

# Caracterización clínica de pacientes con pseudoexfoliación en estudio multicéntrico y asociación a ancestría mapuche-huilliche

Pablo Tomás Romero C.<sup>(1)</sup>, Eguzki Mena A.<sup>(2)</sup>, Danilo Olgún O.<sup>(1,3)</sup>, Luisa Herrera C.<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Departamento de Oftalmología, HCUCH

<sup>(2)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

<sup>(3)</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Félix Bulnes

<sup>(4)</sup>Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile

## SUMMARY

**Introduction:** Pseudoexfoliation Syndrome (PEX) is a multisystemic disease. It is the most common cause of secondary glaucoma, which has a faster progression and worse prognosis. **Objective:** Description of epidemiological and ophthalmological clinical characteristics in patients with PEX at Universidad de Chile Clinical Hospital, San José Hospital, and Félix Bulnes Hospital. **Methods:** Multicenter descriptive study. Clinical records of patients with pseudoexfoliation glaucoma from the past 5 years were reviewed in 3 centers located in the Metropolitan Region. Epidemiological, clinical, treatment, and documented complication characteristics were analyzed. Furthermore, to analyze a possible association between pseudoexfoliation glaucoma and Mapuche-Huilliche ethnicity we used a control group that included patients with primary open-angle glaucoma and no PEX. **Results:** Of 190 eyes from 95 patients, 172 with PEX-related glaucoma (GPEX) were included in the study, 56 were males and 39 females, with an average age of 76,7 years (range 58-92 years). 34,% had a family history of glaucoma. 15,8% (15 patients) had at least one surname of Mapuche origin and 11,6% had two last names. An association was found between the Mapuche-Huilliche ethnicity and the diagnosis of GPEX compared to the control group (Fisher's exact test  $p = 0.007$ ). In the 172 analyzed eyes, the average intraocular pressure was 17,9 (range 7-52). 92 eyes had a visual acuity (VA)  $<0.05$ , of which 29,9% had no light perception, and 80 eyes had VA  $\geq 0.05$ . The average cup-to-disc ratio was 0.76. Mixed cataract was the predominant type, accounting for 56,8% of the total of cataracts, and 19,8% had hypermature/mature cataract. 24 eyes in the total sample had ocular complications, with central retinal vein thrombosis being the most common (5,2%), followed by phacodonesis or lens subluxation (3,5%). The modal number of medications used was 2, and in terms of surgical management 10,5% underwent trabeculectomy, 1,7% received drainage implant, and 23,3% had selective laser trabeculoplasty. **Conclusion:** PEX-related glaucoma in the studied population is a disease that occurs at an older age, leading to severe visual impairment due to the severity of glaucoma. Our findings indicate an association of GPEX and Mapuche-Huilliche ethnicity. Lastly, the importance of early diagnosis and treatment of this condition is emphasized given its high rate of blindness and complications in the studied sample.

**Fecha recepción: 14 julio 2023 | Fecha aceptación: 8 noviembre 2023**

## INTRODUCCIÓN

El síndrome pseudoexfoliativo (PEX), descubierto por primera vez en 1917 por Lindberg, es la principal causa de glaucoma de ángulo abierto secundario (GAA). El PEX afecta aproximadamente al 10-20% de las personas mayores de 60 años, su prevalencia puede llegar a aumentar al 40% en personas mayores de 80 años y es altamente dependiente de la raza y etnicidad<sup>(1,2)</sup>. Este síndrome se caracteriza por la acumulación de una sustancia fibrilar blanquecina en varias estructuras oculares, incluyendo el cristalino, el ángulo iridocorneal, el endotelio corneal, la zónula y los procesos ciliares. Esta acumulación obstruye el flujo en la malla trabecular y puede llevar al desarrollo de glaucoma. Además, se ha descrito una posible asociación con aumento de morbilidad cardiovascular y cerebrovascular<sup>(3)</sup>. Aunque no se comprende completamente el componente genético involucrado, se ha identificado una mutación autosómica dominante en el gen *LOXL1* asociada con este síndrome<sup>(4)</sup>. Asimismo, se ha estudiado su distribución étnica y geográfica con una prevalencia que varía del 0% al 30% a nivel mundial. Por ejemplo, es prácticamente inexistente en las poblaciones esquimales de Groenlandia<sup>(5)</sup> y no hay casos reportados en la población inuit que reside en el Ártico ni en afroamericanos. En contraste, afecta a más del 50% de los casos de glaucoma de ángulo abierto en los países escandinavos y presenta una alta prevalencia en los samis (pueblo indígena del norte de Europa)<sup>(6-9)</sup>. En las poblaciones árabes la prevalencia es alta. en Arabia Saudita se presenta en un 19% y en Omán es responsable de la mitad de los casos de glaucoma<sup>(10,11)</sup>. En Estados Unidos la prevalencia de glaucoma pseudoexfoliativo (GPEX) es del 6% de los casos de glaucoma<sup>(12)</sup>. Y se estima que la prevalencia de PEX en hispanoamericanos en Nuevo México se sitúa entre el 3% y el 6%<sup>(13)</sup>.

Existe un riesgo de conversión de PEX a GPEX del 5% a los 5 años y del 15%, a los 10 años<sup>(14)</sup>. El GPEX es más grave que el glaucoma de ángulo abierto primario (GPAA). A nivel nacional no se han realizado estudios epidemiológicos, clínicos o clínico-básicos relacionados con el PEX/GPEX en particular. Se cree posible que exista una mayor prevalencia de pseudoexfoliación en pacientes con apellidos de origen mapuche-huilliche en comparación con aquéllos con apellidos españoles. En la encuesta de salud realizada en Chile en 2010, se encontró una razón de probabilidades de 1,8 entre el glaucoma y la población mapuche-huilliche.

El GPEX se presenta como pérdida de visión asimétrica con aumento de presión intraocular (PIO) y mayor resistencia a medicamentos. Tiene asociaciones con otras enfermedades oftalmológicas, siendo destacable su asociación con ser un factor de riesgo para trombosis de vena central de la retina (TVCR), catarata, facodonesis y luxación/subluxación del cristalino<sup>(14)</sup>. A diferencia de otros tipos de glaucoma no estaría asociado a infección por *Helicobacter pylori*<sup>(15)</sup>. En el estudio por imágenes se puede observar OCT angiográfico con disminución de los capilares radiales peripapilares, una densidad vascular macular disminuida<sup>(16)</sup>. También se ha observado una disminución en la densidad del endotelio corneal respecto a sujetos que no presentan la enfermedad<sup>(2)</sup>. El tratamiento de GPEX suele ser más agresivo que el del glaucoma primario de ángulo abierto y puede ser mediante trabeculectomía, instalación de dispositivo filtrante o láser<sup>(17,18)</sup>. En esta publicación se describirán características epidemiológicas y clínicas en pacientes con GPEX en Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital San José y Hospital Félix Bulnes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio descriptivo observacional multicéntrico se incluyeron un total de 172 ojos de 95 pacientes con diagnóstico de GPEX, atendidos en tres centros de la Región Metropolitana durante los últimos siete años. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de las fichas clínicas de los pacientes. Se recopilaron variables relacionadas con las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y complicaciones documentadas. Las variables epidemiológicas incluyeron la edad, el sexo, pertenencia a las etnias mapuche-huilliche y antecedentes médicos relevantes. Las variables clínicas incluyeron los síntomas, la agudeza visual de cada ojo, la presión intraocular y los resultados de los exámenes médicos. Se registraron los tratamientos recibidos, incluyendo número de medicamentos e intervenciones quirúrgicas. Se diferenció según el ojo operado y la intervención específica recibida, como cirugía mediante trabeculoplastia o tubo y/o láser mediante iridotomía o SLT. Asimismo, se documentaron y analizaron las complicaciones asociadas a la enfermedad, tales como TVCR, luxación o subluxación del cristalino, sinequias posteriores o anteriores. También se incluyeron los pacientes con asociación de cataratas, registrando el tipo de catarata, si recibieron intervención quirúrgica y si hubo complicaciones durante esta intervención. Para evaluar la asociación de ascendencia mapuche-huilliche y el GPEX se usó como grupo control pacientes con GPAA y sin GPEX, los cuales fueron escogidos aleatoriamente a partir de la base de datos de pacientes evaluados en las mismas fechas y en los mismos hospitales. La relación en el número de controles y pacientes con GPEX fue de 2-1 y éstos fueron pareados en relación con su edad, sexo y hospital de procedencia. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el test de Fisher. La obtención de los datos se llevó a cabo, respetando los principios éticos y la privacidad de los pacientes.

**Tabla 1. Distribución de GPEX por sexo y edad en población de 95 pacientes**

Edad	Masculino	Femenino	Total
50 - 59	0	1	1
60 - 69	11	3	14
70 - 79	25	20	45
> 80	20	15	35
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>39</b>	<b>95</b>

## RESULTADOS

Un total de 95 pacientes se estudiaron con diagnóstico de GPEX (172 ojos). La edad promedio de los pacientes fue de 76,7 años (rango 58 - 92 años) con mayor prevalencia en las edades avanzadas (Tabla 1). La distribución fue de 56 hombres y 39 mujeres dando una proporción de 1,46:1. La presentación de antecedentes familiares de glaucoma se dio en 16 individuos (34%) de los que tienen antecedentes conocidos. Respecto a la etnia, 15,8% tenían al menos un apellido mapuche-huilliche y 11,6% presentaron ambos apellidos. La edad de presentación en población mapuche-huilliche fue mayor (Tabla 2). Se encontró que

**Tabla 2. Distribución de GPEX por etnia y edad en población de 95 pacientes**

Edad	Mapuche/ huilliche	No mapuche/ No huilliche
50 - 59	1	0
60 - 69	1	13
70 - 79	4	41
> 80	9	26
	15	80

hubo una asociación entre ascendencia mapuche-huilliche y el diagnóstico de GPEX en comparación con el grupo control (test exacto de Fisher  $p = 0.007$ ) (Tabla 3). Al momento del diagnóstico la presión intraocular promedio fue de 17,9 mmHg (rango 7 - 52 mmHg). 92 ojos presentaron una agudeza visual (AV)  $< 0.05$ ; de éstos el 29,9% presentó apercepción de luz. 80 ojos presentaron AV  $\geq 0.05$ .

Respecto a la asimetría ocular 57 pacientes (60%) tuvieron un ojo con AV >0.05 y otro ≤ 0.05. La excavación promedio fue de 0.76. La catarata mixta fue la predominante, dando cuenta de un 56,8% del total de ojos con cataratas (81 ojos) y un 19,8% presentó catarata hipermadura/madura. 24 ojos del total analizado presentaron complicaciones oculares. La más frecuente fue en un 5,2% TVCR, seguido por la facodonesis o subluxación del cristalino con un 3,5%. La moda de medicamentos utilizados fue de 2 y en cuanto al manejo quirúrgico, un 10,5% se realizó trabeculectomía, 1,7% dispositivo filtrante y un 23,3% trabeculoplastia láser selectiva.

**Tabla 3. Comparación ascendencia mapuche-huilliche entre pacientes con GPEX y GPAA sin pseudoexfoliación**

	GPEX	GPAA (control)	
Mapuche/ huilliche	15	11	26
No mapuche/ No huilliche	80	189	269
	95	200	295

Cálculo estadístico de test de Fisher  $p = 0.007$

## DISCUSIÓN

Al analizar los datos obtenidos de pacientes con GPEX, los resultados revelaron una diferencia según el sexo, con mayor número de diagnóstico de glaucoma en hombres en comparación con mujeres. Este hallazgo contrasta con lo que se considera clásico en el glaucoma, donde se esperaba una mayor incidencia en mujeres<sup>(19)</sup>. Estos resultados subrayan la importancia de considerar el factor de sexo en el diagnóstico GPEX. Además, se observó que la población estudiada presentaba una edad promedio considerablemente mayor (76,7 años) en comparación con el promedio general de la población con glaucoma de ángulo abierto (59,8 años)<sup>(20)</sup>. Según los datos presentados en la tabla, más del 80% de los pacientes incluidos en el estudio tenían más de 70 años y un 86% para casos mapuche-huilliche. Esto puede verse influenciado debido al

nivel socioeconómico más vulnerable que presenta la población mapuche-huilliche<sup>(21)</sup>. Aun así, estos hallazgos indican que el GPEX se presenta a una edad más avanzada en comparación con el glaucoma típico, el cual suele manifestarse en etapas más tempranas de la vida. Este aspecto es relevante para comprender la naturaleza y las características clínicas del GPEX en esta población específica. Es importante destacar que los pacientes incluidos en este estudio pertenecían principalmente a las comunas de Cerro Navia e Independencia. Llama la atención que el porcentaje de pacientes con apellidos de ascendencia mapuche-huilliche que presentaron glaucoma pseudoexfoliativo (15,8%) sea mayor que el porcentaje de población mapuche-huilliche en las regiones de Cerro Navia e Independencia (14 y 5% respectivamente)<sup>(21,22)</sup>. Además, al comparar el número de casos de pacientes GPEX con ascendencia mapuche-huilliche con el número de casos de pacientes GPAA y no PEX con ascendencia mapuche-huilliche, se encontró que la ascendencia mapuche-huilliche está asociada a GPEX (test exacto de Fisher  $p = 0.007$ ). No obstante, es importante reconocer que este estudio no llevó a cabo un análisis genético específico para caracterizar mejor a la población con ascendencia mapuche-huilliche, lo cual representa una limitación. Futuras investigaciones que aborden el tema en cuestión podrían brindar información más precisa y profunda sobre la influencia genética en la presentación del GPEX en la población mapuche-huilliche. Un aspecto destacado de este estudio es la concordancia con la literatura existente en relación con la asimetría ocular del GPEX. Se encontró que uno de los ojos presentaba una afectación más profunda, mientras que el otro ojo mostraba una afectación notablemente menor o incluso la ausencia de manifestaciones de la enfermedad. Este patrón asimétrico en la presentación del GPEX es consistente con numerosos estudios previos. Además, en este estudio más de la mitad de los pacientes presentaron una pérdida de visión

<0.05 de AV y un 29,9% apercpción de luz, lo cual es concordante con la severidad y progresión con otros informes de la literatura<sup>(23)</sup>. Estos resultados refuerzan la validez y la generalización de los hallazgos obtenidos.

### CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio proporciona una visión detallada de las características epidemiológicas y clínicas de pacientes con GPEX en una población específica de la Región Metropolitana. Los resultados indican que el GPEX tiende a presentarse en edades avanzadas y se asocia de manera significativa con ascendencia mapuche-huilliche. Además, se confirma la asimetría ocular en la presentación de la enfermedad y la severidad de la pérdida de visión en los pacientes afectados. Más aún, se observó que el GPEX fue más prevalente en hombres, por lo que se sugiere la importancia de considerar el factor de sexo en el diagnóstico del GPEX. Asimismo, creemos que el

posible impacto genético en su manifestación en la población mapuche-huilliche es un campo que todavía permanece por estudiarse. La alta prevalencia de catarata mixta y complicaciones oculares observada en este estudio resaltan la necesidad de un manejo oftalmológico cuidadoso y un enfoque terapéutico individualizado para los pacientes con GPEX; sin embargo, es importante destacar que este estudio presenta ciertas limitaciones, como la falta de análisis genéticos detallados y la inclusión de pacientes de una región específica, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones. Futuras investigaciones que aborden aspectos genéticos y factores de riesgo adicionales podrían proporcionar una comprensión más completa de la enfermedad y sus determinantes en diferentes poblaciones. En última instancia, este estudio contribuye al conocimiento sobre el GPEX y puede servir como punto de partida para futuras investigaciones y enfoques terapéuticos en esta población específica.

### AGRADECIMIENTOS

*Felipe Medina, programa Bioestadística, Escuela de Salud Pública y Facultad de Medicina Universidad de Chile.*

## REFERENCIAS

1. Sánchez Acosta L, Rodríguez Suárez B, Méndez Duque de Estrada AM, Cárdenas Chacón D, Nafeh Mengua MI, Sánchez Acosta L *et al.* Caracterización clínica y epidemiológica del síndrome pseudoexfoliativo. *Revista Cubana de Oftalmología* 2020;33.
2. Palko JR, Qi O, Sheybani A. Corneal alterations associated with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: a literature review. *J Ophthalmic Vis Res* 2017;12:312-24.
3. Velázquez Pinillos NM, Pérez Marrero MJ, Rodríguez López EI, Tirado Garcés CM, *et al.* Pseudoexfoliación ocular: un signo de alerta temprana de enfermedades sistémicas. *Revista Cubana de Oftalmología* 2020;33(4) e989.
4. Behera G, Kaliaperumal S. Commentary: The genetics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2022;70:2028-9.
5. Ostensfeld-Åkerblom A. Pseudoexfoliation in Eskimos (Inuit) in Greenland. *Acta Ophthalmologica* 1988;66:467-8.
6. Aström S, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:828-31.
7. Aström S, Stenlund H, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scandinavica* 2007;85:832-7.
8. Sasaki H, Jonasson F, Kojima M, Katoh N, Ono M, Takahashi N *et al.* The Reykjavik eye study--prevalence of lens opacification with reference to identical Japanese studies. *Ophthalmologica* 2000;214:412-20.
9. Zenkel M, Pöschl E, Von der Mark K, Hofmann-Rummelt C, Naumann GOH, Kruse FE *et al.* Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3742-52.
10. Summanen P, Tönjum AM. Exfoliation Syndrome Among Saudis. *Acta Ophthalmologica* 1988;66(S184):107-11.
11. Bialasiewicz AA, Wali U, Shenoy R, Al-Saeidi R. Patients with secondary open-angle glaucoma in pseudoexfoliation (PEX) syndrome among a population with high prevalence of PEX. [Clinical findings and morphological and surgical characteristics]. *Ophthalmologie* 2005;102:1064-8.
12. Cashwell LF, Shields MB. Exfoliation syndrome. Prevalence in a southeastern United States population. *Arch Ophthalmol* 1988;106:335-6.
13. Jones W, White RE, Magnus DE. Increased occurrence of exfoliation in the male, Spanish American population of New Mexico. *J Am Optom Assoc* 1992;63:643-8.
14. Henry CJ, Krupin T, Schmitt M, Lauffer J, Miller E, Ewing MQ *et al.* Long term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1987;94:545-50.
15. Zeng J, Liu H, Liu X, Ding C. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:5238-45.
16. Düzova E, Demirok G, Üney G, Kaderli A, Yakın M, Özbek-Uzman S *et al.* Optical coherence tomography angiography findings in primary open-angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2022;52:252-61.

17. Gabai A, Cimarosti R, Battistella C, Isola M, Lanzetta P. Efficacy and safety of trabeculectomy versus nonpenetrating surgeries in open-angle glaucoma: a meta-analysis. *J Glaucoma* 2019;28:823–33.
18. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaissen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:810–21.
19. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2018;96:e277–84.
20. Gordon MO. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714.
21. Barozet E, Valenzuela CY, Cifuentes L, Verdugo RA, Herrera L, Acuña M *et al.* The Chilean socio-ethno-genomic cline. *Biodemography and Social Biology* 2021;66:156–71.
22. Lorenzo Bermejo J, Boekstegers F, González Silos R, Marcelain K, Baez Benavides P, Barahona Ponce C *et al.* Subtypes of native American ancestry and leading causes of death: Mapuche ancestry-specific associations with gallbladder cancer risk in Chile. *PLoS Genet* 2017;13:e1006756.
23. Gajardo Polanco S. Región Metropolitana de Santiago pueblos indígenas: resultados encuesta casen 2017. 2019.
24. Mahabadi N, Foris LA, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>



**CORRESPONDENCIA**

Eguzki Felipe Mena Andonegui  
 E-mail: [eguzkimena@ug.uchile.cl](mailto:eguzkimena@ug.uchile.cl)  
 Fono: 569 8439 2481