

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO  
EN SU ASOCIACIÓN CON PERFIL POLIMÓRFICO DEL GEN LOXL1 E  
HIPOACUSIA EN POBLACIÓN MEXICANA**

**Por**

**DR. JONATHAN OCTAVIO RODRÍGUEZ CUEVAS**

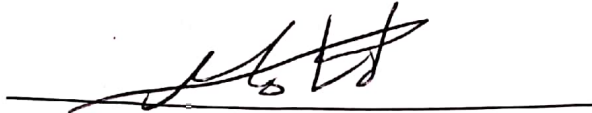
**Como requisito para obtener el grado de**

**Especialista en OFTALMOLOGÍA**

**Febrero, 2019**

**SÍNDROME PSEUDOEXFOLIATIVO Y GLAUCOMA PSEUDOEXFOLIATIVO  
EN SU ASOCIACIÓN CON PERFIL POLIMÓRFICO DEL GEN LOXL1 E  
HIPOACUSIA EN POBLACIÓN MEXICANA**

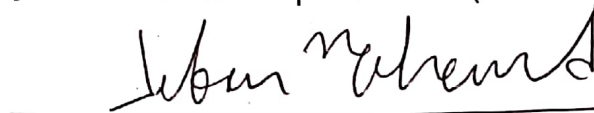
**Aprobación de la tesis:**



Dr. med. Karim Mohamed Noriega (Director de tesis)



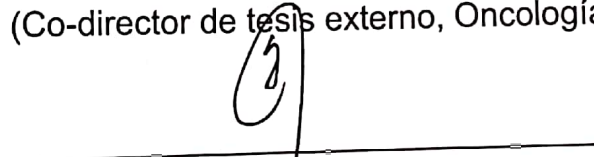
Dr. med. Alejandro Martínez López-Portillo (Co-director de tesis)



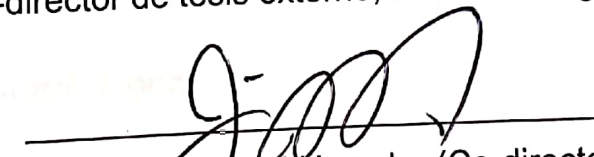
Dr. Jibrán Mohamed Noriega (Co-director de tesis)



Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez  
(Co-director de tesis externo, Oncología)



Dr. med. José Luis Treviño González  
(Co-director de tesis externo, Otorrinolaringología)



Dr. med. Jesús Mohamed Hamscho (Co-director de tesis)  
Jefe del Departamento de Oftalmología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA

A **Dios**, por iluminar mi camino y permitirme ser un instrumento suyo de sanación.

A mis Padres, **Jorge Luis Rodríguez de la Cruz, María de Lourdes Cuevas García (q.e.p.d.), Laura Pérez Peralta**, quienes me han brindado su apoyo en todo momento y me han acompañado a lo largo de esta carrera.

A mi abuelo **Federico Cuevas Cervantes** que me brindo palabras de aliento cuando las necesite.

A mi abuela **María Luisa García de Cuevas (q.e.p.d.)** quien siempre confió en mi.

Al **Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsbo**, por brindarme la oportunidad de formar parte de esta familia en este hospital, por sus palabras de aliento y sus enseñanzas.

A mi madrina **Romana López Olmos** por su apoyo y sus consejos.

A **Diana María Rangel González** por acompañarme en esta aventura de la residencia, has sido un gran apoyo.

A mis compañeros, que han sido parte importante en este camino de tres años hacia mi formación como especialista, a mis compañeros de generación **César, Catalina, Alán e Iker**. A **Fernando y Mariana** por sus enseñanzas, a **Gerardo, Sergio, Luis, Eduardo, Sofía, Juan, Alexis, Katia, Claudia, Víctor, Barbara, Carla**.

## AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de Tesis, **Dr. Med. Karim Mohamed Noriega** por su esfuerzo, paciencia y dedicación durante estos 3 años de residencia.

A mis profesores: **Dr. Gerardo Villarreal, Dr. Med. Jesús González, Dra Marissa Fernández, Dr. Med Humberto Cavazos (q.e.p.d.), Dr. Med. Edgar Cuervo, Dr. Med. Alejandro Martínez, Dr. Med. Martín César Fernández, Dr. Med. Ezequiel Treviño, Dr. Med. Hugo Treviño, Dra. Sandra Treviño, Dr. Jibrán Mohamed**, por sus enseñanzas y dedicación en mi formación como oftalmólogo.

A la **Dra en C. María de Lourdes Garza Rodríguez** y al **Dr. Med. José Luis Treviño González** por su participación, apoyo y orientación incondicional en la realización de esta tesis.

A mi familia de oftalmología: **Elena, Rosy, Adriana, Laurita, Tere, Juanita, Mely, Don Pilar, Lupita, Johana, Karina, Rosy, Mimí, José Luis, Hugo, Paloma, Lupita, Navyl, Malú, Liz, Olga, Aidé, Aracely.**

# Tabla de Contenido

<b><i>CAPÍTULO I</i></b> .....	<b>1</b>
1. RESUMEN .....	1
<b><i>CAPITULO II</i></b> .....	<b>2</b>
2.1. INTRODUCCIÓN .....	2
2.2. ANTECEDENTES .....	7
Historia .....	7
Manifestaciones Oculares .....	8
Epidemiología .....	10
Herencia .....	11
Hipoacusia y síndrome pseudoexfoliativo .....	13
Genética de LOXL1 .....	17
2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD .....	21
<b><i>CAPITULO III</i></b> .....	<b>22</b>
3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	22
3.2 HIPOTESIS NULA .....	22
<b><i>CAPITULO IV</i></b> .....	<b>23</b>
4. OBJETIVOS .....	23

<b><i>CAPÍTULO V</i></b> .....	<b>24</b>
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
<b><i>CAPÍTULO VI</i></b> .....	<b>27</b>
6. RESULTADOS .....	27
<b><i>CAPÍTULO VII</i></b> .....	<b>35</b>
7. DISCUSIÓN .....	35
<b><i>CAPÍTULO VIII</i></b> .....	<b>40</b>
8. CONCLUSIÓN .....	40
<b><i>CAPÍTULO IX</i></b> .....	<b>41</b>
9. ANEXOS .....	41
9.1 Cartas.....	41
<b><i>CAPÍTULO X</i></b> .....	<b>42</b>
10. BIBLIOGRAFÍA .....	42
<b><i>CAPÍTULO XI</i></b> .....	<b>46</b>
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	46

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1. Datos demográficos generales. ....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 2. Datos demográficos Hipoacusia .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 3. Decibeles promedio por grupos.....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 4. Prevalencia de hipoacusia según AAO .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla 5. Datos demográficos Genética LOXL1 .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 6. Frecuencias genóticas por grupos Polimorfismo rs2165241 ....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla 7. Equilibrio de Hardy-Weinberg SNP rs2165241 .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 8. Frecuencias genóticas por grupo. SNP rs1048661 .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabla 9. Equilibrio de Hardy Weinberg SNP 1048661 .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabla 10. Frecuencias genóticas por grupo. SNP rs3825942 .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabla 11. Equilibrio de Hardy Weinberg SNP rs3825942.....</b>	<b>34</b>

## INDICE DE ANEXOS

Anexo	Página
9.1 Cartas.....	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AHF:** Antecedentes Heredofamiliares

**APP:** Antecedentes Personales Patológicos

**dB.** Decibeles

**DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**GPAA:** Glaucoma Primario de Angulo Abierto

**HTA:** Hipertensión arterial

**LOXL1:** Lysyl Oxidase-Like

**PEG:** Glaucoma Pseudoexfoliativo

**PEX:** Síndrome Pseudoexfoliativo

**PEX (-):** Paciente con PEX, ojo sin material de Pseudoexfoliación

**PEX (+):** Paciente con PEX, ojo con material de Pseudoexfoliación

**PXM:** Material de Pseudoexfoliación

**SNP:** Polimorfismo de un sólo nucleótido

# CAPÍTULO I

## 1. RESUMEN

**Jonathan Octavio Rodríguez Cuevas**

**Fecha de Obtención de Grado:  
Febrero, 2019.**

**Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina**

**Título del Estudio:**

**Síndrome pseudoexfoliativo y Glaucoma Pseudoexfoliativo en su asociación con perfil polimórfico del gen LOXL1 e hipoacusia en población mexicana.**

**Número de páginas: (54)**

**Candidato para el grado de  
Especialidad en Oftalmología**

**Área de Estudio: Ciencias de la Salud**

### **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

Estudio prospectivo, transversal, comparativo, de pacientes con síndrome pseudoexfoliativo (PEX) y glaucoma pseudoexfoliativo (PEG) n=76 y controles n=248 donde analizamos polimorfismos del gen LOXL-1 en rs2165241, rs1048661 y rs3825942. Se realizó análisis del ADN de sangre venosa con posterior identificación de los polimorfismos, cálculos de las frecuencias alélicas y principio de Hardy-Weinberg (PHW) y medición parámetros de hipoacusia en pacientes con síndrome pseudoexfoliativo y glaucoma pseudoexfoliativo contra pacientes control del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de agosto de 2014 a noviembre de 2018.

### **Resultados:**

En el SNP rs2165241 el alelo más frecuentemente encontrado en PEX fue el alelo T (Timina) (57%). Con diferencia significativa entre homocigotos TT vs heterocigotos CT ( $p=0.028$ ) indicando que los pacientes heterocigotos presentan protección contra la enfermedad al ser portadores del alelo C (citosina). En el SNP rs1048661 el alelo más frecuentemente encontrado fue el alelo G (Guanina) en PEX (46%) y controles (56%). EL PHW para SNP rs2165241 se encuentra en desequilibrio ( $p=0.003$ ) en pacientes con PEX y en equilibrio ( $p=0.17$ ) en controles y en el SNP rs3825942 se encontró desequilibrio en ambos grupos, se requiere estudios de secuenciación. En los resultados de hipoacusia no se encontraron diferencias significativas ( $p>0.05$ ), sin embargo, el 68.7% de PEX presentaron un nivel de hipoacusia lo cual se puede explicar por la edad avanzada.

### **Conclusiones y Contribuciones:**

En este estudio las variantes del gen LOXL1 se han asociado con riesgo de PEX en mexicanos, el alelo T del SNP rs2165241 se considera de riesgo para PEX y el alelo C confiere protección. En el SNP rs1048661 esta en desequilibrio en ambos grupos, se requiere completar el análisis de pacientes. En el SNP rs3825942 se encuentra en desequilibrio y se requiere estudio de secuenciación. No existe asociación entre PEX e hipoacusia.

---

**Dr. Med. Karim Mohamed Noriega**  
Profesor del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario "Dr. José E. González"  
Facultad de Medicina, U.A.N.L.

## **CAPITULO II**

### **2.1. INTRODUCCIÓN**

El síndrome pseudoexfoliativo (PEX) es un trastorno sistémico complejo de la matriz extracelular caracterizado por la excesiva producción y depósito patológico de material microfibrilar en todo el ojo, particularmente en la superficie del lente anterior y en el borde pupilar del iris que afecta principalmente a los órganos viscerales y oculares(1–5).

Se caracteriza por presencia de material blanquecino a manera de escamas en el segmento anterior, así como reborde del iris, red trabecular y en cápsula anterior del Cristalino. Se puede observar en vivo durante la exploración con lámpara de hendidura. La naturaleza exacta del material y la patogénesis de la enfermedad aún permanecen desconocidas. Análisis de estas estructuras, del ojo y otros órganos del cuerpo, como tejido conectivo de vasos sanguíneos, revelan una sustancia parecida a la membrana basal, que se ha identificado por microscopía electrónica e inmunohistoquímica(3).

Patológicamente este material está compuesto de un complejo de estructura de glicoproteína-proteoglicano epítopes de la membrana basal, epítopes del sistema de fibras elásticas y componentes de microfibrillas elásticas(1–3,5).

La causa específica de la producción del material de pseudoexfoliado (PXM) y su composición precisa, es aún desconocida, pero de acuerdo a estudios a nivel mundial, factores genéticos podrían jugar un papel importante en la patogenésis del PEX.(1,3–5).

El síndrome de pseudoexfoliado tiene una alta prevalencia en poblaciones de Uygur. Variando en grandemente en diferentes grupos étnicos, con una prevalencia de 28% en Islandia, 20% en Finlandia y muy baja prevalencia en Noruega y Suiza, 1.6% a 6.3% en norteamérica y Europa occidental. La mayor incidencia es en Escandinavia mientras prevalencia 0% en Groenlandia(1,2).

Estudios epidemiológicos longitudinales ha encontrado al síndrome de pseudoexfoliado ser un factor de riesgo independiente para glaucoma de ángulo abierto(2). Es una de las causas más frecuentes de glaucoma de ángulo abierto secundaria en todo el mundo y lleva al 50% de los casos a desarrollar glaucoma pseudoexfoliativo (PEG), además progresa más rápidamente que el glaucoma primario de ángulo abierto(4).

El síndrome pseudoexfoliativo tiene una gran importancia quirúrgica oftalmológica por tener predisposición a complicaciones durante la cirugía de catarata. Debido a que ojos con PEX presentan mala midriasis, debilidad zonular, facodónesis, mayor incidencia de ruptura de capsula posterior y pérdida de vítreo, lo que lleva a complicaciones durante la cirugía de cataratas convencional, y

durante el postquirúrgico inmediato pueden presentar picos de elevación de la presión intraocular, mayor grado de inflamación, con reacción fibrinoide transitorio, y mala agudeza visual. En el post-quirúrgico tardío presentan mayor incidencia de opacidad de la capsula posterior, descentración del Lente intraocular(1–3,6).

La correlación entre el glaucoma y la pérdida de la audición se ha estudiado anteriormente, solo el PEX se ha demostrado tendencia a la pérdida de audición, existe evidencia fuerte para esta asociación, sin embargo no se ha encontrado la asociación con el grado de daño por PEG(2).

En 2007 un estudio amplio de asociación en la población de Escandinavia identifico 3 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el gen *lysyl oxidase-like 1 (LOXL1)* en el cromosoma 15q24. Los cuales fueron fuertemente asociados a con el fenotipo de PEX. Los SNP implicados fueron rs1048661, rs3825942 y rs2165241(1).

LOXL1 pertenece a 1 del grupo de enzimas de *lysyl oxidase* las cuales consisten de 1 de 4 y LOXL. En el primer paso, esas enzimas estan involucradas en la formación de cruces de colágeno las cuales forman polimeros de elástina, LOXL1 liga la fibulina 5 y tropoelástina a los sitios de elastogénesis(6,7).

Aunque el SNP de LOXL1 muestran asociación consistente entre varios grupos étnicos, los alelos asociados a riesgo, y la frecuencia alélica varía entre los diferentes grupos. El alelo G del polimorfismo rs1048661 y alelo T de rs2165241 incrementaron el riesgo en la mayoría de las poblaciones estudiadas, pero individuos de Japón, China y Corea fueron la excepción, con el alelo opuesto de ambos SNP incrementaron el riesgo de PEX(6).

El tratamiento para PEG es el mismo que para el glaucoma primario de ángulo abierto, pero con seguimiento más estrecho, ya que tiene mayor frecuencia de daño en el nervio óptico a momento del diagnóstico, rápida progresión, mala respuesta al tratamiento médico, peor daño en campos visuales, y necesidad de intervenciones quirúrgicas, pacientes con PEX/PEG acuden al hospital cuando ya han perdido casi su agudeza visual(7).

La hipoacusia neurosensorial está asociada a patologías del oído interno, nervio coclear y corteza auditiva. Incluyendo posibles causas como la edad (presbiacusia), ruido (Hipoacusia ocupacional), drogas oto-tóxicas, traumáticas, vasculares, infecciosas, tumores, fistulas perilinfáticas y enfermedades sistémicas y autoinmunes. De igual forma la pérdida de la audición puede presentar en combinación con enfermedades oftalmológicas (ejem. síndrome de Usher, Alport y Stickler), retinosis pigmentosa, anomalía de Peters, infecciones durante el embarazo (rubeola y sífilis congénita), y enfermedad de Behcet.(8)

Así mismo se han publicado estudios relacionando el síndrome pseudoexfoliativo con hipoacusia neurosensorial (Cahill et al. 2002; Shaban & Asfour 2004; Aydogan et al 2006; Turacli et al. 2007; Detorakis et al. 2008; Yazdanis et al. 2008; Papadopoulos et al. 2010; Samarai et al. 2012; Singham et al. 2014). Sugiriéndose que en pacientes con PEX, la cóclea podría ser afectada por el deposito de microfibrillas de exfoliación que conlleva a la disfunción de los mecanorreceptores en el oído interno (órgano de Corti) y así impactar en la audición(2).

## 2.2. ANTECEDENTES

### **Historia.**

El síndrome pseudoexfoliativo fue descrito por primera vez en Finlandia, por Lindberg en 1917, el encuentra en la revisión del 50% de sus pacientes con glaucoma, descamación parecida a la caspa en el cristalino y en la pupila en el segmento anterior del ojo.

Vogt inicialmente lo llamo *exfoliación senil de la capsula del lente*, y atribuyó el material a una verdadera exfoliación o deslaminación de la cápsula de la lente, Dvorak-Theobald en 1954 relacionó el material a una precipitación anormal en la cápsula del cristalino(3).

La importancia del PEX es que desde entonces se ha descrito como la causa identificable más común de glaucoma de ángulo abierto, o glaucoma pseudoexfoliativo (PEG), y que progresa más rápidamente que el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), y además subluxación de lente, incapacidad de la barrera hemato-acuosa, y serias complicaciones durante la cirugía de catarata, tales como zonulodiálisis, ruptura de capsula posterior y pérdida de vítreo(3,4).

## Manifestaciones Oculares

El síndrome pseudoexfoliativo tiene manifestaciones oculares importantes, caracterizados por depósitos de material fibrilar que se puede encontrar en todas las estructuras del segmento anterior bañadas por el humor acuoso. El material de pseudoexfoliación (PXM) se puede observar in vivo durante el examen con lámpara de hendidura. Aparece material “como caspa” en la cámara anterior (Fig. 1.A). Y más característicamente en la cápsula anterior del cristalino depositado en un doble patrón de anillos concéntricos. El anillo central se encuentra en la zona del esfínter del iris, mientras que el anillo periférico sólo es visible después de dilatación de la pupila<sup>6</sup>. También se observa en el margen pupilar (Fig. 1.B), en la zónula, lente y en la malla trabecular(3).

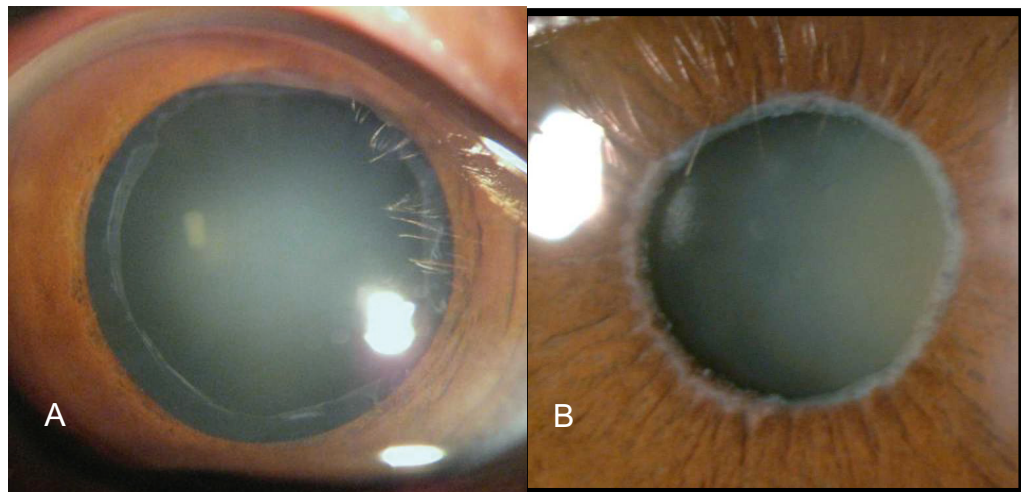


Figura1. A. Material de Pseudoexfoliación en cristalino. B. Material de Pseudoexfoliación en borde pupilar

*Ilustración 1*

Las manifestaciones oculares de síndrome pseudoexfoliativo incluyen despigmentación del iris, que conduce a defectos de transiluminación peripupilares, leve hiperpigmentación de la malla trabecular, glaucoma secundario de ángulo y facodonesis o subluxación del cristalino causados por dehiscencia zonular. La pérdida de soporte zonular lente tiene como consecuencia cirugías intraoculares desafiantes con el potencial de ruptura de cápsula posterior con pérdida de vítreo, subluxación del cristalino, o incluso luxación completa del cristalino(3).

El síndrome pseudoexfoliativo es un proceso sistémico el cual tiene relación con morbilidad cerebrovascular, e incrementado riesgo cardiovascular en enfermedades tales como ataque isquémico transitorio, evento vascular cerebral, infarto agudo al miocardio y aneurismas de la aorta abdominal. Entre los tejidos extraoculares se encuentran piel, pulmones, meninges cerebrales, riñones, vasos sanguíneos y vejiga los cuales exhiben la presencia de MXP de detectado por microscopía electrónica e inmunohistoquímica(1–3).

El glaucoma pseudoexfoliativo tiene un peor pronóstico que otros tipos de glaucoma, y es frecuentemente resistente al tratamiento medico de hipotensores oculares y con frecuencia con mayor requerimiento de procedimientos laser y quirúrgicos(2,3,10).

## **Epidemiología**

La prevalencia de síndrome pseudoexfoliativo puede variar dentro de países en un ambiente similar. Las diferencias entre personas homogéneas étnicamente conllevan a útiles investigaciones. En el estudio de *Framingham Eye Study* las tasas específicas de edad mostraron de 0.6% para edades entre 52 a 64 años a 5.0% para edades entre 75-85 años<sup>6</sup>. Los afroamericanos tienen muy baja prevalencia que los caucásicos. Aunque es común en algunas poblaciones Asiáticas, como en Japón y Mongolia, es muy raro en China (prevalencia del 0.4%) y en Malasia(2,10,11).

En Nuevo México, los hombres hispanoamericanos tienen casi seis veces más probabilidades de desarrollar PEX que los no hispanoamericanos(3).

Forsius and Luukka encontraron que personas viviendo en altas altitudes tenían mayor prevalencia de PEX en 2 series, pero no en una tercera serie. En una serie, PEX fue mas común en ojos con iris azules, que en ojos con iris café(2,3,10).

### **Edad.**

En todos los estudios realizados, la prevalencia de PEX incrementado con la edad. Pacientes con PEG tienen a ser de mayor edad que los que solo presentan PEX(6). La prevalencia reportada en personas mayores fue de 0% entre Esquimales, a ser tan alta como 38% en Indios Navajo por arriba de 60 años. En

finlandeses la prevalencia de PEX fue de 10% en personas entre 60-69 años, 21% en 70-79 años y 33% en aquellos entre 80-89 años(3).

### **Sexo.**

Las mujeres han predominado en algunas series de PEX sin Glaucoma, y en otras series se han encontrado prevalencia igual o mayor en hombres.

Lo anterior puede ser debido a que las mujeres presentan una mayor sobrevivencia que los hombres y comprenden una mayor proporción en la edad mayor. Pero podemos mencionar que en los hombres el glaucoma puede desarrollarse a temprana edad, mas frecuentemente y con mayor severidad(3).

### **Herencia.**

Factores genéticos predisponentes a susceptibilidad apenas han comenzado, y ningún patrón claro ha sido descubierto.

Aasved y Et al, examinó familiares de primer grado encima de los 40 años en 25 familias, encontrando 9.4% individuos afectados versus 1% de personas detectadas en un tamizaje en masa, sugiriendo una herencia autosómica dominante. Otro estudio encontró una alta frecuencia de HLA Bw35 en PEG en pacientes de Suecia que en pacientes controles, pero otro estudio no encontró asociación(3).

### **Frecuencia de síndrome pseudoexfoliativo en población con glaucoma.**

La prevalencia de PEX en estudio de cohorte en pacientes con glaucoma es significativamente mas alto que en pacientes sin glaucoma. Las tasas reportadas varían de 0% a 93%, con las tasas más altas en Escandinavia. Valores representativos son 46-57% en Islandia, 28-47% en Finlandia, 33-60% en Noruega, 66% en Suecia y 26% en Dinamarca(3).

Así mismo, existe una alta prevalencia de PEX en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA). En la Isla de Man, 55% de pacientes con glaucoma tenían PEX. En Irlanda, dos tercios de pacientes con GAA tenían PEX; sugiriendo una alta prevalencia de PEX en población de descendientes de Célticos. En E.U.A., tres estudios reportaron una prevalencia de 12% en población con glaucoma.(3,10)

### **Glaucoma en ojos con síndrome pseudoexfoliativo.**

Glaucoma ocurre mas comúnmente en ojos con PEX que en ojos sin PEX. En personas con PEX, el riesgo de desarrollar glaucoma es acumulativo con el paso del tiempo.

El involucro binocular es mas común en la literatura europea que en otro lugar, muchas series de estudios han reportado involucro bilateral con proporción de 3:1. Otras series, (incluido una serie americana) han reportado involucro unilateral predominantemente con una proporción 3:1. Incluso en Japón donde, el involucro unilateral fue de 80%.

### **Hipoacusia y síndrome pseudoexfoliativo.**

El PEX no solo afecta al segmento anterior ocular, también es parte de una enfermedad sistémica. Se ha documentado patológicamente en las membranas basales y matrices extracelulares de los tejidos orbitales extraoculares, la piel y los órganos viscerales que sugieren que PEX es una enfermedad sistémica.

Muchos estudios en pacientes con PEX han reportado una asociación entre hipoacusia neurosensorial y PEX con o sin Glaucoma, y se ha sugerido que en el PEX, la cóclea podría ser afectada a través de depósitos microfibrilares pseudoexfoliativos que conllevan a disfunción de los mecanorreceptores en el oído interno (órgano de Corti) y por ende, impactando en la audición(2).

El oído interno es un órgano complejo. Las membranas tectorial y basilar del oído interno, al igual que las estructuras del segmento anterior del ojo, se derivan del ectodermo neural.

El órgano de Corti es una estructura compleja en el oído interno, que contiene las células ciliadas auditivas, o receptores de sonido que forman la lámina reticular.

Material de pseudoexfoliación se ha encontrado en la membrana tectorial y basilar del oído interno en algunos estudios. La acumulación de material pseudoexfoliativo en estas estructuras interfieren en los niveles normales de umbral de audición ocasionando disfunción de los mecanorreceptores del oído, lo que resulta en la pérdida de audición.

Niveles de umbral de audición normal en los seres humanos son 0-20 dB, los dB (decibeles) es la unidad logarítmica de presión sonora que implica la sonoridad de la energía sonora. Un ser humano con audición normal debe tener un umbral de 0-20 dB en todas las frecuencias, mientras que en edad estandarizada un umbral de 21 dB o más auditores en cualquier oído es considerada como la discapacidad auditiva en el oído. La pérdida auditiva neurosensorial es la forma más común de déficit sensorial humana y representa aproximadamente el 70% de los casos, mientras que abarcan diversas patologías tanto en el oído interno y el nervio auditivo.

Papadopoulos et al, 2012; en su artículo menciona que la hipoacusia neurosensorial en el PEX puede ser explicado por las siguientes hipótesis. (16)

- El deposito de material pseudoexfoliativo en el órgano de Corti del oído interno puede afectar la transmisión de energía vibratoria a las vibrisas neurosensoriales e induciendo alteraciones en composición química del medio circundante.

- La relación entre el PEX y la presbiacusia pueden ser atribuibles a similitudes en los hallazgos patológicos y bioquímicos, o factores predisponentes comunes, tales como edad, estrés oxidativo celular e insuficiencia de mecanismos de protección celular.
- La deposición de material pseudoexfoliativo en las paredes vasculares pueden afectar la irrigación sanguínea al oído interno y al lóbulo temporal, resultando en disfunción de los receptores acústicos y de la corteza auditiva.

Chaill et al, describieron en 2002, estudiaron 69 pacientes, 39 eran varones (56,5%). La edad media de los pacientes de sexo masculino fue de 75,8 años, mientras que la del grupo de mujeres fue de 75,1 años. Todos los pacientes tenían PEX que afecta al menos un ojo. No hubo diferencia significativa entre la proporción de oídos en el mismo con PEX, que del lado que los ojos sin PEX, con PEX, pero sin glaucoma y con PEX y glaucoma, ya sea en los grupos masculinos o femeninos. Sin embargo, encuentran gran deficiencia significativa entre PEX y grupo control. Concluyen que el PEX es un factor de riesgo para pérdida de audición y no el glaucoma, independientemente del lado en que se tenga el PEX.

Yazdani y colaboradores, describen en el 2007, 83 pacientes con PEX y 83 controles por edad y sexo sin PEX. En total, 78 sujetos (94,0%) en el grupo de casos, en comparación con 58 sujetos (69,9%) en el grupo de control, tenían debajo audición media en uno o ambos oídos ( $P < 0.001$ ; OR, 6.72). Umbrales de audición en cada una de las frecuencias examinadas y el umbral total también

fueron significativamente más alto en los individuos con PEX. Aunque el glaucoma estaba relacionado con PEX, no se asoció con la audiometría media en cualquiera de los grupos de estudio. Concluyen que umbrales de audición en las frecuencias que son importantes para la comprensión del habla son significativamente peores en las personas con PEX que en los controles. No encontraron asociación con glaucoma.

Papadopoulos y colaboradores(16), en 2010, realizan un estudio donde participaron 47 pacientes con PEX unilateral o bilateral y 22 pacientes control. Se describió aumento de hipoacusia neurosensorial en el PEX. Sin embargo, proporcionan un nuevo hallazgo, que es la pérdida de audición neurosensorial a altas frecuencias 8kHz(16).

Turacli y colaboradores(18), describieron en el 2007 en 51 pacientes con PEX y 22 controles sin PEX. La edad media de los sujetos PEX era 67,5 años. En pacientes PEX 34/102 oídos (33,3%) tenían nivel de audición normal, y 68 (66,7%) tenían pérdida de la audición en los distintos niveles. La edad media del grupo de control fue de 61 años. En este grupo, 27/44 oídos (61,4%) no tenían pérdida auditiva, y 17 (38,6%) oídos tenían pérdida auditiva. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el control y los sujetos PEX ( $p < 0.01$ ) en términos de pérdida de la audición. Este estudio también muestra que la pérdida auditiva neurosensorial parece estar asociada con PEX.

## **Genética de LOXL1.**

La diferencia de prevalencia entre las poblaciones para PEX permanece incierta, pero se cree que puede deberse a una variabilidad genética, se ha sugerido que existe una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

El LOXL1 fue el primer locus genético reportado en asociación para esta enfermedad<sup>4</sup>.

Thorleifsson et al.(19) detectaron tres secuencias comunes en variaciones en polimorfismos de un nucleótido (SNPs) en el LOXL1 del cromosoma 15q24.1 asociados con PEX y PEG en población escandinava. Dos SNPs no sinónimos en el exón 1 del gen LOXL1, rs1048661 (152456.0001) y rs3825942 (153456.0002), explicaron la asociación, y los datos sugieren que estos polimorfismos confieren riesgo de PEG y PEX.

El SNP rs3825942 fue asociado con protección de PEX en Japón pero confirió susceptibilidad para la población de raza negra en África(10).

Alrededor del 25% de la población general es homocigota para el haplotipo de mayor riesgo, y su riesgo de sufrir PEG es mayor de 100 veces el de aquellos individuos que presentan haplotipos de bajo riesgo(10).

El riesgo atribuible a la población de los dos haplotipos de mayor riesgo es mayor al 99%. El producto de LOXL1 cataliza la formación de fibras de elastina que se ha demostrado son uno de los principales factores en las lesiones en el PEXG.

En australianos caucásicos, en una cohorte basada en la población de 2,508 individuos, 86 (3.4%) de ellos fueron diagnosticados con PEX. Hewitt et al.(20) confirmaron que dos variantes no sinónimas previamente identificadas del exón 1 del gen LOXL1, R141L (rs1048661) y G153d (rs3825942), fueron fuertemente asociadas con PEXS y 2 copias del haplotipo de alto riesgo en estos SNPs confirieron un riesgo de 7.20 (95% CI, 3.04 a 20.75) comparado con sujetos sin copias del haplotipo de alto riesgo. Identificaron que, en esa población caucásica, la incidencia a lo largo de la vida del individuo, el PEX es nueve veces menor comparado con poblaciones nórdicas estudiadas por Thorleifsson et al., a pesar de tener una estructura alélica similar en el locus LOXL1. Esto sugiere que existen factores genéticos o ambientales independientes de LOXL1 que influyen fuertemente en la expresión fenotípica del síndrome.

Lemmela et al., realizaron estudios en Finlandia en donde analizaron 3 SNPs en el gen LOXL1, dos SNPs exónicos previamente estudiados rs1048661 y rs385942, y un SNP en el intron 1, rs2165241 (153456.0003). En estos estudios, la asociación más fuerte fue con el SNP intrónico rs216541 ( $p=2.62 \times 10^{-13}$  y  $p$  menor que 0001, respectivamente); no se encontró relación para los alelos de riesgo (rs1048661 y rs385942) de LOXL1. El haplotipo GGT que corresponde al

locus 3 del gen LOXL1 incrementó el riesgo de PEX/PEG casi 15 veces en relación con el haplotipo de bajo riesgo GAC ( $p=1.6 \times 10^{-16}$ ).

Martha Jaimes et al., en un estudio realizado en México, analizó el polimorfismo del gen LOXL 1 (rs1048661, rs3825942 y rs2165241), incluyendo 102 pacientes PEX/PEG y 97 controles, reportando que el alelo T del SNP rs2165241 fue mas frecuente en el grupo PEX/PEG que en pacientes controles. En el SNP rs3825942 el alelo G presento mayor frecuencia en el grupo PEX/PEG que en grupo control. Y no observo diferencia significativa entre PEX y el SNP rs1048661. Concluyeron que el SNP rs2165241 se encuentra fuertemente asociado a síndrome de pseudoexfoliativo, a pesar de que el polimorfismo rs3825942 se consideraba un polimorfismo de riesgo. (22)

De cualquier manera, factores extra-genéticos como luz ultravioleta, factores dietéticos, autoinmunes, agentes infecciosos y trauma se han sugerido para patogénesis de PEX, pero no se ha demostrado. Lo que nos sugiere que el PEX representa una enfermedad compleja, multifactorial, de inicio tardío que envuelve factores genéticos y no genéticos en su etiopatogenia.

Recientemente, CACNA1A fue identificado como el segundo locus asociado a PEX. Se identificó un alelo protector raro (p.Tyr407Phe, OR=25,  $P=2.9 \times 10^{-14}$ ) a través de una secuenciación profunda de casos de PEX y controles sanos de 9 países. Se especula que portar la rara variante protectora p.Tyr407Phe podría

mantener la integridad celular y conferir mayor resistencia al estrés del medio ambiente a células dañadas, con ello elevando la posibilidad de un potencial fármaco apuntando al LOXL1 con propósitos terapéuticos(10).

### **2.3. JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD**

El síndrome pseudoexfoliativo (PEX) es una enfermedad sistémica con relativa prevalencia en nuestro medio. Y con implicaciones oftalmológicas bien conocidas, médicas, como la predisposición a glaucoma, y quirúrgicas, como mayor tasa de complicaciones en cirugía de catarata, aun no se conoce con certeza la patología de la enfermedad.

En el presente trabajo pretendemos conocer la manera en que el PEX, se asocia con polimorfismos genéticos y alteraciones audiométricas en comparación con pacientes controles del mismo grupo de edad, en pacientes de nuestra población.

El estudio se encuentra dividido en 2 aspectos a estudiar: Polimorfismos genéticos en PEX e hipoacusia en PEX, lo que conllevará al conocimiento sobre la enfermedad. En cada rama de estudio se pretende la obtención de diferentes resultados, la prevalencia de hipoacusia en comparación con la población general y la identificación de polimorfismos genéticos que predispongan a PEX.

## **CAPITULO III**

### **3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El síndrome pseudoexfoliativo predispone hipoacusia en comparación con la población general.

Polimorfismos en el gen LOXL1, específicamente en las regiones rs3825942, rs1048661 y rs2165241 predisponen al desarrollo de PEX o PEG en nuestra población.

### **3.2 HIPOTESIS NULA**

No existe relación entre alteraciones de gen LOXL1 y PEX en nuestra población.

No existe relación entre PEX e hipoacusia.

## **CAPITULO IV**

### **4. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Identificar la asociación del síndrome pseudoexfoliativo con hipoacusia y con el perfil polimórfico del gen LOXL1 en nuestra población, pacientes del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González” en el noreste de México.

#### **Objetivos específicos**

- Conocer las características polimórficas del gen LOXL-1 en pacientes con PEX, PEG y controles sanos, específicamente en las regiones rs2165241, rs1048661 y rs3825942.
- Comparar la proporción de pacientes con hipoacusia en el grupo PEX, PEG y controles sanos en mismo grupo de edad.

# CAPÍTULO V

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### **A.- Diseño metodológico del estudio**

Prospectivo, transversal y comparativo.

### **B.- Tipo de estudio:**

De cohorte

### **C.- Población de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de PEX y PEG, y pacientes control pre-quirúrgicos de cirugía de catarata de la clínica de oftalmología del Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González”, que aceptaron firmar consentimiento informado de 2014 al 2018

### **D.- Descripción del diseño:**

Se realiza revisión de expediente a paciente que acuda a consulta en el departamento de oftalmología del Hospital Universitario, “Dr. José E. González”.

Se revisa el expediente clínico pacientes con diagnóstico de síndrome pseudoexfoliativo, glaucoma pseudoexfoliativo o se obtienen los pacientes

controles, pre-quirúrgicos de cirugía de catarata que previamente se revisan que no tengan indicios de Glaucoma.

Se hace firmar el consentimiento informado al paciente y a un familiar explicando en lo que consiste el protocolo de estudio. Se realiza revisión de segmento anterior y segmento posterior, posteriormente se toma una muestra de sangre para enviar a Departamento de bioquímica y medicina molecular, UANL, y audiometría por el Departamento de otorrinolaringología, UANL.

**E.- Definir el evento de interés y diferentes variables:**

Mediante toma de muestra de sangre, se realiza análisis de polimorfismo del gen LOXL-1 por el departamento de bioquímica y medicina molecular de la facultad de medicina, de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

De la misma forma, se realizan pruebas de audiometría por parte del servicio de otorrinolaringología, UANL, las cuales se desarrollaron en una cámara de sistema acústica a prueba de sonidos y un audiómetro Interacoustic AC40. Los umbrales de tonos de conducción fueron medidos en frecuencias convencionales de 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 y 8000 Hz en ambos oídos. La audición normal fue definida como la percepción de un estímulo del sonido con una intensidad menos o igual a 20 dB en todas las frecuencias.

La audiometría para discriminación del lenguaje midió los umbrales de audición para la discriminación de palabras monosilábicas y trisilábicas. Los resultados obtenidos se clasificaron en A, B, C y D, según el reconocimiento de palabras.

Clasificada como A si reconoció >70% de las palabras en <30dB, B >50% entre 30 y 50dB, C >50% en >50dB y D < 50% a cualquier volumen de intensidad.

**F.- Métodos de Evaluación:**

Evaluación del expediente clínico para englobar al paciente dependiendo de sus características clínicas en grupo control, PEX o PEG, posteriormente se realiza una revisión general para corroborar diagnóstico mencionado en expediente.

**G.- Análisis estadístico:**

Se realizó análisis estadístico con software de excel 2013 y SPSS statistics 20. Se realiza comparación al unir grupos de PEX y PEG, y compararlos con el grupo control mediante ANOVA de un factor para las variables obtenidas numéricas y edad de los pacientes, posteriormente se usa prueba de T de student para variables independientes. Se realizó test de Chi cuadrada para antecedentes y variables demográficas, así como para exploración de segmento anterior.

## CAPÍTULO VI

### 6. RESULTADOS

Se incluyeron 76 pacientes en grupo PEX/PEG conformado por 76 hombres (52.63%) y 36 mujeres (47.36%) con una edad promedio de 77.23 años ( $\pm 8.6$ ), y el grupo control 248 conformado por 105 hombres (42.33%) y 143 mujeres (57.66%) con una edad promedio de 76.1 años ( $\pm 9.8$ ). **Tabla 1.**

Tabla 1. Datos demográficos generales.

	<b>Control n= 248 (%)</b>	<b>PEX/PEG n=76 (%)</b>	<b>Total</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Genero</b>				
Hombres	105 (42.33%)	40 (52.63%)	145	0.11
Mujeres	143 (57.66%)	36 (47.36%)	179	0.11
<b>Edad</b>	<b>76.1(<math>\pm 9.8</math>)</b>	<b>77.23(<math>\pm 8.6</math>)</b>		<b>0.366</b>

#### Hipoacusia.

Para los resultados de hipoacusia se evaluaron 24 casos (14 hombres y 10 mujeres) con un promedio de edad de 77.1 años ( $\pm 8.6$ ) y 17 controles (10 hombres y 7 mujeres) con un promedio de 76.1 años ( $\pm 9.8$ ). **Tabla 2**

Tabla 2. Datos demográficos Hipoacusia

	<b>Control n=17 (%)</b>	<b>PEX/PEG n=24 (%)</b>	<b>Valor de p=</b>
<b>Genero</b>			
Hombres	10 (46.1)	14 (58.3)	0.975
Mujeres	7 (53.8%)	10 (41.6%)	
<b>Edad</b>	<b>76.1(<math>\pm 9.8</math>)</b>	<b>77.1(<math>\pm 8.6</math>)</b>	<b>0.732</b>

Se registraron los umbrales auditivos promedio para cada oído y se agruparon en rangos de frecuencias para su mejor estudio. Los casos con PEX reportaron un promedio de 22.1 dB en frecuencias bajas (125 – 250Hz), 32.0 dB en medias (500 – 3000Hz), 60.1 dB en altas (4000 – 8000Hz) y 78.7 dB en muy altas (10000 – 16000Hz). En los casos control reportaron un promedio de 28.5 dB en frecuencias bajas (125 – 250Hz), 33.2 dB en medias (500 – 3000Hz), 57.7 dB en altas (4000 – 8000Hz) y 78.0 dB en muy altas (10000 – 16000Hz).

Se compararon los umbrales auditivos promedio de los casos contra los controles sin encontrar diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). **Tabla 3.**

**Tabla 3. Decibeles promedio por grupos**

<b>Decibeles promedios por frecuencia auditivas.</b>					
<b>Frecuencias</b>	<b>Grupo</b>	<b>n=</b>	<b>Rangos</b>	<b>Media dB (DE)</b>	<b>Valor de p=</b>
<b>BAJAS (125-250Hz)</b>	Control	34	10 – 45	28.5 (18.09)	0.239
	PEX/PEG	48	10 - 65	22.1 (13.63)	
<b>MEDIAS (500-3000Hz)</b>	Control	34	15 - 55	33.2(17.00)	0.453
	PEX/PEG	48	10 – 80	32.0 (14.68)	
<b>ALTAS (4000-8000Hz)</b>	Control	34	15 - 100	57.7 (21.54)	0.426
	PEX/PEG	48	15 - 105	60.1 (21.00)	
<b>MUY ALTAS (10,000-16,000)</b>	Control	34	15 - 100	78.0 (13.48)	0.491
	PEX/PEG	48	25 - 100	78.7 (11.63)	

Se clasificó la capacidad auditiva para medir la discriminación del lenguaje con la clasificación de la American Academy of Otolaryngology.

En los casos observamos 9 (40.9%) oídos con audición tipo A, 6 (27.3%) con tipo B y 7 (31.8%) con tipo C. En los controles, 9 (34.6%) oídos con audición tipo A, 6 (23.1%) con tipo B, 10 (38.5%) con tipo C y 1 (3.8%) con tipo D. No encontrándose diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). **Tabla 4.**

**Tabla 4. Prevalencia de hipoacusia según AAO**

<b>Prevalencia de hipoacusia neurosensorial según la American Academy of Otolaryngology</b>			
Tipo de Audición.	PEX/PEX n=48	Controles n=34	Valor de p=
A	15 (31.2%)	15 (44.11%)	0.524
B	15 (31.2%)	8 (23.52%)	
C	18 (37.5%)	10 (29.41%)	
D	0	1 (2.94%)	

Considerando que la audición A es normal, encontramos que el 68.7% de los casos tiene hipoacusia, y de los controles 55.87% presentaron hipoacusia.

### Genética LOXL1.

Del estudio genético se analizaron 46 pacientes del grupo PEX/PEG de los cuales se constituyo por 20 hombres (43.47%) y 26 mujeres (56.52%) con un promedio de edad de 75.78 años ( $\pm 7.09$ ) y 168 controles de los cuales 64 hombres (39.50%) y 98 mujeres (60.49%) con un promedio de edad de 73.38 años ( $\pm 8.1$ ). Comparando el genero y la edad no presento diferencia significativa con un valor de p 0.209 y p 0.119 respectivamente. **Tabla 5.**

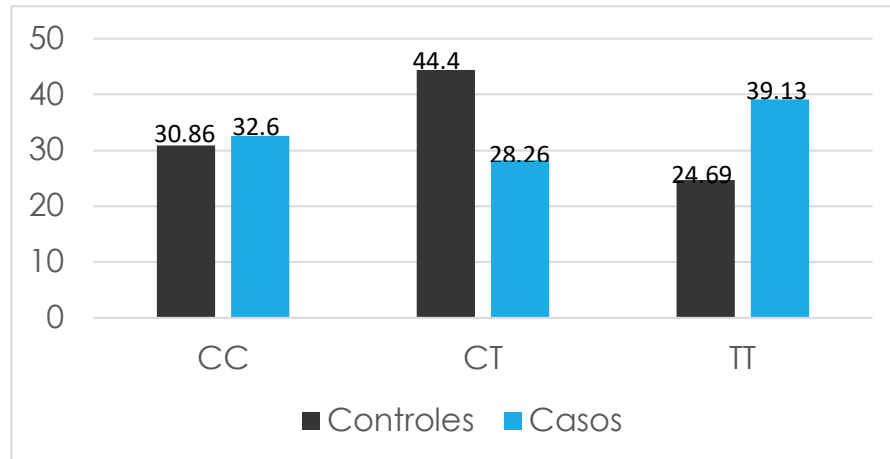
Tabla 5. Datos demográficos Genética LOXL1

<b>Datos demográficos de la totalidad de casos analizados de polimorfismos.</b>			
	Control	PEX/PEG	P=
	n=162 (100%)	n=46 (100%)	
Masculino	64(39.50%)	20 (43.47%)	0.209
Femenino	98 (60.49)	26 (56.52%)	
Edad	73.38 $\pm$ 8.1	75.78 $\pm$ 7.09	0.119

### SNP rs2165241

Para el polimorfismo rs2165241 del gen LOXL-1, se encontró que las frecuencias genotípicas son diferentes entre grupo PEX/PEG y grupo control. El genotipo TT es mas frecuente en el grupo PEX/PEG, observamos que el alelo T homocigoto se comporta como un alelo de riesgo, por lo tanto, se refuerza el hallazgo de que el alelo T es un alelo de riesgo. Y, por otro lado, al comparar homocigotos TT vs

heterocigotos CT se obtuvo un valor significativo ( $p$  0.028) indicando que los pacientes heterocigotos presentan protección contra la enfermedad al ser portadores del alelo C. **Tabla 6.**



**FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE CASOS Y CONTROLES**

GENOTIPO	CONTROLES	PEX/PEG	P=
	n= 162 (100%)	n=46 (100%)	
CC	50 (30.86%)	15 (32.60%)	P=0.028
CT	72 (44.44%)	13 (28.26%)	
TT	40 (24.69%)	18 (39.13%)	

El equilibrio de Hardy Weinberg (HW), nos permite analizar si la segregación del polimorfismo es normal (se encuentra en equilibrio). Se observó que en el grupo control se encontraba en equilibrio, y en el grupo PEX/PEG con desequilibrio con un valor de  $p$  0.17 y  $p$  0.0033 respectivamente. **Tabla 7.**

Tabla 7. Equilibrio de Hardy-Weinberg SNP rs2165241

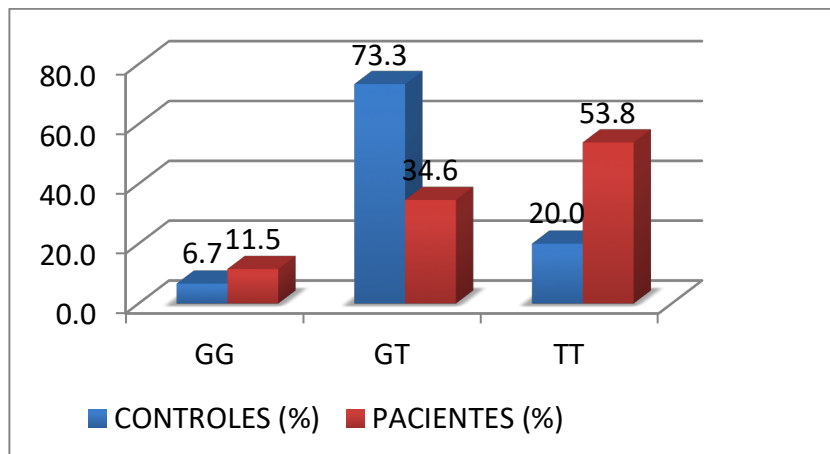
<b>EQUILIBRIO DE HARDY WEINBERG (HW)</b>		
<b>Grupo</b>	<b>Equilibrio HW</b>	<b>Valor p</b>
<b>Controles</b>	<b>En equilibrio</b>	<b>0.17</b>
<b>PEX/PEG</b>	<b>En desequilibrio</b>	<b>0.0033*</b>

**SNP rs1048661.**

Para este polimorfismo se observo que el alelo T es mas frecuente en el grupo PEX/PEG y se observa una tendencia a comportarse como un alelo de riesgo.

**Tabla 8.**

Tabla 8. Frecuencias genotípicas por grupo. SNP rs1048661



<b>FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE CASOS Y CONTROLES</b>		
<b>GENOTIPO</b>	<b>CONTROLES n=(100%)</b>	<b>PEX/PEG n=(100%)</b>
<b>GG</b>	<b>6.7%</b>	<b>11.5%</b>
<b>GT</b>	<b>73.3%</b>	<b>34.6%</b>
<b>TT</b>	<b>20.0%</b>	<b>53.8%</b>

En cuanto al equilibrio de Hardy Weinberg se observó equilibrio en ambos grupos (pacientes y controles). **Tabla 9.** Para analizar si los resultados son estadísticamente significativos, es necesario analizar un mayor número de individuos.

Tabla 9. Equilibrio de Hardy Weinberg SNP 1048661

---

**EQUILIBRIO DE HARDY WEINBERG (HW)**

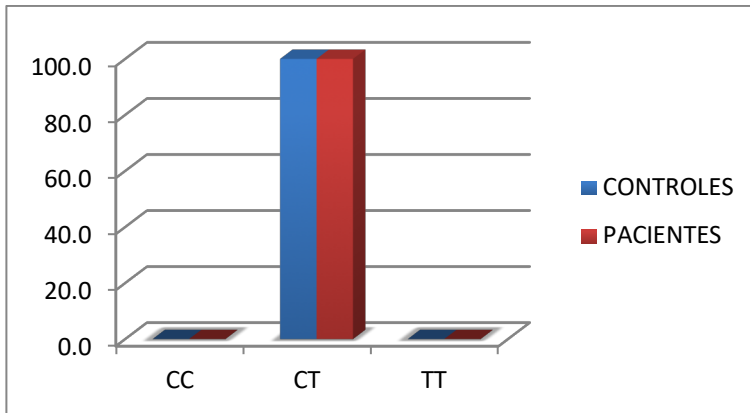
<b>Grupo</b>	<b>Equilibrio HW</b>	<b>Valor p</b>
Controles	En equilibrio	0.056
PEX/PEG	En equilibrio	0.339

---

**SNP rs3825942.**

En este polimorfismo las frecuencias genotípicas (CT) obtenidas por PCR en tiempo real arrojaron señal para ambos alelos y no es posible identificar homocigotos. Se requiere realizar estudios de secuenciación. **Tabla 10 y Tabla 11.**

Tabla 10. Frecuencias genóticas por grupo. SNP rs3825942



**FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE CASOS Y CONTROLES**

GENOTIPO	CONTROLES n=17(100%)	PEX/PEG n=37(100%)
AA	0 (0.0)	0 (0.0)
AG	17 (100)	37 (100)
GG	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabla 11. Equilibrio de Hardy Weinberg SNP rs3825942

**EQUILIBRIO DE HARDY WEINBERG (HW)**

Grupo	Equilibrio HW	Valor p
Controles	En desequilibrio	<0.000001*
PEX/PEG	En desequilibrio	<0.000001*

Con los resultados anteriores no es posible analizar los alelos A y G, por lo que será necesario modificar las sondas utilizadas o realizar un análisis de secuenciación para identificar las frecuencias alélicas.

## CAPÍTULO VII

### 7. DISCUSIÓN

#### **Genética LOXL1**

El síndrome pseudoexfoliativo es una importante enfermedad sistémica de la matriz extracelular, caracterizado por acumulación de un material fibrilar anormal en varios tejidos intra-y extraocular. Su etiología continúa desconocida.

Desde que Thorleifsson et al., de Islandia identificó 3 polimorfismos de LOXL1 asociados a PEX/PEG, se han realizado muchos estudios en población caucásica, asiática, y africana.

Haoyu Chen et al., realizó un metaanálisis en 2010 comparando la asociación alélica de SNP LOXL1 (rs3825942, rs2165241 y rs3825661) con PEX/PEG. Reportando 24 artículos donde se incluyeron población caucásica, africana, japonesa, india, y china. Los resultados del estudio mostraron que la distribución fue similar dentro de cada grupo étnico.

Panayiota et al., realizó otro metaanálisis en 2015 comparando la asociación alélica de SNP LOXL1 (rs3825942, rs2165241 y rs3825661) con PEX/PEG. Incluyendo 39 estudios que incluyeron población de caucásicos, japoneses, coreanos, chinos, asiáticos del sur y del medio oriente. (23)

Wang et al., realizo otro metaanálisis en 2016 de igual forma comparando la asociación alélica del SNP LOXL1 (rs3825942, rs2165241 y rs3825661) comparando con PEX/PEG incluyendo 6 poblaciones (americanos, chinos, europeos, coreanos, japoneses, y asiáticos del sur.)(7)

En nuestro país Martha Jaimes et al., realizaron un estudio de prevalencia de los SNP en el LOXL1 en nuestra población en 2012. (22)

Chen et al., reporto que el alelo T del SNP rs2165241 es un alelo de riesgo en caucásicos, con un OR de 3.39. (24). Panayiota et al., reporto que el alelo C del SNP fue asociado como alelo protector en Caucásicos, pero aumenta el riesgo de PEX en población japonesa y coreana.(23). Wang et al., tiene resultados muy similares con los autores antes mencionados, mencionando que el alelo C del SNP rs2165241 confiere protección, contrario con el alelo T que es un alelo de riesgo para PEX.(7) Jaimes et al., reporto en población mexicana que el alelo T es más frecuente en pacientes PEX que en pacientes sanos.(22). Nuestro estudio tiene resultados similares con los estudios antes mencionados confirmando que el alelo T es un alelo de riesgo y el alelo C es alelo de protección en nuestra población.

Para el SNP rs1048661 Chen et al., reporto que el alelo G es un alelo de riesgo en caucásicos con un OR de 2.35, y de igual forma que en el Alelo T del SNP rs2165241, confiere protección en población japonesa.(24). Panayiota et al.,

concluyo en que el alelo G esta asociado con incremento del riesgo de PEX en población Caucásica, asiáticos del sur, del medio oriente y africanos del sur de África, mientras está asociado a una disminución de riesgo en población japonesa y coreana.(23) Wang et al., que el alelo G tiene riesgo aumentado en población blanca.(7). Jaimes et al., no encontró una asociación significativa entre PEX y el rs1048661.(22). En nuestro estudio al igual que Jaimes et al., no encontramos asociación entre el grupo PEX/PEG y pacientes sanos. Se requiere completar el análisis de ambos grupos para comparar los resultados con los estudios que existen en la literatura.

Para el SNP rs3825942 Chen et al., sugirió que este SNP esta asociada a PEX entre las diferentes población y puede tener un impacto funcional en la proteína LOXL1 y contribuir a la patogénesis del PEX/PEG.(24) Panayiota et al., reporto que el alelo G esta asociado con incremento del riesgo de PEX en todas las poblaciones menos en la población del sur de África, en quienes esta disminuido el riesgo de PEX.(23). Wang et al., encontraron que existe fuerte asociación significativa entre el SNP rs3825942 y PEX/PEG.(7). Jaimes et al., encontró una frecuencia mas alta en pacientes PEX/PEG que en pacientes sanos.(22). En nuestro estudio se encontró que en ambos grupos el alelo A y alelo G estaban presentes. Por lo que se requiere un estudio de secuenciación para comparar los resultados con la literatura.

En este estudio observamos que las variantes del gen LOXL1 se han asociado con riesgo de PEX en mexicanos. Además, los controles se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg por lo que resulta válido analizar este polimorfismo en la población del noreste mexicano. En este estudio el alelo T del SNP rs2165241 se asocia como un alelo de riesgo para la población estudiada y el alelo C se mostro como un alelo de protección.

Para el SNP rs1048661 identificamos equilibrio en ambos grupos de estudios, el alelo T es más frecuente en el grupo PEX/PEG y existe una tendencia que indica que se comportar como un alelo de riesgo, por ende, es importante aumentar el número de muestra para identificar sí existe un alelo de riesgo.

Para el SNP rs3825942 es necesario realizar un estudio modificando las sondas de PCR en tiempo real o una secuenciación, dado que no fue posible analizar las frecuencias genotípicas de este polimorfismo.

### **Hipoacusia.**

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, encontramos que no existe diferencias significativas entre los grupos de casos y controles, en parte por la edad de los pacientes en ambos grupos (>65 años) lo cual de acuerdo a algunos autores muchos tienen presbiacusia (15). La presbiacusia es una pérdida de la audición relacionada con la edad de tipo neurosensorial, debido a cambios degenerativos en las partes anatómicas en el oído externo y medio y

especialmente en el oído interno.(25) Otro factor es la cantidad de pacientes en ambos grupos que influyo en los resultados.

Geir Tryggvason et al, en 2016 involucraron un numero considerable de pacientes con PEX/PEG (n=158), pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (n=95), y grupo control (n= 123). Sin encontrar diferencia significativa en bajas o altas frecuencias en el mejor o peor oído.(2)

Papadopoulos et al, 2012; realizó un estudio incluyendo 94 oidos de 47 pacientes con PEX y 44 oidos de 22 pacientes controles, la edad media de los pacientes con PEX fue de 76 y de los pacientes controles fue de 75 años. Sin diferencias significativas en la edad y genero. Los resultados mostraron un efecto del síndrome pseudoexfoliativo en prevalencia y severidad de hipoacusia neurosensorial. (17).

Temporale et al., en su estudio en 2016 incluyo 51 pacientes (28 pacientes PEX y 23 pacientes sanos) con una media de edad 77.5 años (SD 8.1 años). En donde encontro que la proporción de oidos con audición normal fue significativamente mas alta en el grupo control que en el grupo PEX (35.7% vs 13%, p 0.008).

## CAPÍTULO VIII

### 8. CONCLUSIÓN

En este estudio podemos concluir que en el SNP rs2165241 del gen LOXL1, el alelo T es mas frecuente en el grupo PEX/PEG que en el grupo control, y se comporta como un alelo de riesgo y el alelo C confiere protección contra PEX, lo cual se comprobó estadísticamente al comparar el grupo homocigoto TT con el grupo heterocigoto CT.

En la región del SNP rs1048661 el alelo T es más frecuente en el grupo PEX/PEG y existe una tendencia que indica que se comporta como un alelo de riesgo, para confirmar este hallazgo se requiere aumentar la n de los controles analizados.

En la región del SNP rs3825942 no se lograron identificar los genotipos homocigotos y no fue posible analizar su correlación. Se requiere realizar un estudio de secuenciación u otro método para genotipificar.

Referente a evaluación de hipoacusia no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos, debido en parte a la reducida cantidad de pacientes analizados, la avanzada edad de ambos grupos por lo que muchos tienen presbiacusia, sin embargo, en la literatura se menciona una asociación de PEX con hipoacusia, se requiere aumentar la cantidad de pacientes y reanalizar los resultados para comparar con la literatura.

# CAPÍTULO IX

## 9. ANEXOS

### 9.1 Cartas

#### Aprobación del Comité de Ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA**

Investigador principal  
Servicio de Oftalmología  
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **“Síndrome pseudoexfoliado y glaucoma pseudoexfoliado en su asociación con síndrome de ojo seco, variantes biométricas oculares, hipoacusia y perfil polimórfico del gen LOXL1 en población mexicana”**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF14-005** participando además el Dr. Jesús Alberto Ruiz González, Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Alejandro Martínez López –Portillo, Dr. Jibran Mohamed Noriega, Dr. Jesús Alberto Ruiz González, Dr. c. Hugo Alberto Barrera Saldaña, Lic. Elena Genoveva Tovar Flores, Lic. Cinthia Damaris Cantú Nava, Dr. Efrén Josimar Gutiérrez Enriquez, Dra. Ma. de Lourdes Garza Rodríguez, QFB Mariel Araceli Oyervides Muñoz, QFB Iram Pablo Rodríguez Sánchez y Lic. José Luis Valdés Velázquez como Co-Investigadores.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento Informado, versión 1.0 de fecha Agosto del 2014.
- Consentimiento Informado para Subestudio, v1 del 29 de julio del 2014.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,  
“Alere Flammam Veritatis”  
Monterrey N.L., 08 de Agosto de 2014

**DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL**  
Secretario de Investigación Clínica  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Ética en Investigación**  
**Comité de Investigación**

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469  
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

## CAPÍTULO X

### 10. BIBLIOGRAFÍA

1. de Juan-Marcos L, Escudero-Domínguez FA, Hernández-Galilea E, Cabrillo-Estévez L, Cruz-González F, Cieza-Borrella C, et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in a Spanish population. *Ophthalmic Genet.* 2014;1-6.
2. Tryggvason G, Jonasson F, Cotch MF, Li C-M, Hoffman HJ, Themann CL, et al. Hearing in older adults with exfoliation syndrome/exfoliation glaucoma or primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2016;94(2):140-6.
3. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45(4):265-315.
4. Shaarawy TM. *Glaucoma.* London: Elsevier Saunders; 2015. 357-365 p.
5. Albert DM, Miller JW, Azar DT. Albert & Jakobiec's principles and practice of ophthalmology [Internet]. 2008 [citado 11 de octubre de 2018]. 2581-2593 p. Disponible en: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9781416000167X50012>
6. Dubey SK, Hejtmancik JF, Krishnadas SR, Sharmila R, Haripriya A, Sundaresan P. Lysyl Oxidase–Like 1 Gene in the Reversal of Promoter Risk Allele in Pseudoexfoliation Syndrome. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(8):949.
7. Wang L, Yu Y, Fu S, Zhao W, Liu P. LOXL1 Gene Polymorphism With

Exfoliation Syndrome/Exfoliation Glaucoma: A Meta-Analysis. *J Glaucoma*. 2016;25(1):62-94.

8. Nadol JB. Hearing Loss. *N Engl J Med*. 1993;329(15):1092-102.

9. Tarkkanen A, Kivelä T, John G, Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. abril de 2002;80(2):151-4.

10. Aung T, Ozaki M, Lee MC, Schlötzer-Schrehardt U, Thorleifsson G, Mizoguchi T, et al. Genetic association study of exfoliation syndrome identifies a protective rare variant at LOXL1 and five new susceptibility loci. *Nat Genet*. 2017;49(7):993-1004.

11. Young AL. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome in Chinese people. *Br J Ophthalmol*. 1 de febrero de 2004;88(2):193-5.

12. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias J. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. *Hum Genomics*. enero de 2012;6(1):22.

13. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between Ocular Pseudoexfoliation and Sensorineural Hearing Loss. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1-4.

14. Lim DJ. Functional structure of the organ of Corti: a review. *Hear Res*. enero de 1986;22:117-46.

15. Strenzke N, Pauli-Magnus D, Meyer A, Brandt A, Maier H, Moser T. Update on physiology and pathophysiology of the inner ear: pathomechanisms of sensorineural hearing loss. *HNO*. 20 de diciembre de 2007;56(1):27-36.

16. Papadopoulos T a, Charalabopoulou M, Vathylakis I, Goumas P,

Gartaganis S, Naxakis S. Prevalence and severity of sensorineural hearing loss in patients with exfoliation syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(7):902-7.

17. Yazdani S, Tousi A, Pakravan M, Faghihi A-R. Sensorineural Hearing Loss in Pseudoexfoliation Syndrome. *Ophthalmology.* 2008;115(3):425-9.

18. Turacli ME, Ozdemir FA, Tekeli O, Gökcan K, Gerçeker M, Dürük K. Sensorineural hearing loss in pseudoexfoliation. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* febrero de 2007;42(1):56-9.

19. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 7 de septiembre de 2007;317(5843):1397-400.

20. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, Wang JJ, Baird PN, Dimasi DP, et al. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Hum Mol Genet.* 2008;17(5):710-6.

21. Lemmela S, Forsman E, Onkamo P, Nurmi H, Laivuori H, Kivela T, et al. Association of LOXL1 gene with Finnish exfoliation syndrome patients. *JHumGenet.* 2009;63(April):289-97.

22. Jaimes M, Rivera-Parra D, Miranda-Duarte A, Valdés G, Zenteno JC. Prevalence of high-risk alleles in the *LOXL1* gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population. *Ophthalmic Genet.* 2012;33(1):12-7.

23. Founti P, Haidich A-B, Chatzikyriakidou A, Salonikiou A, Anastasopoulos E, Pappas T, et al. Ethnicity-Based Differences in the Association of *LOXL1* Polymorphisms with Pseudoexfoliation/Pseudoexfoliative Glaucoma: A Meta-Analysis: *LOXL1* and Exfoliation: Meta-Analysis. *Ann Hum Genet.* 2015;79(6):431-50.
24. Chen H, Chen LJ, Zhang M, Gong W, Tam POS, Lam DSC, et al. Ethnicity-based subgroup meta-analysis of the association of *LOXL1* polymorphisms with glaucoma. *Mol Vis.* 2010;16:167-77.
25. Temporale H, Karasińska-Kłodowska A, Turno-Kręcicka A, Morawska-Kochman M, Dorobisz K, Dudek K, et al. Evaluating the Hearing of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1215-21.

## **CAPÍTULO XI**

### **11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Jonathan Octavio Rodríguez Cuevas

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

**Tesis:** Síndrome Pseudoexfoliativo y Glaucoma Pseudoexfoliativo en su asociación con perfil polimórfico del gen LOXL1 e hipoacusia en población mexicana.

**Campo de Estudio:** Ciencias de la Salud

#### **Biografía:**

Nacido en Morelia Michoacán, el 9 de marzo de 1989, hijo de María de Lourdes Cuevas García (q.e.p.d.) y Jorge Luis Rodríguez de la Cruz.

Egresado de la Universidad Autónoma de Guadalajara Campus Tabasco, obteniendo el Título de Licenciado de Médico Cirujano, en el año 2013.

Obteniendo cuarto lugar de Generación.

Profesor adjunto del departamento de Morfología y Fisiopatología de la Universidad Autónoma de Guadalajara Campus Tabasco 2013-2015.