



**Universidad de Valladolid**



**TRABAJO FIN DE MÁSTER  
MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS:  
Glaucoma**

**Curso 2024-2025**

**Efecto de antiinflamatorios tópicos sobre los niveles de  
marcadores de inflamación en humor acuoso de pacientes con  
glaucoma**

Estudiante: Juan Camilo Superlano Hernández

Tutor: Dr. Ramón Bringas Calvo  
Tutora académica: Dra. Yolanda Diebold

Julio 2025

## RESUMEN

**Introducción.** El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) es una neuropatía óptica progresiva asociada a un estado de inflamación crónica de bajo grado, evidenciado por niveles elevados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleucina 8 (IL8) en el humor acuoso. El uso de corticosteroides tópicos en el preoperatorio de la cirugía filtrante ha demostrado beneficios clínicos, pero no se ha evaluado su impacto sobre los niveles intraoculares de estos marcadores inflamatorios.

**Objetivo.** Evaluar y comparar los niveles de TNF $\alpha$  e IL8 en humor acuoso de pacientes con GPAA sometidos a cirugía, en función del uso o no de pretratamiento con corticosteroides tópicos (dexametasona o fluorometolona).

**Material y métodos.** Estudio observacional descriptivo transversal realizado en 30 pacientes con GPAA, divididos en tres grupos: grupo A (cirugía de catarata, sin pretratamiento corticosteroideo), grupo B (cirugía filtrante con pretratamiento con dexametasona tópica) y grupo C (cirugía filtrante con pretratamiento con fluorometolona tópica). El pretratamiento consistió en la administración de una gota cada 8 horas durante 7 días previos a la cirugía. Se obtuvieron muestras de humor acuoso intraoperatorias para la medición de TNF $\alpha$  e IL8 mediante ELISA. Se emplearon pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk) y comparación no paramétrica (Kruskal-Wallis).

**Resultados.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TNF $\alpha$  entre los grupos ( $p=0,597$ ). Los niveles de IL8 tampoco mostraron diferencias significativas ( $p=0,094$ ), aunque se observó una mayor dispersión en el grupo tratado con fluorometolona. Ni la dexametasona ni la fluorometolona, administradas durante una semana, lograron una reducción significativa en los niveles de estos marcadores inflamatorios.

**Conclusiones.** En las condiciones estudiadas, el pretratamiento con corticosteroides tópicos no se asocia a una disminución significativa de los niveles de TNF $\alpha$  e IL8 en humor acuoso de pacientes con GPAA. Estos resultados sugieren que podría ser necesario un pretratamiento más prolongado, mayor potencia antiinflamatoria o el control de otros factores proinflamatorios, como la exposición previa a colirios con conservantes, para lograr un impacto significativo en la microinflamación intraocular.

**Este proyecto cuenta con aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA (otorgada el 29 de noviembre de 2025, Anexo 1) y del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de las áreas de salud de Valladolid (acta nº2 de 2025, Anexo 2).**

## ABSTRACT

**Introduction:** Primary open-angle glaucoma (POAG) is a progressive optic neuropathy associated with a chronic low-grade inflammatory state, evidenced by elevated levels of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and interleukin-8 (IL8) in the aqueous humor. The use of topical corticosteroids in the preoperative period of filtering surgery has shown clinical benefits; however, their impact on intraocular levels of these inflammatory markers has not been evaluated.

**Objective:** To assess and compare the levels of TNF $\alpha$  and IL8 in the aqueous humor of patients with POAG undergoing surgery, according to whether they received preoperative treatment with topical corticosteroids (dexamethasone or fluorometholone) or not.

**Materials and Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study including 30 patients with POAG, divided into three groups: Group A (cataract surgery without corticosteroid pretreatment), Group B (filtering surgery with dexamethasone pretreatment), and Group C (filtering surgery with fluorometholone pretreatment). Pretreatment consisted of one drop every 8 hours for 7 days before surgery. Aqueous humor samples were collected intraoperatively, and TNF $\alpha$  and IL8 levels were measured using ELISA. Normality was assessed with the Shapiro-Wilk test, and group comparisons were performed using the Kruskal-Wallis test.

**Results:** No statistically significant differences were found in TNF $\alpha$  levels between groups ( $p=0.597$ ). IL8 levels also showed no significant differences ( $p=0.094$ ), although greater variability was observed in the group treated with fluorometholone. Neither dexamethasone nor fluorometholone, when administered for one week, achieved a significant reduction in the levels of these inflammatory markers.

**Conclusions:** Under the conditions studied, preoperative treatment with topical corticosteroids is not associated with a significant reduction in TNF $\alpha$  and IL8 levels in the aqueous humor of patients with POAG. These results suggest that a longer pretreatment period, greater anti-inflammatory potency, or better control of other proinflammatory factors, such as prior exposure to preserved eye drops, might be necessary to achieve a significant impact on intraocular microinflammation.

**This project has been approved by the IOBA Research Committee (granted on November 29, 2025, Appendix 1) and by the Ethics Committee for Research with Medicines of the Health Areas of Valladolid (record No. 2 of 2025, Appendix 2).**

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que han hecho posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, agradezco profundamente la guía, dedicación y apoyo de mis tutores: al **Dr. Ramón Bringas**, por su constante acompañamiento científico, su paciencia y su compromiso con la calidad del estudio, y a **la Dra. Yolanda Diebold**, por su orientación, disponibilidad y valiosas sugerencias a lo largo de todo el proceso.

Mi especial reconocimiento a la **Dra. Rosa Lobo**, jefa del Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Río Hortega, por facilitar el acceso a los recursos necesarios y por su colaboración técnica imprescindible en la obtención y procesamiento de las muestras.

También extendo mi agradecimiento al **Hospital Universitario Río Hortega** y al **Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid**, instituciones que ofrecieron el marco clínico y científico ideal para el desarrollo de este trabajo.

## ÍNDICE

1. Introducción	Página 7
2. Hipótesis	Página 9
3. Objetivos	Página 9
3.1. Objetivo principal	
3.2. Objetivos específicos	
4. Materiales y Métodos	Página 10
4.1. Diseño del estudio	
4.2. Consideraciones éticas	
4.3. Criterios de inclusión y exclusión	
4.4. Procedimiento, toma de muestra y análisis de marcadores inflamatorios	
4.5. Análisis estadístico	
5. Resultados	Página 13
5.1. Datos demográficos	
5.2 Niveles de TNF $\alpha$ e IL8	
6. Discusión	Página 17
6.1. Limitaciones y propuestas para futuros estudios	
7. Conclusiones	Página 20
8. Bibliografía	Página 21
Anexos	

## 1. INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una neuropatía óptica que conlleva una atrofia progresiva y pérdida de las células ganglionares de la retina y sus axones. Es la primera causa de pérdida visual irreversible a nivel mundial. Entre los subtipos de glaucoma, el glaucoma primario de ángulo abierto (**GPAA**) es el más frecuente y su tratamiento tiene un algoritmo terapéutico amplio que puede ser aplicado según el estadio de la enfermedad (Figura 1). Mientras más inicial sea el grado de afectación de la enfermedad, más conservador podrá ser el tratamiento.<sup>1</sup>

Las posibles intervenciones contemplan el uso de medicación tópica, la aplicación de láser, la cirugía mínimamente invasiva (**MIGS**, por sus siglas en inglés), la cirugía filtrante o el implante de dispositivos de filtración. El objetivo de cualquiera de dichas aproximaciones terapéuticas es mantener o disminuir el nivel de presión intraocular, que es la variable principal sobre la que se puede influir para evitar la progresión de la enfermedad.<sup>2</sup>

La cirugía filtrante es considerada desde hace décadas el *gold standard* en el tratamiento del glaucoma. Funciona creando una fístula intraescleral que facilita el paso de humor acuoso del segmento anterior del ojo al espacio subconjuntival con la consecuente formación de una estructura de reabsorción conocida como ampolla de filtración.

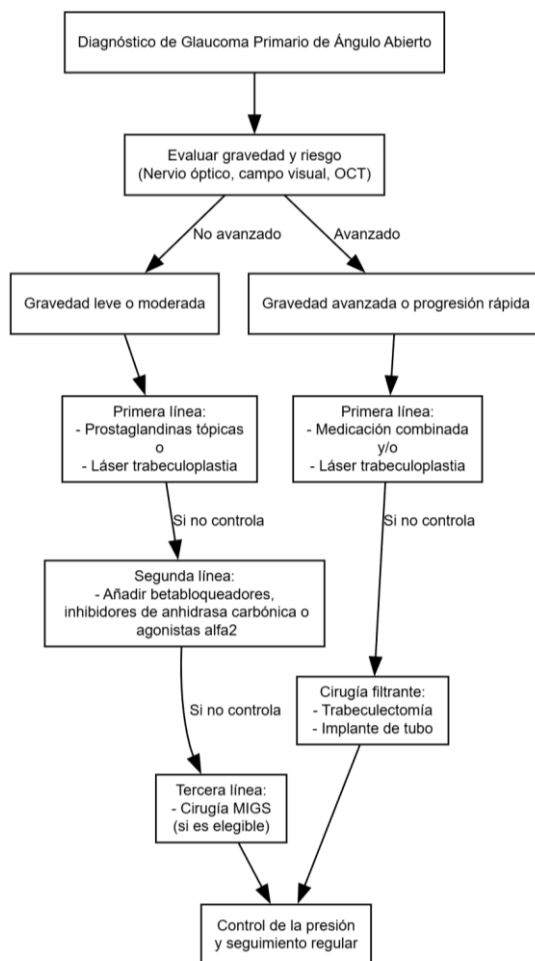


Figura 1. Algoritmo terapéutico del glaucoma.

Esta cirugía se practica en enfermedad avanzada, aunque algunas condiciones pueden requerir que se practique de forma anticipada.<sup>3</sup> Uno de los principales factores determinantes del éxito de la cirugía es el control de la inflamación ocular en el postoperatorio, por esta razón el uso de medicamentos antiinflamatorios tópicos siempre hace parte de la pauta postoperatoria.<sup>4</sup>

Además del beneficio del uso postoperatorio, ha sido comprobado también que el uso preoperatorio de corticosteroides tópicos conlleva a un resultado postoperatorio aún mejor. Esto ha sido concluido observando parámetros como menor necesidad de medicación tópica hipotensora, menor necesidad de

reintervenciones y menor requerimiento de *needling* después de la cirugía.<sup>5</sup> *Needling* es una técnica de manipulación que se puede realizar cuando el efecto postquirúrgico no se considera óptimo, con el fin de evitar una reintervención quirúrgica o falla completa de la cirugía filtrante.

Se ha demostrado que los pacientes con GPAA tienen mayores niveles de marcadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (**TNF $\alpha$** ) y la interleucina 8 (**IL8**) en el humor acuoso. Estos marcadores producen mayor migración de macrófagos, linfocitos T, basófilos y aumentan la proliferación celular.<sup>6</sup> Estos efectos sumados al efecto proinflamatorio producido por el daño tisular durante la cirugía pueden contribuir a un mayor grado de inflamación postoperatoria y disminuir la tasa de éxito de la cirugía.<sup>7</sup>

Los corticosteroides tienen efecto sobre los niveles de estos marcadores inflamatorios.<sup>8</sup> Se han realizado estudios que han demostrado el beneficio del uso de corticosteroides tópicos de forma preoperatoria usando parámetros para medir grados de inflamación en la conjuntiva, por lo que esta evidencia ha permitido incorporar de forma rutinaria en la práctica clínica el uso de corticosteroides tópicos en la pauta preoperatoria.<sup>9</sup>

Se puede intuir, teniendo en cuenta la información proporcionada anteriormente, que el efecto positivo que se obtiene en el postoperatorio de cirugía filtrante en pacientes con GPAA que usan corticosteroides en el preoperatorio se produce como consecuencia de una disminución del estado proinflamatorio que existe de base en estos pacientes. Sin embargo, no hay estudios en los que se hayan cuantificado los niveles de marcadores inflamatorios en humor acuoso que permitan conocer de forma objetiva el efecto del tratamiento con esteroides tópicos en pacientes con GPAA antes de cirugía filtrante.

La catarata es la principal causa de ceguera reversible en el mundo y su tratamiento, la facoemulsificación del cristalino y el implante de lente intraocular es la cirugía más realizada a nivel mundial.<sup>10</sup> Los pacientes con GPAA pueden, naturalmente, requerir tratamiento por catarata y en estos casos no existe una justificación para el uso de corticosteroides de forma preoperatoria.

Por lo tanto, estaría justificado realizar un estudio observacional en el que se evalúe si hay un efecto cuantificable sobre los niveles de marcadores de inflamación en el humor acuoso en pacientes con GPAA que reciben tratamiento con corticosteroides tópicos antes de cirugía filtrante. La diferencia descrita previamente en la aproximación terapéutica a los diferentes tratamientos que requieren los pacientes con GPAA, sea cirugía filtrante o facoemulsificación de cristalino, proporciona las condiciones para realizar una medición comparativa siguiendo las pautas preoperatorias sin necesidad de modificar artificiosamente las indicaciones médicas.

## 2. HIPÓTESIS

Los pacientes con GPAA que reciben tratamiento con corticosteroides tópicos antes de una cirugía filtrante tienen niveles de marcadores de inflamación en el humor acuoso más bajos en el momento de la cirugía.

## 3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es evaluar y comparar los niveles de marcadores de inflamación en humor acuoso de pacientes con GPAA sometidos a diferentes tipos de cirugía (cirugía de catarata y cirugía filtrante) y con distintas condiciones de pretratamiento con corticosteroide tópico.

Como **objetivos específicos** se identifican los siguientes:

1. Medir los niveles de TNF $\alpha$  e IL8 en muestras de humor acuoso de pacientes con GPAA tomadas en diferentes condiciones: durante cirugía de catarata sin pretratamiento con corticosteroide tópico, durante cirugía filtrante con pretratamiento con dexametasona tópica y durante cirugía filtrante con pretratamiento con fluorometolona tópica.
2. Comparar los niveles de marcadores de inflamación entre las distintas condiciones clínicas y analizar la influencia del pretratamiento con corticosteroide tópico, identificando patrones o diferencias entre los grupos estudiados.



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño del estudio

Este trabajo corresponde a un estudio observacional descriptivo transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de GPAA entre el 13 de febrero y el 14 de mayo de 2025, atendidos en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Río Hortega (**HURH**), que cumplían con indicación quirúrgica, ya sea de cirugía de catarata o de cirugía filtrante (trabeculectomía, esclerectomía profunda no perforante o procedimiento equivalente).

Los pacientes fueron clasificados por el investigador principal en uno de tres grupos según el tipo de intervención que requerían acorde al estadio de su enfermedad de base y según el tratamiento tópico que habían recibido de la siguiente forma:

- **Grupo A:** pacientes con GPAA que requieren cirugía de catarata y no recibirán pretratamiento corticosteroideo.
- **Grupo B:** pacientes con GPAA que requieren cirugía filtrante y recibirán pretratamiento con dexametasona tópica.
- **Grupo C:** pacientes con GPAA que requieren cirugía filtrante y recibirán pretratamiento con fluorometolona tópica.

La asignación de los pacientes a cada grupo fue no aleatoria y dependió de la indicación clínica realizada previamente por el médico tratante durante la consulta. Se reclutaron un total de 10 pacientes en cada grupo para un total de 30 muestras.

### 4.2. Consideraciones éticas

El estudio fue llevado a cabo de conformidad con todas las leyes normativas aplicables, de acuerdo con los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, 2013) y las Normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas de 1a 1CH (International Conference of Harmonization).

El uso de dexametasona y de fluorometolona tópicos es parte de la preparación estandarizada para cirugía filtrante de glaucoma. La toma de muestra de humor acuoso se realizó una única vez y de igual forma en todos los pacientes independientemente del tipo de cirugía; la paracentesis utilizada para la toma de la muestra es parte rutinaria de cada cirugía realizada. No se realizaron incisiones adicionales a las requeridas por cada procedimiento. No se presentaron complicaciones durante la toma de muestra en ningún caso. El tratamiento postoperatorio de todos los pacientes fue el indicado de forma

habitual según cada procedimiento sin ninguna modificación por parte del estudio.

Todos los pacientes del estudio, que firmaron un consentimiento informado (Anexo 3) fueron identificados mediante un código numérico. Los datos tanto clínicos como personales fueron tratados con absoluta confidencialidad, según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales garantía de los derechos digitales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

### **4.3. Criterios de inclusión y exclusión**

Los pacientes debían ser mayores de 18 años, tener diagnóstico de GPAA y requerir, de forma natural como parte de su evolución clínica, tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía de catarata o cirugía filtrante.

Se excluyeron pacientes con cualquier enfermedad ocular concomitante que pudiera influir en los niveles de citocinas como uveítis, queratitis, enfermedades infecciosas oculares, traumatismos previos, intervenciones quirúrgicas recientes (menos de seis meses) o antecedentes de cirugía ocular previa. También se excluyeron aquellos con enfermedades sistémicas conocidas de perfil inflamatorio o autoinmune (como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren u otras enfermedades del tejido conectivo), enfermedades infecciosas activas, neoplasias, o que estuvieran bajo tratamiento sistémico con corticosteroides, inmunosupresores o moduladores del sistema inmune. Asimismo, se excluyeron los pacientes que no otorgaron consentimiento informado o que presentaron imposibilidad para la recolección adecuada de la muestra de humor acuoso.

### **4.4. Procedimiento, toma de muestra y análisis de marcadores inflamatorios**

La dexametasona utilizada fue Maxidex 1 mg/ml colirio en suspensión, comercializada por Novartis Farmacéutica (Barcelona, España, código nacional 653502). La fluorometolona usada fue Isopto Flucon 1 mg/ml colirio en suspensión, comercializada por Immedica Pharma AB (Madrid, España, código nacional 957878). La pauta de tratamiento fue, según correspondía en cada grupo, de una gota de dexametasona 1 mg/ml o de fluorometolona 1 mg/ml cada 8 horas durante los siete días previos a la cirugía.

Durante cada procedimiento quirúrgico, a través de una paracentesis a cámara anterior realizada con cuchillete de 15º, se tomó una muestra de humor acuoso de entre 200 y 300 microlitros usando una cánula de 25G y una jeringa de 1 ml.

Las muestras se introdujeron en un tubo de cristal y posteriormente se trasladaron al Servicio de Análisis Clínico del HURH donde fueron procesadas.

Se cuantificó la presencia de dos marcadores inflamatorios, TNF $\alpha$  e IL8, en las muestras de humor acuoso recogidas. La medición de TNF $\alpha$  y de IL8 se realizó mediante Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzima (**ELISA**) usando un kit de DIAsource ImmunoAssays (comercializado por Diasource Iberia SL en Barcelona, España) y un kit de Invitrogen de ThermoFisher Scientific (comercializado por ThermoFisher Scientific Slu. en Madrid, España), respectivamente, siguiendo las instrucciones de los fabricantes.

#### **4.5. Análisis estadístico**

En primer lugar, se evaluó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk, dado que es un test adecuado para muestras pequeñas ( $n < 50$ ). Esta prueba permite determinar si los datos siguen una distribución normal, lo cual es un requisito para aplicar pruebas estadísticas paramétricas.

Dado que en varios grupos las variables TNF $\alpha$  e IL8 no seguían una distribución normal ( $p \leq 0,05$ ), se optó por utilizar la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para comparar los niveles de cada marcador entre los tres grupos. Esta prueba es la alternativa no paramétrica al análisis de la varianza (ANOVA) cuando no se cumple el supuesto de normalidad. Permite comparar las medianas de más de dos grupos independientes, evaluando si existen diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones.

Se consideró un valor de  $p \leq 0,05$  como límite para la significación estadística. El análisis se realizó utilizando el software estadístico jamovi (disponible en [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)), adecuado para este tipo de datos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Datos demográficos

En los grupos A (sin pretratamiento corticosteroideo) y B (pretratamiento con dexametasona tópica) hay un predominio de mujeres (70 % y 80 % respectivamente) mientras que el grupo C (pretratamiento con fluorometolona tópica) tuvo una mayor proporción de hombres (60 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexo entre los grupos ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a la edad, el grupo B presentó la media más alta con 71,5 años seguido por el grupo A con 69,0 años, mientras que el grupo C tuvo la media más baja con 61,9 años. Las edades mínimas oscilaron entre 38 y 59 años, y las máximas entre 82 y 89 años. La mediana fue mayor en el grupo A (71,0 años) y menor en el grupo C (64,5 años). Estos datos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis descriptivo univariado de la edad por grupos.

Grupo	Media (años) y Desviación Estándar (DE)	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
A	69,0 ± 13,25	38	66,5	71,0	74,8	89
B	71,5 ± 6,72	59	69,3	70,5	73,5	84
C	61,9 ± 13,79	38	51,5	64,5	71,3	82

A = sin pretratamiento corticosteroideo; B = pretratamiento con dexametasona tópica; C = pretratamiento con fluorometolona tópica.

Al analizar el sexo con prueba de Chi-cuadrado y la edad con prueba de Kruskal-Wallis, ambas variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en esta muestra ( $p > 0,05$ ).

### 5.2. Niveles de TNF $\alpha$ e IL8

La evaluación de la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk mostró que para TNF $\alpha$ , los grupos A y C no presentaron distribución normal ( $p < 0,05$ ), mientras que el grupo B sí mostró normalidad ( $p = 0,110$ ), esto se puede visualizar en la Tabla 2. Los datos de IL8 no presentaron distribución normal en ninguno de los tres grupos ( $p < 0,05$ ), como se demuestra en la Tabla 3. Por lo tanto, se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para la comparación entre grupos.

Tabla 2. Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk) para TNF $\alpha$ .

Grupo	W	p-valor	Interpretación
A	0,596	0,000049	<b>No normal</b>
B	0,874	0,110	Compatible con normal
C	0,666	0,000338	<b>No normal</b>

A = sin pretratamiento corticosteroideo; B = pretratamiento con dexametasona tópica; C = pretratamiento con fluorometolona tópica.

Tabla 3. Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk) para IL8.

Grupo	W	p-valor	Interpretación
A	0,604	0,000062	<b>No normal</b>
B	0,799	0,014	<b>No normal</b>
C	0,445	0,0000008	<b>No normal</b>

A = sin pretratamiento corticosteroideo; B = pretratamiento con dexametasona tópica; C = pretratamiento con fluorometolona tópica.

Para TNF $\alpha$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ( $H = 1,033$ ,  $p = 0,597$ ), como se muestra en la Figura 2. De manera similar, los niveles de IL8 tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $H = 4,727$ ,  $p = 0,094$ ), aunque este valor se acercó al umbral de significación con mayor variabilidad en el grupo C, lo cual puede observarse en la Figura 3.

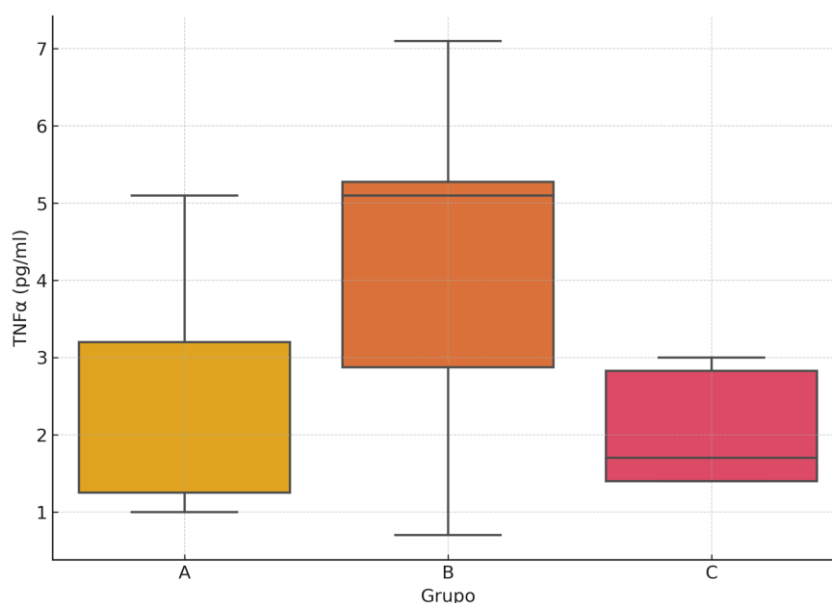


Figura 2. Niveles de TNF $\alpha$  (en pg/ml) en humor acuoso por grupo. A = sin pretratamiento corticosteroideo; B = pretratamiento con dexametasona tópica; C = pretratamiento con fluorometolona tópica.

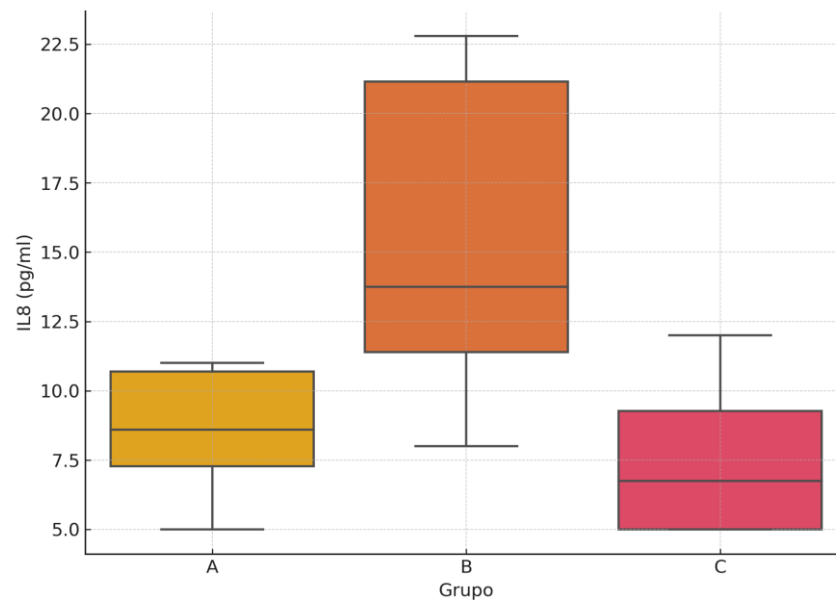


Figura 3. Niveles de IL8 (en pg/ml) en humor acuoso por grupo. A = sin pretratamiento corticosteroideo; B = pretratamiento con dexametasona tópica; C = pretratamiento con fluorometolona tópica.

## 6. DISCUSIÓN

En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TNF $\alpha$  e IL8 en humor acuoso entre los pacientes con GPAA que recibieron pretratamiento con corticosteroides tópicos (dexametasona o fluorometolona) y aquellos que no recibieron pretratamiento. Estos hallazgos sugieren que, dentro de las condiciones estudiadas, el uso de corticosteroides tópicos no se asoció con una disminución significativa de estos dos marcadores inflamatorios en humor acuoso.

El TNF $\alpha$  es una citocina proinflamatoria implicada en la muerte celular y en procesos neurodegenerativos, mientras que la IL8 es un mediador inflamatorio relacionado con la quimiotaxis de neutrófilos y otros leucocitos. Aunque algunos estudios previos han sugerido que los corticosteroides pueden modular la respuesta inflamatoria ocular, nuestros resultados no evidenciaron una alteración significativa en los niveles de estas citocinas con el uso de dexametasona o fluorometolona, específicamente en el humor acuoso.

La inclusión en cada grupo dependió de la indicación clínica realizada por el médico tratante durante la consulta, particularmente en cuanto a la elección del tratamiento antiinflamatorio tópico. Los pacientes del grupo A fueron seleccionados en función de su indicación quirúrgica (solo cirugía de catarata), lo cual podría reflejar un estadio menos avanzado de la enfermedad en comparación con los grupos B y C, que incluían pacientes con indicación de cirugía filtrante. Este proceso introduce un posible sesgo de selección que podría haber influido en los niveles basales de los marcadores inflamatorios evaluados.

Es importante considerar que el tamaño de muestra relativamente pequeño (10 pacientes por grupo) puede limitar la potencia estadística del análisis, especialmente para IL8, donde se observó una tendencia cercana a la significación. El tiempo de pretratamiento fue de solo una semana, lo cual podría haber sido insuficiente para lograr una reducción significativa de la inflamación intraocular medida a través de TNF $\alpha$  e IL8. Hay estudios previos que han demostrado beneficios clínicos del uso de corticosteroides preoperatorios en lo que han empleado periodos de tratamiento más prolongados, de hasta dos a cuatro semanas. Esto sugiere que ampliar la duración del tratamiento podría generar un mayor efecto antiinflamatorio detectable en el humor acuoso.<sup>11</sup>

Otro factor que considerar es el uso concomitante de medicamentos antiglaucomatosos. La mayoría de los pacientes que requieren cirugía filtrante suelen estar bajo tratamiento con múltiples fármacos hipotensores tópicos, algunos durante periodos prolongados. Está bien documentado que el uso crónico de estos medicamentos, especialmente cuando combinan varios principios activos, puede inducir inflamación crónica de la superficie ocular, con

aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias.<sup>12</sup> Esta situación podría haber condicionado niveles basales elevados de TNF $\alpha$  e IL8, que un pretratamiento breve con corticosteroides tópicos no logró modular suficientemente. Además, no se realizó un ajuste en el análisis por el número ni la duración de los tratamientos antiglaucomatosos de cada paciente, lo que podría haber generado un sesgo.

Asimismo, debe mencionarse la posible influencia del cloruro de benzalconio (**BAK**), un conservante presente en muchos colirios oftálmicos, incluidos los corticosteroides utilizados. El BAK está ampliamente asociado a efectos tóxicos e inflamatorios sobre la superficie ocular, favoreciendo la disrupción de la barrera epitelial, la apoptosis celular y la producción local de mediadores inflamatorios.<sup>13</sup> Por lo tanto, es posible que la presencia de BAK haya contrarrestado en parte el potencial efecto antiinflamatorio del corticosteroide tópico, afectando la interpretación de los resultados.

Los grupos A (cirugía de catarata) y B (dexametasona + cirugía filtrante) presentaron una edad media de 69 y 71,5 años respectivamente, mientras que el grupo C (fluorometolona + cirugía filtrante) mostró una edad media menor, de 61,9 años. Esta diferencia puede haber influido en los niveles de citocinas analizadas, dado que el envejecimiento se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado, lo que podría predisponer a niveles más elevados de mediadores inflamatorios como TNF $\alpha$  e IL8.<sup>14</sup> Por lo tanto, la menor edad del grupo C podría haber atenuado las posibles diferencias observadas en los niveles de estos marcadores. Esta diferencia etaria debe considerarse como una limitación del estudio y futuros trabajos deberían incluir diseños que controlen este factor mediante una distribución etaria más homogénea o un ajuste estadístico adecuado.

Además, en los grupos A y B se observó un predominio de mujeres (70 % y 80 %, respectivamente), mientras que en el grupo C predominó la población masculina (60 %). Esta disparidad en la composición por sexo podría haber influido en los niveles de las citocinas analizadas, dado que existen diferencias biológicas en la respuesta inmunitaria entre hombres y mujeres.<sup>15</sup>

A pesar de estos hallazgos, se observó una mayor dispersión en los niveles de IL8, particularmente en el grupo C (fluorometolona + cirugía filtrante), lo cual podría estar relacionado tanto con la menor potencia antiinflamatoria conocida de la fluorometolona en comparación con la dexametasona, como con las características basales heterogéneas de este grupo.



## **6.1 Limitaciones y propuestas para futuros estudios**

Los resultados de este trabajo deben interpretarse considerando varias limitaciones metodológicas, entre ellas, la asignación no aleatoria de los pacientes a los grupos, que dependió de la indicación clínica del médico tratante, lo cual pudo introducir sesgos de selección. Además, el tamaño muestral reducido limita la potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos. El tiempo de pretratamiento con corticosteroides fue corto, posiblemente insuficiente para generar cambios detectables en los niveles de TNF $\alpha$  e IL8. También se debe considerar la influencia de factores no controlados, como el uso concomitante de fármacos antiglaucomatosos, la presencia de conservantes como el BAK y las diferencias en edad y sexo entre los grupos, que podrían haber afectado los resultados.

Un diseño metodológicamente más robusto habría requerido la aleatorización en la asignación de los tratamientos antiinflamatorios, así como la restricción o el emparejamiento de los pacientes según el estadio de la enfermedad, o la aplicación de ajustes estadísticos más sofisticados para controlar las diferencias en las características basales. Futuros estudios con muestras más grandes de pacientes, el análisis de un panel más amplio de citocinas, un periodo de pretratamiento más prolongado (idealmente entre dos y cuatro semanas), y un control más estricto del número y tipo de medicamentos antiglaucomatosos previos, especialmente aquellos con BAK u otros conservantes, podrían aportar mayor claridad sobre el impacto de los corticosteroides tópicos en la microinflamación intraocular en pacientes con GPAA.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes con GPAA, independientemente del tipo de cirugía o del uso de corticosteroides tópicos en el preoperatorio, presentan niveles detectables de TNF $\alpha$  e IL8 en humor acuoso, lo que respalda la presencia de un estado de inflamación basal en esta patología.
2. El pretratamiento con dexametasona o fluorometolona, administrado de forma tópica durante siete días antes de la cirugía filtrante, no tiene un impacto significativo sobre los niveles intraoculares de TNF $\alpha$  e IL8. Además, el comportamiento heterogéneo de los niveles de IL8, especialmente en el grupo tratado con fluorometolona, apunta a que la potencia antiinflamatoria de este corticosteroide podría ser insuficiente en este contexto clínico.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. *JAMA* 2021;325(2):164-174. DOI: 10.1001/jama.2020.21899
2. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2020;128(1):71-150. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.10.022
3. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Medical Clinics Of North America* 2021;105(3):493-510. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.004
4. Agnifili L, Sacchi M, Figus M, Posarelli C, Lizzio RAU, Nucci P, et al. Preparing the ocular surface for glaucoma filtration surgery: an unmet clinical need. *Acta Ophthalmologica* 2022;100(7):740-51. DOI: 10.1111/aos.15098
5. Almatlouh A, Bach-Holm D, Kessel L. Steroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the postoperative regime after trabeculectomy – which provides the better outcome? A systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* 2018;97(2):146-57. DOI: 10.1111/aos.13919
6. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and opportunities. *Pharmaceutical Research* 2019;36(3). DOI: 10.1007/s11095-019-2569-8
7. Yu DY, Morgan WH, Sun X, Su EN, Cringle SJ, Yu PK, et al. The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery. *Progress In Retinal And Eye Research* 2009;28(5):303-28. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.004
8. He R, Li X, Zhang S, Liu Y, Xue Q, Luo Y, et al. Dexamethasone inhibits IL-8 via glycolysis and mitochondria-related pathway to regulate inflammatory pain. *BMC Anesthesiology* 2023;23(1). DOI: 10.1186/s12871-023-02277-9
9. Mastropasqua L, Agnifili L, Mastropasqua R, Fasanella V. Conjunctival modifications induced by medical and surgical therapies in patients with glaucoma. *Current Opinion In Pharmacology* 2012;13(1):56-64. DOI: 10.1016/j.coph.2012.10.002
10. Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, Varadaraj V, Khanna RC. Cataracts. *The Lancet* 2022;401(10374):377-89. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01839-6

11. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, Vandewalle E, Renier C, Van de Veire S, et al. Preoperative Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug or Steroid and Outcomes after Trabeculectomy. *Ophthalmology* 2010;117(7):1324-1330. DOI: 10.1016/j.opthta.2009.11.038
12. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. *Ophthalmology* 1999;106(3):556-563. DOI: 10.1016/s0161-6420(99)90116-1
13. Nagstrup AH. The use of benzalkonium chloride in topical glaucoma treatment. *Acta Ophthalmologica* 2023;101(S278):3-21. DOI: 10.1111/aos.15808
14. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology* 2021;64(2):109-122. DOI: 10.1007/s12016-021-08899-6
15. Huang Z, Chen B, Liu X, Li H, Xie L, Gao Y, et al. Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single-cell transcriptomic analysis. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences* 2021;118(33). DOI: 10.1073/pnas.2023216118