GAA (OR= 1,51; IC95% 1,15-1,98; $P<0,03$), tras realizar la corrección con los factores de confusión que mostraron predisponer al glaucoma (edad, PIO elevada, miopía y tasa de filtrado glomerular reducida), el riesgo de GAA fue similar en ambos grupos (OR=1,08; IC95% 0,75-1,56; $P=0,83$).

Tampoco el estudio longitudinal llevado a cabo en 2019 en Holanda con pacientes diagnosticados de GAA o con sospecha del mismo, encontró que el tratamiento con estatinas cambiara alguno de los parámetros evaluados. En esta ocasión, el objetivo fue comprobar si existía asociación entre el tratamien-

to con estatinas, diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, IECAs y ARAII y la aparición de GAA o el paso de sospecha a diagnóstico confirmado. En esta ocasión fueron los IECAs y ARAII los que mostraron una asociación protectora frente a la progresión del GAA⁽¹⁸⁾. Es destacable que, sin realizar la corrección que tuviera en cuenta los tratamientos antihipertensivos, las estatinas mostraron un efecto protector frente al paso de sospecha a confirmación de GAA (OR=0,26; 95%IC 0,1-0,65; P=0,014). Por tanto, se pone de manifiesto la necesidad de que estos estudios observacionales registren y valoren la influencia no solo de las estatinas, sino de al menos los medicamentos antihipertensivos.

Tabla 2. Resumen de los resultados de los estudios que no encuentran asociación entre el empleo de estatinas y el glaucoma.

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
Iskedjian et al., 2009 ⁽¹⁴⁾	Cohorte retrospectivo	Pacientes que tuvieran prescrito tratamiento con colirios análogos de prostaglandinas	% pacientes que requieren terapia adicional. Asociación con medicación sistémica (compara vs pacientes sin medicación sistémica)	% no medicación sistémica: 32,4 % EST: 29,2 (P=0,076) % Anti-HTA: 22,5 (P<0,001) % BB: 23,6 (P=0,114) % ACA: 21,4 (P=0,011) % IECA: 22,6 (P=0,001) % anti diabético: 36,4 (P=0,266) % Anti-HTA + EST: 25,2 (P<0,001) % Antidiab+EST: 32,0 (P=0,745) %Antidiab+Anti-HTA+EST: 21,8 (P<0,001)	Edad, sexo
Owen et al., 2010 ⁽¹⁵⁾	Casos y controles	Casos: pacientes con cualquier tipo de glaucoma (n=8778) Controles: similares características demográficas sin glaucoma (n=8778)	OR (IC 95%) de tratamiento con EST y BB en 5 años anteriores al glaucoma	OR BB: 0,90 (0,83-0,97) OR BB select: 0,85 (0,78-0,92) OR BB no select: 1,09 (0,95-1,25) OR IECA: 1,01 (0,94-1,09) OR ACA: 1,03 (0,95-1,12) OR DIUR: 1,10 (1,02-1,18) OR EST: 0,96 (0,88-1,06) OR otros anti-HTA: 1,05 (0,92-1,18)	Edad, sexo, comorbilidades, número de medicamentos, y nivel socioeconómico.

Estudios que muestran un mayor riesgo de glaucoma en pacientes tratados con estatinas

Como se ha expuesto, no todos los trabajos que investigaban el posible efecto de las estatinas sobre el desarrollo del glaucoma mostraron el mismo resultado. De hecho, en 2015 se publicó un estudio observacional de casos y controles llevado a cabo en Taiwan que mostró un mayor riesgo glaucoma en los pacientes tratados con estatinas a dosis altas⁽²⁷⁾.

Este estudio incluyó 1276 casos, definidos como pacientes con GAA e hiperlipidemia y 12760 controles que no presentaron glaucoma, pero sí hiperlipidemia. Los controles presentaban características similares que los casos en cuanto a edad, sexo, historial de diabetes y años de diagnóstico de hiperlipidemia y fueron seleccionados en razón 1:10. El trabajo presenta como novedad la clasificación de los pacientes en tres grupos en función de las dosis de estatinas empleadas. Para esta clasificación se calculó la dosis diaria definida acumulativa (DDDd) por año, dando lugar a tres grupos: dosis bajas (hasta 30 DDDd), intermedias (30 a 119 DDDd) y altas (a partir de 120 DDDd). Los principales resultados se muestran en la Tabla 3.

El cálculo de las OR se ajustó teniendo en cuenta como factores de confusión la edad, el sexo, las comorbilidades (hipertensión arterial y depresión), el índice de Charlson de comorbilidad, la frecuencia de visitas al oftalmólogo y el uso de hipolipemiantes no estatinas. En general, la incidencia del GAA no resultó afectada por el uso de estatinas, mostrando una OR de 1,02 (95% IC, 0,90-1,15). Sin embargo, al seleccionar el grupo tratado con dosis altas de estatinas, la OR fue de 1,24 (95%IC, 1,03-1,24), mostrando un riesgo 1,24 veces superior de aparición de glaucoma en los pacientes que recibieron estas dosis altas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa. Por tanto, las dosis altas aumentaban la incidencia de glaucoma de manera significativa (P=0,0458).

Otro de los resultados negativos fue reportado por Ho et al. en 2017⁽¹⁷⁾ que, aunque no estudiaron la asociación entre consumo de estatinas y riesgo de glaucoma, mostraron que los pacientes tratados con estos fármacos presentaban valores superiores de PIO, con un aumento estimado en 0,21 mmHg (95% IC, 0,02-0,4; P=0,03). En este estudio llevado a cabo en Singapur, se incluyeron pacientes sin patología ocular previa y se cuestionó si diferentes medicamentos sistémicos podrían afectar a la PIO, con el resultado de que tan solo los beta-bloqueantes fueron capaces de reducir la PIO. Este estudio emplea una corrección por el objetivo de la medicación sistémica con la finalidad de identificar efectos que fueran independientes de las acciones principales. Así, el efecto de las estatinas fue corregido tomando como factor de confusión los niveles de lípidos y el efecto de los beta-bloqueantes tomando el valor de presión arterial.

Tabla 3. Resumen de los resultados de los estudios que encuentran un mayor riesgo de glaucoma en pacientes tratados con estatinas.

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
Chen et al., 2015 ⁽²⁷⁾	Casos y controles	Casos (pacientes con GAA e hiperlipidemia n=1276). Controles hiperlipidemia (n=12760)	OR (IC 95%) de GAA en grupos con dosis bajas, intermedias o altas de EST	OR dosis bajas: 0,87 (0,73-1,03) OR dosis intermedias: 1,03 (0,88-1,27) OR dosis elevadas: 1,24 (1,03-1,49) P=0,0048	Edad, sexo, HTA, depresión, índice de Charlson, número de visitas a oftalmólogo, años de dislipemia, uso de HPL

Estudio	Tipo	Participantes	Parámetros evaluados	Resultados	Factores de confusión
Ho et al. 2017 ⁽¹⁷⁾	Cohorte	Pacientes 40-80 años. Examen oftalmológico y exclusión de pacientes con patología ocular que afecte a PIO (n=8063)	Cambios en la PIO (IC 95%)	IECA: 0,33 (0,08-0,57) P=0,08 ARAI: 0,40 (0,05-0,75) P=0,02 BB: -0,45 (-0,65-0,25) P<0,001 BIG: 0,16 (-0,11-0,43) P=0,25 SU: 0,34 (0,05-0,63) P=0,02 EST: 0,21 (0,02-0,4) P=0,03	Edad, sexo, IMC, raza y valor objetivo de la medicación sistémica (presión arterial en HTA y perfil lipídico en dislipemia)

ARAI: antagonista del receptor de angiotensina II; BB: beta-bloqueantes; BIG: biguanidas; EST: estatinas; HPL: otros hipolipemiantes; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; OR: odd-ratio; PIO: presión intraocular; SU: sulfonilurea.

Meta-análisis

En 2017, McCann et al. publican un meta-análisis de todos los resultados publicados hasta el momento que trataran de relacionar el tratamiento con estatinas y el glaucoma⁽¹²⁾. Una vez filtrados por la evaluación de la calidad de los estudios, los autores incluyeron tan solo cinco de los trabajos hasta entonces publicados^(2,15,19,22,28).

Para el análisis conjunto se calculó la OR para la aparición de glaucoma en pacientes tratados con estatinas menos de 2 años, más de 2 años o por un periodo indefinido de tiempo. Tan solo la OR en el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa a corto plazo, mostró un resultado significativo (Tabla 4). Llama la atención, que este resultado se opone a lo que en general muestran los estudios individuales. De hecho, McCann et al. muestran una OR de 0,70 (IC 95%, 0,46-1,06) en el grupo de estatinas durante más de 2 años, aunque un valor de P=0,09 no permite generalizar la conclusión⁽¹²⁾.

El meta-análisis señala algunas limitaciones importantes. Por ejemplo, las diferencias en la selección de los pacientes con glaucoma, que en algunos solo requiere que estuviera registrado en su historia^(2,19,22,28) mientras que en uno de ellos se realiza diagnóstico clínico⁽¹⁵⁾. Por otro lado, no todos corrigen los mismos factores de confusión, proponiendo McCann et al. que el empleo de beta-bloqueantes y de otros hipolipemiantes, deberían ser considerados siempre⁽¹²⁾.

Tabla 4. Asociación entre uso de estatinas e incidencia de glaucoma. Cálculo del meta-análisis de McCann et al.⁽¹²⁾

	OR (IC 95%)	P
Uso estatinas ≤ 2 años	0,96 (0,94-0,99)	0,05
Uso estatinas > 2 años	0,70 (0,46-1,06)	0,09
Uso estatinas sin estratificación por duración del tratamiento	0,94 (0,83-1,06)	0,33

Discusión

Una vez revisados los datos clínicos, no resulta concluyente afirmar que las estatinas puedan prevenir la aparición de glaucoma o proteger frente a su avance. Aunque la mayoría de los estudios publicados muestran algún efecto protector^(2,12-13,19,21-25), otros no llegan a mostrar algún efecto^(14-16,26-27) e incluso algunos estudios muestran un mayor riesgo en dosis altas de estatinas⁽²⁸⁾ y una repercusión negativa sobre la PIO de los pacientes que emplean estos medicamentos⁽¹⁷⁾.

Esta discrepancia entre los resultados encontrados podría explicarse si tenemos en cuenta algunas de las limitaciones de los estudios. Todos ellos son estudios observacionales, de cohorte o de casos y con-

troles, y han sido llevados a cabo en un único país. Por tanto, las características de la población pueden ser muy diferentes, por ejemplo, en cuanto a la presencia de individuos de diferentes grupos raciales. Mientras que los estudios realizados en Estados Unidos incluyen a población caucásica, afroamericana y latina, los originarios de países asiáticos, no representan a los mismos grupos. Por ejemplo, en el estudio de Ho et al. realizado en Singapur, los grupos incluidos fueron chinos, indios y malayos⁽¹⁷⁾. Incluso, en dos de los trabajos publicados, la cohorte provenía de un grupo de veteranos estadounidenses con nula⁽¹⁹⁾ o mínima⁽²⁴⁾ representación de mujeres.

Pero no solamente las características de la población dependen del lugar en el que se lleve a cabo el estudio. Al tratarse de investigaciones observacionales, el empleo de estatinas y de cualquier otra medicación sistémica objeto de análisis, viene condicionado por las guías de práctica clínica vigentes en cada momento y para cada país. Por lo tanto, el nivel de LDL a partir del que se prescriba una estatina y la dosis de estatina seleccionada, puede también diferir entre los estudios, ya que vendrían condicionados por la práctica clínica.

Observamos que en algunos de los estudios⁽¹³⁻¹⁸⁾, no solamente se valora el efecto de las estatinas, sino que se analizan también otros medicamentos. Entre ellos queremos destacar aspirina, beta-bloqueantes, IECAs y ARaII, ya que al igual que para las estatinas, los resultados no son homogéneos. En general, aquellos estudios que incluyen varias medicaciones sistémicas, no encuentran un efecto protector o al menos no significativo de las estatinas⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. De hecho, sería recomendable que en futuros estudios observacionales en los que se pretendiera evaluar el efecto de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sobre la progresión o incidencia del GAA, se midiera también el consumo de otros medicamentos sistémicos y estos fueran considerados factores de confusión para el análisis estadístico de los datos. De hecho, y como se recoge en las Tablas 1, 2 y 3, no todos los estudios incluyen los mismos factores de confusión en el análisis.

Sin embargo, a pesar de esta disparidad, sí que existen algunos datos experimentales tanto en pacientes como en modelos animales, que pueden ayudar a explicar un efecto protector de las estatinas sobre la progresión y desarrollo del GAA. Entre ellos, debemos destacar el potencial efecto neuroprotector de estos fármacos, que bien podría extenderse al nervio óptico. Las estatinas han mostrado su capacidad para prevenir la muerte neuronal por daño isquémico, habiéndose propuesto como mecanismos de esta neuroprotección la reducción de la toxicidad del glutamato⁽²⁸⁻²⁹⁾ y su capacidad antiinflamatoria de estos fármacos⁽³⁰⁾. Este efecto neuroprotector ha sido también demostrado en un modelo de isquemia-reperfusión de la retina en ratas⁽³⁰⁾. El ensayo de Castro et al. en el que se confirma una mejora en los parámetros estructurales del nervio óptico de los pacientes en tratamiento con estatinas vendría a corroborar la importancia de la neuroprotección en los efectos de las estatinas⁽¹³⁾.

Asimismo, la viabilidad de la cabeza del nervio óptico depende en gran medida de la perfusión ocular especialmente de la retina. En este sentido, las estatinas también son capaces de aumentar el calibre de arterias retinianas⁽¹¹⁾ y bien podría ampliarse este efecto a la vasculatura periférica del nervio óptico. Este efector promotor de la circulación retiniana, se propone como dependiente de un aumento en la producción de óxido nítrico y ha sido confirmado en diferentes modelos animales y estudios clínicos, y corroborado en estos mismos pacientes⁽¹¹⁾.

Pero además de la neuroprotección, no se puede descartar que las estatinas puedan también mejorar el flujo trabecular del humor acuoso, contribuyendo a una reducción de la PIO. La inhibición de la isoprenilación de Rho GTPasa y de la actividad Rho-quinasa, son consecuencia de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y forman parte de los efectos pleiotrópicos de las estatinas. Esta inhibición de Rho-quinasa, es capaz de aumentar de manera significativa la salida del humor acuoso a través de la malla trabecular^(6,31). Además, existe cierta evidencia de que el aumento del óxido nítrico disminuye la PIO⁽³²⁾. La reducción de la PIO ha sido de nuevo confirmada en pacientes⁽¹¹⁾, aunque no queda igualmente reflejada en los estudios observacionales que hemos revisado^(21,22,16).

En resumen, y aunque el resultado no es el mismo en todos los estudios, si existe una base farmacológica para explicar un efecto protector de las estatinas frente a la aparición o al agravamiento del GAA. En este sentido, al profundizar en los datos revisados resultan interesantes algunos aspectos. El primero de ellos es que este efecto parece ser común a todos los fármacos de la clase⁽²³⁾ y que no parece

requerir dosis altas, que incluso podrían ser perjudiciales⁽²⁷⁾. El segundo comentario es el relacionado con la duración del tratamiento, donde de nuevo, nos encontramos con algunas limitaciones. Si bien varios trabajos muestran una mayor protección con tratamientos superiores a 2 años^(2,19), el meta-análisis de los mismos, no llega a reflejar esta situación⁽¹²⁾.

Como conclusión, la evidencia publicada no es suficiente como para recomendar el tratamiento con estatinas con el objetivo de prevenir el avance o la aparición del glaucoma. Sin embargo, no se puede descartar que estos fármacos puedan contribuir a la protección de aquellos pacientes que los usan con el objetivo de controlar su dislipemia o como protección secundaria de eventos cardiovasculares. Sería necesaria la realización de ensayos clínicos con el objetivo de concluir si las estatinas consiguen tal efecto protector que compense la potencial iatrogenia en pacientes que no requieran su empleo con otra finalidad.

Bibliografía

1. Schmeer C, Kretz A, Isenmann S. Therapeutic potential of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for the treatment of retinal and eye diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007; 6(4): 282-287. DOI: 10.2174/187152707781387260
2. Stein JD, Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Richards JE, Musch DC. The relationship between statin use and open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012; 119(10): 2074-2081. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.029
3. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Atherosclerosis y metabolismo lipoproteico. En: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, editores. *Farmacología*. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p.310-318.
4. Villarreal G Jr, Chatterjee A, Oh SS, Oh DJ, Rhee DJ. Pharmacological regulation of SPARC by lovastatin in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55(3): 1657-1665. DOI: 10.1167/iovs.13-12712
5. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on cardiovascular system. *Circ Res* 2017;120(1): 229-243. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
6. Rao PV, Deng PF, Kumar J, Epstein DL. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific Inhibitor Y-27632. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42(5):1029-1037.
7. Martín PY, Piloto DI, Álvarez CG, Fumero GF, Rodríguez RD, Sánchez AL. Fisiología trabecular y glaucoma de ángulo abierto. *Rev Cuba Oftalmol*. 2012; 25(3): 458-466.
8. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121:2081-2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
9. Olson EA, Hainsworth DP, Davis G, Hagan JC. Eye on statins: a comprehensive review. *Mo Med*. 2013; 110(4): 344-348.
10. Wierzbowska J, Robaszkiewicz J, Figurska M, Stankiewicz A. Future possibilities in glaucoma therapy. *Med Sci Monit*. 2010; 16(11): 252-259.
11. Nagaoka T, Takahashi A, Sato E et al. Effect of systemic administration of simvastatin on retinal circulation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):665-70. DOI: 10.1001/archophth.124.5.665
12. McCann P, Hogg RE, Fallis R, Azuara-Blanco A. The effect of statins on intraocular pressure and on the incidence and progression of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(6): 2729-2748. DOI: 10.1167/iovs.15-18595
13. De Castro DK, Punjabi OS, Bostrom AG et al. Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2007; 35: 506-513. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01529.x

- 14.** Iskedjian M, Walker JH, Desjardins O et al. Effect of selected antihypertensives, antidiabetics, statins and diuretics on adjunctive medical treatment of glaucoma: a population based study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(8): 1879-1888. DOI: 10.1185/03007990903035083.
- 15.** Owen CG, Carey IM, Shah S, et al. Hypotensive medication, statins, and the risk of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51(7): 3524-3530. DOI: 10.1167/iovs.09-4821
- 16.** Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1501-1507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.009
- 17.** Ho H, Shi Y, Chua J, et al. Association of systemic medication use with intraocular pressure in a multiethnic asian population: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):196-202. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.5318
- 18.** Pappelis K, Loiselle AR, Visser S, Jansonius NM. Association of Systemic Medication Exposure With Glaucoma Progression and Glaucoma Suspect Conversion in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(14):4548-4555. DOI: 10.1167/iovs.19-27984
- 19.** McGwin G, McNeal S, Owsley C, Girkin C, Epstein D, Lee PP. Statins and other cholesterol-lowering medications and the presence of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122: 822-826. DOI: 10.1001/archophth.122.6.822
- 20.** Artes PH, Chauhan BC. Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 333–354. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.10.002
- 21.** Leung DY, Li FC, Kwong YY, Tham CC, Chi SC, Lam DS. Simvastatin and disease stabilization in normal tension glaucoma: a cohort study. *Ophthalmology.* 2010; 117: 471-476. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.08.016
- 22.** Marcus MW, Müskens RP, Ramdas WD, et al. Cholesterol-lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2012; 7(1): e29724.
- 23.** Talwar N, Musch DC, Stein JD. Association of daily dosage and type of statin agent with risk of open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(3): 263-67. DOI: 10.1371/journal.pone.0029724
- 24.** Whigham B, Oddone EZ, Woolson S, et al. The influence of oral statin medications on progression of glaucomatous visual field loss: A propensity score analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25(3):207-214. DOI: 10.1080/09286586.2017.1399427
- 25.** Ooba N, Iwahashi R, Nogami A, et al. Comparison between high and low potency statins in the incidence of open-angle glaucoma: A retrospective cohort study in Japanese working-age population. *PLoS One* 2020;15(8):e0237617. DOI: 10.1371/journal.pone.0237617
- 26.** Shon K, Sung KR. Dyslipidemia, dyslipidemia treatment, and open-angle glaucoma in the Korean national health and nutrition examination survey. *J Glaucoma* 2019; 28(6): 550-556. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001237
- 27.** Chen HY, Hsu SY, Chang YC, et al. Association between statin use and open-angle glaucoma in hyperlipidemia patients: a Taiwanese population-based case-control study. *Medicine.* 2015; 94(45): e2018. DOI: 10.1097/MD.0000000000002018
- 28.** Zacco A, Togo J, Spence K, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 2003; 23: 11104–11111. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-35-11104.2003
- 29.** Bösel J, Gandor F, Harms C, et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurones. *J Neurochem.* 2005; 92(6): 1386-1398. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02980.x
- 30.** Honjo M, Tanihara H, Nishijima K, et al. Statin inhibits leukocyte-endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:1707–1713. DOI: 10.1001/archophth.120.12.1707

31. Song J, Deng PF, Stinnett SS, Epstein DL, Rao PV. Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(7):2424-2432. DOI: 10.1167/iops.04-0776

32. Kotikoski H, Oksala O, Vapaatalo H, Aine E. Aqueous humour flow after a single oral dose of isosorbide-5-mononitrate in healthy volunteers. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81(4): 355-360. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2003.00109.x

© BY-NC-SA 4.0