

**Biomarkers in the early detection of glaucoma: A literature review**  
**Biomarcadores en la detección temprana del glaucoma: Revisión bibliográfica**

**Autores:**

Grasso-León, Karellys Melissa  
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
Interna rotativa de medicina  
Ambato– Ecuador



[kgrasso9568@uta.edu.ec](mailto:kgrasso9568@uta.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0003-0957-772X>

Mendoza -Rodríguez, Saimara María  
UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
Dra. Esp. Oftalmología  
Docente Tutor de la carrera de Medicina  
Ambato – Ecuador



[sm.mendoza@uta.edu.ec](mailto:sm.mendoza@uta.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0004-2437-2295>

Fechas de recepción: 16-OCT-2025 aceptación: 03-DIC-2025 publicación: 30-DIC-2025



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>  
<http://mqrinvestigar.com/>



Vol.9-Nº 4, 2025, pp. 01- 24

Journal Scientific MQRInvestigar 1

## Resumen

**Introducción:** El glaucoma es una neurodegeneración crónica y silenciosa que causa pérdida progresiva de células ganglionares y ceguera irreversible asociada a un aumento de la PIO. Su detección temprana se facilita mediante biomarcadores moleculares, genéticos, estructurales y en fluidos biológicos, que permiten identificar inflamación, remodelación, predisposición genética y alteraciones oxidativas antes de que aparezcan signos clínicos.

**Objetivo:** Este artículo de revisión pretende analizar y validar la utilidad de los biomarcadores como complemento esencial para la detección temprana del glaucoma, buscando así optimizar el diagnóstico precoz y facilitar el desarrollo de estrategias de prevención y manejo más eficaces.

**Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica cualitativa y narrativa (no experimental) en cinco bases de datos clave, combinando operadores booleanos con las palabras clave "glaucoma" y "biomarcadores". Se priorizaron artículos en español e inglés, publicados entre 2022 y 2025, que fueron estudios experimentales, revisados sistemáticamente o metaanálisis.

**Resultados:** La evidencia de múltiples estudios confirma que el glaucoma se caracteriza por un entorno biológico alterado (estrés oxidativo, inflamación y neurodegeneración) detectable por biomarcadores en humor acuoso, sangre o lágrimas, incluso antes del daño estructural. Biomarcadores clave como IMA, ET-1, NfL y la proteína PRCP (disminuida) se correlacionan con la PIO alta y el compromiso axonal, lo que refuerza la necesidad de un panel multimodal para el diagnóstico precoz.

**Conclusión:** La evidencia confirma que el glaucoma es una enfermedad multifactorial cuya detección temprana puede optimizarse con biomarcadores moleculares y neurodegenerativos, los cuales revelan el estrés oxidativo y el daño axonal antes de ser visibles clínicamente.

**Palabras clave:** glaucoma; neurodegeneración; biomarcadores; nervio óptico; diagnóstico.



## Abstract

**Introduction:** Glaucoma is a chronic and silent neurodegenerative disease that causes progressive loss of ganglion cells and irreversible blindness associated with an increase in IOP. Its early detection is facilitated by molecular, genetic, structural, and biological fluid biomarkers, which allow the identification of inflammation, remodeling, genetic predisposition, and oxidative alterations before clinical signs appear.

**Objective:** This review article aims to analyze and validate the usefulness of biomarkers as an essential complement to the early detection of glaucoma, thereby seeking to optimize early diagnosis and facilitate the development of more effective prevention and management strategies.

**Methodology:** A qualitative and narrative (non-experimental) literature review was conducted in five key databases, combining Boolean operators with the key words “glaucoma” and “biomarkers.” Priority was given to articles in Spanish and English, published between 2022 and 2025, which were experimental studies, systematic reviews, or meta-analyses.

**Results:** Evidence from multiple studies confirms that glaucoma is characterized by an altered biological environment (oxidative stress, inflammation, and neurodegeneration) detectable by biomarkers in aqueous humor, blood, or tears, even before structural damage. Key biomarkers such as IMA, ET-1, NfL, and the protein PRCP (decreased) correlate with high IOP and axonal compromise, reinforcing the need for a multimodal panel for early diagnosis.

**Conclusion:** The evidence confirms that glaucoma is a multifactorial disease whose early detection can be optimized with molecular and neurodegenerative biomarkers, which reveal oxidative stress and axonal damage before they are clinically visible.

**Keywords:** glaucoma; neurodegeneration; biomarkers; optic nerve; diagnosis.



## Introducción

El glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa crónica del nervio óptico que constituye una de las principales causas de ceguera irreversible a nivel mundial. Se caracteriza por la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina y de sus axones, con la consecuente disminución del campo visual. En la mayoría de los casos, su desarrollo se relaciona con un aumento de la presión intraocular (PIO), aunque también intervienen factores genéticos, vasculares e inmunológicos. El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre los biomarcadores para la detección temprana del glaucoma, con el propósito de identificar las moléculas y parámetros biológicos que permitan un diagnóstico precoz antes de la aparición de manifestaciones clínicas evidentes. Los estudios revisados identifican una amplia variedad de biomarcadores moleculares, genéticos, proteicos y estructurales, los cuales ofrecen información sobre los procesos patológicos que ocurren en las fases iniciales de la enfermedad. Entre los biomarcadores moleculares más estudiados se encuentran las proteínas del humor acuoso, tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), las metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-9), la interleucina-6 (IL-6) y la mieloperoxidasa, que reflejan la presencia de inflamación crónica y remodelación del tejido trabecular, contribuyendo al aumento de la PIO y al daño del nervio óptico. En el ámbito genético, se han descrito mutaciones y polimorfismos en genes relacionados con la estructura y función de las células ganglionares, como MYOC (miocilina), OPTN (optina) y WDR36, los cuales se asocian con un mayor riesgo de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto. La identificación de estos marcadores genéticos permite reconocer individuos predispuestos antes de que presenten signos clínicos, lo cual abre la posibilidad de un seguimiento personalizado y un tratamiento preventivo. Por otro lado, los biomarcadores estructurales y funcionales, obtenidos mediante tecnologías de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la polarimetría láser o la tomografía confocal, permiten detectar el adelgazamiento precoz de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares, incluso antes de que se manifiesten alteraciones en el campo visual. De igual manera, el análisis de la microcirculación retiniana mediante angiografía OCT ha demostrado utilidad para evaluar la perfusión y el daño vascular precoz asociado al glaucoma. Recientemente, los biomarcadores en fluidos biológicos como lágrimas, suero y humor acuoso han cobrado interés por su fácil obtención y por reflejar alteraciones metabólicas y



oxidativas tempranas. Se han descrito incrementos en los niveles de estrés oxidativo, alteraciones en microARNs específicos (como miR-21, miR-210, miR-29b) y variaciones en el perfil de metabolitos relacionados con la neurodegeneración. Estos hallazgos podrían convertirse en herramientas complementarias no invasivas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

## Objetivos

### Objetivo General:

Analizar el papel de los biomarcadores como herramienta complementaria en la detección temprana del glaucoma, con el propósito de mejorar el diagnóstico precoz y contribuir al desarrollo de estrategias más efectivas para la prevención y manejo de la enfermedad.

### Objetivos Específicos:

- Identificar biomarcadores clave para la detección temprana del glaucoma, clasificándolos según su evidencia y utilidad clínica.
- Evaluar la precisión diagnóstica de estos biomarcadores en comparación con los métodos tradicionales.
- Proponer un modelo integrado que combine evaluación clínica y biomarcadores para mejorar el diagnóstico temprano y prevenir detecciones tardías.

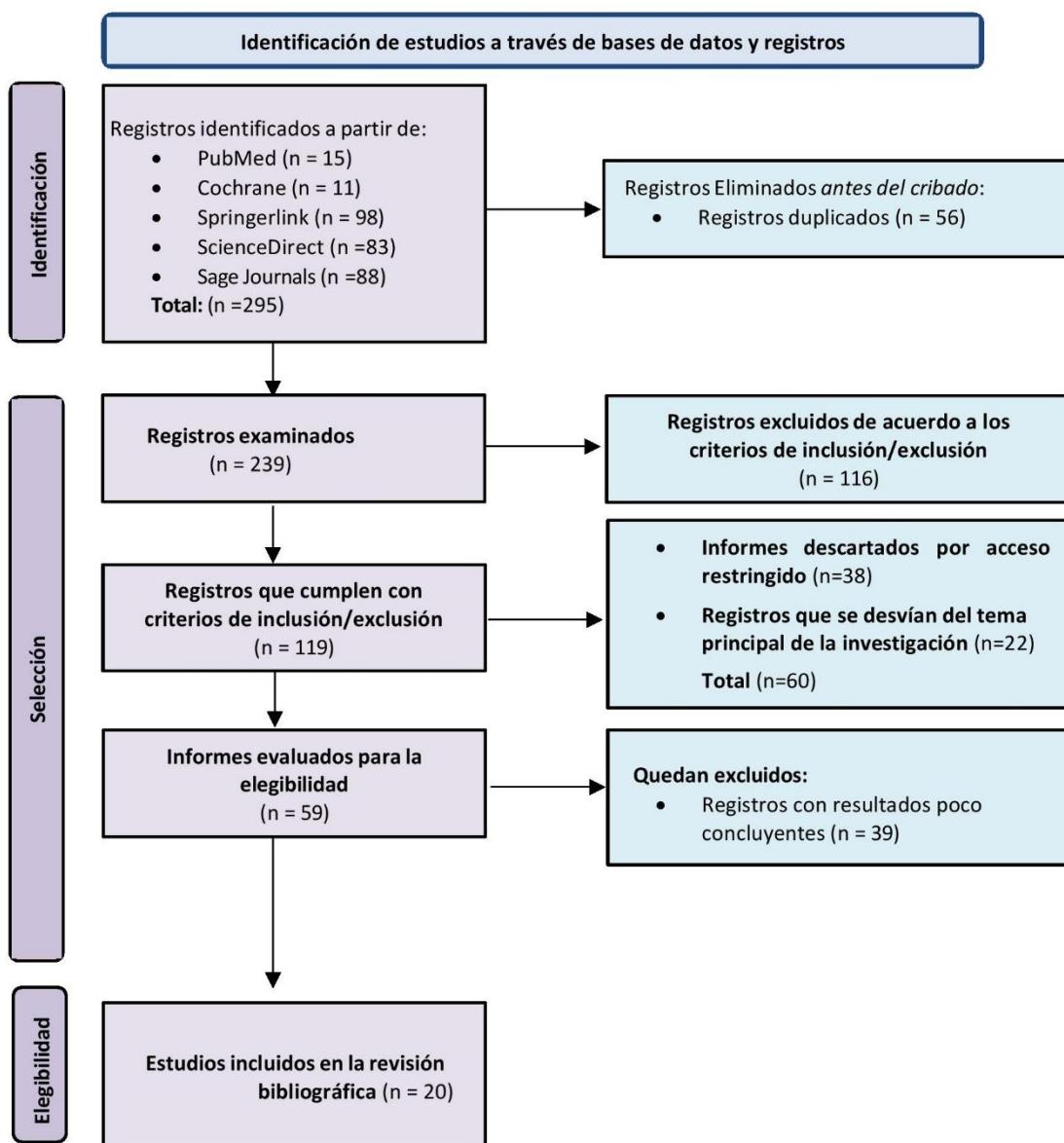
## Material y Métodos

Se realizó una investigación bibliográfica que abarca un tipo de estudio de enfoque cualitativo, de tipo narrativo y de diseño no experimental. Las palabras clave establecidas para esta revisión fueron: glaucoma, biomarcadores, detección temprana, diagnóstico precoz y neurodegeneración. Se emplearon bases de datos científicas como PubMed, Scopus, SpringerLink, ScienceDirect y Sage Journals, seleccionando artículos que abordaran el papel de los biomarcadores en la identificación precoz del daño glaucomatoso. Para la búsqueda se utilizaron operadores booleanos, combinando los términos de la siguiente manera: “biomarcadores AND glaucoma”, “early detection AND glaucoma”, “molecular markers OR structural biomarkers AND optic nerve damage”, con el fin de obtener información específica y actualizada. Se incluyeron artículos en idiomas español e inglés, publicados en el período



comprendido entre los años 2022 y 2025, priorizando estudios experimentales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que presentaran evidencia clínica o molecular relevante. Se excluyeron publicaciones duplicadas, artículos sin acceso completo, documentos no científicos, y revisiones anteriores al año 2022. Además, se descartaron fuentes provenientes de libros de texto y páginas web no indexadas en bases de datos académicas.

**Figura 1**  
 Diagrama de flujo para la selección de estudios



**Figura 1:** El flujograma del análisis PRISMA muestra de manera clara y sistemática el proceso riguroso seguido para la identificación, selección, evaluación de elegibilidad e inclusión de los artículos científicos vinculados con los biomarcadores utilizados en la detección temprana del glaucoma

**Fuente:** Elaboración propia

## Resultados

La evidencia analizada en los estudios seleccionados demuestra que la detección temprana del glaucoma puede mejorar significativamente mediante la identificación de biomarcadores presentes en el humor acuoso, la sangre, las lágrimas y en el propio tejido ocular. En conjunto, los resultados sugieren que la enfermedad glaucomatosa se caracteriza por un entorno biológico alterado desde etapas iniciales, donde predominan procesos de estrés oxidativo, inflamación, desregulación vascular y neurodegeneración, incluso antes de que se manifiesten daños estructurales visibles o deterioro funcional.

Uno de los hallazgos más destacados proviene del estudio de Rusmayani (2022), quien reportó niveles significativamente elevados de Albúmina Modificada por Isquemia (IMA) en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario. Este incremento no solo distingue a los pacientes glaucomatosos de los controles, sino que también se correlaciona inversamente con el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y directamente con la presión intraocular. Esto sugiere que la isquemia y el estrés oxidativo local aparecen desde fases tempranas y podrían servir como señales precursoras de daño estructural, incluso antes de que el deterioro del campo visual sea evidente.

Desde una perspectiva molecular más amplia, Pinazo (2023) identificó un perfil inflamatorio y oxidativo claramente alterado en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Los resultados incluyeron aumentos en IL-6, malondialdehído, óxido nítrico y endotelina-1, marcadores que reflejan inflamación sistémica y disfunción vascular temprana. Simultáneamente, biomarcadores neuroprotectores como BDNF y serotonina se encontraron disminuidos, lo que sugiere un desequilibrio entre daño y reparación neuronal. Además, la identificación de microARNs diferencialmente expresados abre nuevas vías diagnósticas, implicando mecanismos postranscripcionales en la progresión asintomática del daño glaucomatoso.

En cuanto a los mecanismos relacionados con la fibrosis y la remodelación trabecular, el estudio de Ren (2024) demostró que los niveles de prolilcarboxipeptidasa (PRCP) disminuyen significativamente en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. La reducción de PRCP incrementa la disponibilidad de angiotensina II, favoreciendo elevaciones persistentes de presión intraocular y procesos fibróticos en la malla trabecular. Mediante modelos animales, los autores mostraron que suplementar PRCP revierte la fibrosis y normaliza la PIO, lo cual señala su papel como biomarcador temprano y posible diana terapéutica.

La disfunción vascular también se sustenta en el metaanálisis de Lampsas (2024), quien encontró que los niveles de endotelina-1, un potente vasoconstrictor, estaban elevados tanto en humor acuoso como en plasma en diferentes tipos de glaucoma. Esta consistencia entre múltiples estudios refuerza la hipótesis de que el compromiso vascular precede al deterioro estructural y contribuye a la vulnerabilidad del nervio óptico por hipoperfusión crónica.

Los biomarcadores inflamatorios también estuvieron representados en el trabajo de Feng (2024), quien detectó niveles elevados de IL-4 en el humor acuoso de pacientes con glaucoma primario crónico de ángulo cerrado. Aunque este aumento no mostró relación directa con el deterioro del campo visual o el grosor de la capa de fibras nerviosas, su presencia refuerza la participación de mecanismos inmunológicos locales en fases tempranas de la enfermedad, probablemente modulando la respuesta tisular antes del daño estructural manifiesto.

Respecto al daño axonal temprano, Lin (2023) reportó niveles muy elevados de cadena ligera de neurofilamento (NfL) en el humor acuoso de pacientes con glaucoma, lo que constituye una evidencia directa del compromiso neuronal incluso en ausencia de daño avanzado detectable clínicamente. El NfL se posiciona así como uno de los biomarcadores más prometedores para detectar neurodegeneración en su fase inicial.

A nivel de proteínas inflamatorias y de remodelación, el estudio de Dammak (2023) confirmó incrementos significativos en osteopontina, MMP-9, TNF- $\alpha$  e IL-10, siendo la osteopontina el biomarcador con mayor elevación relativa. Estas moléculas participan en procesos de remodelación de matriz extracelular, inflamación y neurodegeneración, lo que sugiere que podrían emplearse como un panel combinado para mejorar la detección temprana y el monitoreo de progresión.

En el ámbito de los lípidos bioactivos, Xu (2024) analizó oxilipinas en humor acuoso, encontrando alteraciones en varias moléculas derivadas del ácido araquidónico, tales como 11-HETE, que se correlacionó significativamente con la presión intraocular y parámetros estructurales del ojo. Esto confirma que las vías metabólicas proinflamatorias y prooxidativas están activas desde etapas iniciales y podrían constituir puntos clave para la intervención temprana.

Finalmente, el estudio proteómico profundo de Rejas-González (2024) reveló desregulaciones masivas en proteínas liberadas por células ganglionares y epiteliales bajo estrés oxidativo. Entre ellas, la proteína RAD23B emergió como un biomarcador altamente discriminativo en el humor acuoso de pacientes con glaucoma, señalando un potencial clínico relevante para pruebas diagnósticas de alta sensibilidad.

En conjunto, los estudios analizados evidencian que los biomarcadores asociados al glaucoma abarcan un espectro amplio y complejo de rutas biológicas, que van mucho más allá de la simple elevación de la presión intraocular. Los hallazgos reportados en los artículos incluyen la presencia de mediadores inflamatorios como IL-4 e IL-12, el aumento de moléculas vinculadas al estrés oxidativo y al daño tisular, alteraciones en los perfiles lipídicos (como las oxilipinas), así como cambios significativos en proteínas moduladoras de la matriz extracelular y en componentes relacionados con la vía renina–angiotensina. Asimismo, la identificación de marcadores de neurodegeneración como la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en humor acuoso refuerza la noción de que el glaucoma debe entenderse como un proceso neurodegenerativo progresivo, en el que confluyen mecanismos sistémicos y locales.

**Tabla 1**

Comparación de estudios clínicos sobre biomarcadores para la detección temprana del glaucoma

Titulo	Autor	Tipo de estudio	Metodología	Resultados	Conclusiones
A Novel Biomarker in Primary Glaucoma: Aqueous Humor and Serum Levels of Ischemia Modified Albumin (IMA)	Emma Rusmayani, 2022	Estudio observacional analítico (casos y controles o comparativo)	Este estudio investigó la Albúmina Modificada por Isquemia (IMA) en el humor acuoso (HA) y pacientes con Glaucoma Primario (GPAA y GPAC) frente a un grupo control (cataratas seniles). Se obtuvieron muestras de humor acuoso (HA) y suero de pacientes con glaucoma primario y pacientes con cataratas. El objetivo fue medir la IMA como biomarcador de isquemia.	Los niveles de IMA en el humor acuoso fueron significativamente más altos en el grupo con glaucoma 14,89 ng/ml que en el grupo control 6,039 ng/ml. Los niveles más altos se observaron en el GPAA, y el IMA en HA se correlacionó negativamente con el grosor de la CFNR y positivamente con la PIO en GPAA. Los niveles de IMA en sueño no mostraron esta diferencia, lo que sugiere que la isquemia es un evento local.	El IMA en el humor acuoso es un biomarcador significativo de isquemia local en el glaucoma primario, y la actividad oxidativa sistémica (en sueño) no refleja el estrés oxidativo que ocurre en el ojo.
Biochemical–molecular–genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of	Maria D. Pinazo 2023	Estudio observacional analítico transversal	Este estudio de casos y controles, que analizó muestras de lágrimas, humor acuoso y sangre de 358 pacientes con Glaucoma Primario de	Los resultados mostraron que los pacientes con GPAA presentaban niveles significativamente más altos de marcadores	El estudio confirma que la patogénesis del GPAA es multifactorial y ofrece una lista sólida de candidatos



primary open-angle glaucoma patients		<p>Ángulo Abierto (GPA) y 226 controles, buscó identificar biomarcadores clave en diversas vías patogénicas como el estrés oxidativo, la lesión y la neurodegeneración. La metodología comparativa permitió determinar diferencias significativas en múltiples moléculas.</p>	<p>pro-patogénicos como el Malondialdehído (MDA, indicador de estrés oxidativo), la Interleucina-6 (IL-6, inflamación), el Óxido Nítrico (NO) y la Endotelina-1 (ET-1, disfunción vascular). En contraste, los niveles de protección, como la Capacidad Antioxidante Total (CAT), el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y la Serotonina (5-HT), estaban significativamente disminuidos en el grupo con glaucoma. Además, se identifican cuatro microARN (miARN) expresados diferencialmente en las lágrimas, asociados con la regulación de la apoptosis y la matriz extracelular.</p>	<p>a biomarcadores bioquímicos, moleculares y genéticos que reflejan el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción neurovascular. Los autores sugieren que, dada la complejidad de la enfermedad, el desarrollo futuro debe enfocarse en paneles de biomarcadores combinados para mejorar el diagnóstico precoz y la predicción de la respuesta a los tratamientos en la práctica clínica oftalmológica.</p>
--------------------------------------	--	---	---	--

<p>Decrease of Prolylcarboxypeptidase Dose of Aqueous Humor is Involved in the Pathogenesis of Primary Open-Angle Glaucoma via Finetuning of the Local Ocular Renin-Angiotensin System</p>	<p>Jing Ren 2024</p>	<p>Estudio observacional analítico (molecular)</p>	<p>Se utilizaron ELISA y Western Blotting para medir las concentraciones de PRCP y la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) en el humor acuoso. Para simular el glaucoma, se inyectó AngII, sola o combinada con PRCP recombinante, en la cámara anterior de ojos de ratón. Se midió la Presión Intraocular (PIO) semanalmente y se realizaron tinciones (H&amp;E, Masson) e inmunofluorescencia en secciones oculares para evaluar la fibrosis de la MT. La Espectrometría de Masas se empleó para identificar el proteoma del humor acuoso.</p>	<p>la concentración de Prolylcarboxipeptidasa (PRCP) se encuentra disminuida en el humor acuoso de pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPA), lo que se correlaciona negativamente con los niveles de Angiotensina II (AngII) en el humor acuoso y con la Presión Intraocular (PIO). En el modelo de ratón, la inyección de AngII indujo la elevación de la PIO y fibrosis en la malla trabecular (MT), efectos que fueron revertidos por el tratamiento con PRCP recombinante. Además, se confirmó que el exógeno PRCP rescató la fibrosis inducida por AngII en células de la MT humana (HTMCs). Finalmente, el perfil proteómico del humor acuoso identificó 502</p>	<p>Los niveles de PRCP están disminuidos en el humor acuoso de pacientes con GPA, lo que podría resultar en niveles elevados de AngII. La restauración del PRCP logró revertir la fibrosis de las células de la MT y mejoró la PIO en el modelo de ratón tratado con AngII. Esto sugiere que el eje PRCP/AngII es un mecanismo clave en la patogénesis del GPA y una posible diana terapéutica.</p>
--	--------------------------	--	--	---	---



				proteínas con expresión diferencial, reforzando la naturaleza molecular compleja de la enfermedad.	
Endothelin-1 Plasma and Aqueous Humor Levels in Different Types of Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis	Stamatios Lampsas 2024	Revisión sistemática y metaanálisis	Esta revisión sistemática y metaanálisis incluyó 23 estudios con más de 2500 sujetos para investigar la relación entre los niveles de Endotelina-1 (ET-1) y varios tipos de glaucoma.	Los pacientes con glaucoma, incluyendo el Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (POAG), Glaucoma de Tensión Normal (NTG) y Glaucoma de Ángulo Cerrado, tienen niveles significativamente elevados de ET-1 tanto en el plasma como en el humor acuoso, en comparación con los controles sanos.	El aumento de los niveles de ET-1, un potente vasoconstrictor y factor de disfunción endotelial, está fuertemente asociado con la patogénesis de diferentes tipos de glaucoma, lo que subraya la importancia de los mecanismos relacionados con el ET-1 en la enfermedad.
Expression of IL-4 and IL-12 in the aqueous humor of patients with chronic primary angle-closure glaucoma	Qi Feng	Estudio observacional analítico	Se realizó un estudio comparativo en el que se obtuvieron muestras de humor acuoso de 31 pacientes diagnosticados con Glaucoma Primario Crónico de Ángulo Cerrado (CPACG) y de	La concentración de IL-4 fue significativamente más alta en el grupo con CPACG que en el grupo control, sugiriendo su participación en la patogénesis. La IL-12 no mostró diferencias significativas. Los	La IL-4 podría jugar un papel en el desarrollo del CPACG, pero el aumento de estas interleucinas parece no estar directamente relacionado con la

			<p>30 individuos con cataratas que sirvieron como grupo control. Los pacientes con CPACG se dividieron en tres subgrupos (A, B y C) según la gravedad de su defecto del campo visual, medido por el defecto medio ( MD ). El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina ( RNFL ) se midió mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Las concentraciones de las interleucinas IL-4 e IL-12 en el humor acuoso se cuantificaron utilizando la tecnología Luminex.</p>	<p>niveles de IL-4 e IL-12 no se correlacionaron significativamente con el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) ni con la gravedad de los defectos del campo visual (MD).</p>	<p>progresión del daño estructural y funcional del nervio óptico.</p>
Neurofilament Light Chain in Aqueous Humor as a Marker of Neurodegeneration in Glaucoma	Jonathan B Lin 2023	Estudio observacional analítico	<p>Este estudio de casos y controles investigó la cadena ligera de neurofilamento (NfL) en el humor acuoso (HA) de pacientes con glaucoma como</p>	<p>La concentración de NfL en el HA estaba significativamente elevada en pacientes con glaucoma (media:429 pg/ml) en comparación con los</p>	<p>El NfL en el HA es un marcador potencial de neurodegeneración glaucomatosa que parece reflejar la actividad de la enfermedad,</p>



			marcador de neurodegeneración.	controles (medios:3,1 pg/ml).	especialmente la relacionada con la PIO alta, pero no el daño crónico acumulado.
New Biomarker Combination Related to Oxidative Stress and Inflammation in Primary Open-Angle Glaucoma	Azza Dammak 2023	Estudio observacional analítico (transversal)	Este estudio comparó las concentraciones de cinco biomarcadores relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo en el humor acuoso (HA) de 16 pacientes con GPAAG frente a 16 controles (pacientes con cataratas).	Los resultados clave mostraron un aumento significativo en el humor acuoso de pacientes con Glaucoma primario de angulo abierto de cuatro proteínas: Osteopontina (OPN) , MMP-9 ,TNF-alfa, IL-10 Notablemente, la OPN se encontró 5,6 veces más concentrada en el grupo con glaucoma.	Los hallazgos sugieren que la Osteopontina (OPN), MMP-9, TNF alfa ,IL-10 en el humor acuoso son potenciales biomarcadores de la neurodegeneración glaucomatosa. En el futuro, la cuantificación de estas proteínas en el HA podría utilizarse para generar un perfil de expresión que ayude en el diagnóstico y el monitoreo de la progresión de la enfermedad en el marco de una medicina personalizada.
Oxylipins in Aqueous Humor of Primary	Jianming Xu 2024	Estudio observacional	El objetivo de este estudio fue investigar el	Se identifican cinco oxilipinas	Las oxilipinas alteradas en el HA



Open-Angle Glaucoma Patients		analítico transversal	<p>perfil de oxilipinas (moléculas lipídicas bioactivas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados, a menudo asociados con la inflamación) en el humor acuoso (HA) de pacientes con Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (POAG). Se recolectaron muestras de HA de 17 pacientes con GPAA y 15 sujetos con cataratas que sirvieron como controles. Las muestras se analizaron mediante la técnica de cromatografía líquida/espectrometría de masas de alta sensibilidad (LC-MS) .</p>	<p>diferencialmente abundantes, todas enriquecidas en las vías metabólicas del ácido araquidónico y linoleico, incluyendo LTB4 y varios HETE . El 11-HETE se correlacionó positivamente con la Presión Intraocular (PIO) . Otras oxilipinas se correlacionaron con el grosor corneal y la gravedad del defecto del campo visual.</p>	<p>sugieren que las vías del metabolismo del ácido araquidónico son importantes en el GPAA. Esto propone a las terapias antiinflamatorias como una estrategia de tratamiento potencial para la enfermedad.</p>
Unraveling the nexus of oxidative stress, ocular diseases, and small extracellular vesicles to identify novel glaucoma biomarkers through in-depth proteomics	Raquel Rejas-Gonzalez 2024	Estudio experimental de laboratorio / estudio proteómico exploratorio	<p>Los investigadores utilizaron células epiteliales del cristalino y células ganglionares de la retina (RGC) como modelos in vitro y las expusieron a la</p>	<p>La inducción de estrés oxidativo produjo una desregulación masiva de proteínas: Células Epiteliales del Cristalino (Catarata): Se identifican 176</p>	<p>El trabajo amplía significativamente el conocimiento sobre la caracterización del proteoma en sEVs y células oculares</p>

		<p>inducción de estrés oxidativo. El contenido proteico de los extractos celulares y de las sEVs liberadas fue analizado mediante proteómica cuantitativa basada en espectrometría de masas. La validación de las proteínas alteradas se realizó posteriormente mediante Western Blot (WB) y ELISA en extractos celulares y, crucialmente, en muestras de humor acuoso de pacientes con cataratas y glaucoma, comparándolos con individuos control (ICL).</p>	<p>proteínas disgreguladas en los extractos celulares y solo 7 proteínas disgreguladas en las sEVs. Células Ganglionares de la Retina (Glaucoma): Se observará la disregulación de 1033 proteínas en los extractos celulares y 9 proteínas en las sEVs. La validación en el humor acuoso de pacientes con cataratas o glaucoma confirma la desregulación de las proteínas identificadas. Específicamente, la proteína RAD23B mostró una alta capacidad diagnóstica para el glaucoma.</p>	<p>bajo estrés oxidativo, lo que sustenta la patogénesis del glaucoma y las cataratas mediadas por el estrés oxidativo. La identificación de proteínas disgreguladas, particularmente RAD23B en el humor acuoso, proporciona nuevos biomarcadores potenciales para el diagnóstico de glaucoma.</p>
--	--	---	--	--

**Tabla 1:** Esta tabla resume los principales estudios clínicos incluidos en la revisión, detallando el diseño metodológico, los resultados más relevantes y las conclusiones de cada investigación. Se presentan biomarcadores analizados en diversos fluidos biológicos como humor acuoso, lágrimas y sangre, así como su relación con parámetros clínicos (presión intraocular, grosor de la capa de fibras nerviosas y defectos del campo visual). El nivel de evidencia de cada estudio permite valorar la solidez científica que respalda el uso de biomarcadores en fases iniciales de la enfermedad glaucomatosa.

**Fuente:** Elaboración propia



**Tabla 2**

Relación entre biomarcadores y etapas de progresión del glaucoma

Etapa	Características	Biomarcadores implicados
<b>Etapa Preclínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procesos iniciales silenciosos</li> <li>Estrés oxidativo temprano</li> <li>Alteraciones metabólicas sin síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMA (albúmina modificada por isquemia)</li> <li>MDA (malondialdehído)</li> <li>Oxilipinas: 11-HETE, LTB4</li> <li>MicroARN tempranos: miR-21, miR-210, miR-29b</li> </ul>
<b>Etapa subclínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procesos inflamatorios y vasculares no detectables clínicamente</li> <li>Inflamación crónica de bajo grado</li> <li>Disminución de factores neuro protectores</li> <li>Disfunción de la microvasculatura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, IL-4, IL-10</li> <li>Endotelina-1 (ET-1)</li> <li>Disminución de BDNF y serotonina</li> <li>Cambios iniciales en proteómica (RAD23B en formación)</li> </ul>
<b>Etapa temprana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primeras alteraciones estructurales y tisulares</li> <li>Daño inicial de células ganglionares</li> <li>Remodelado de malla trabecular (fibrosis incipiente)</li> <li>Elevación sostenida de PIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NfL (cadena ligera de neurofilamento)</li> <li>OPN (osteopontina)</li> <li>MMP-9</li> <li>PRCP (disminuida), Angiotensina II</li> <li>Proteínas alteradas en vesículas extracelulares</li> </ul>
<b>Etapa clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manifiesta en exámenes convencionales</li> <li>Adelgazamiento de la RNFL (OCT)</li> <li>Defectos del campo visual</li> <li>Pérdida neuronal irreversible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistencia de NfL alta (neurodegeneración activa)</li> <li>Marcadores inflamatorios sostenidos</li> <li>Alteraciones severas en proteómica y metabolómica</li> </ul>

**Tabla 2:** La tabla presenta la asociación entre distintas etapas del glaucoma, preclínica, subclínica, temprana y clínica y los biomarcadores característicos de cada una. Se destacan moléculas implicadas en estrés oxidativo, inflamación, disfunción vascular, remodelación trabecular y neurodegeneración.

**Fuente:** Elaboración propia

**Tabla 3**

Biomarcadores evaluados en los estudios revisados y su relevancia en la detección temprana del glaucoma

Biomarcador	Tipo	Fluido	Hallazgo	Autor
-------------	------	--------	----------	-------



<b>IMA</b>	Estrés oxidativo	Humor acuoso	Elevado; correlación con PIO	Rusmayani (2022)
<b>IL-6, MDA, NO</b>	Inflamación/oxidación	Lágrimas/HA/sangre	Elevados en GPAA	Pinazo (2023)
<b>PRCP</b>	Enzima reguladora	Humor acuoso	Disminuida; relacionada con Ang II	Ren (2024)
<b>Endotelina-1</b>	Vascular	Plasma y HA	Elevada en glaucoma	Lampsas (2024)
<b>IL-4</b>	Inflamación	Humor acuoso	Elevada	Feng (2024)
<b>NfL</b>	Neurodegeneración	Humor acuoso	Elevado en glaucoma	Lin (2023)
<b>OPN, MMP-9</b>	Inflamación/REM	Humor acuoso	Aumentadas	Dammak (2023)
<b>11-HETE</b>	Oxilipina	Humor acuoso	Correlación con PIO	Xu (2024)
<b>RAD23B</b>	Proteína nuclear	Humor acuoso	Alta capacidad diagnóstica	Rejas-González (2024)

**Tabla 2:** Significado de las abreviaturas para facilitar la lectura: **IMA:** Albúmina Modificada por Isquemia, **IL-6:** Interleucina 6, **MDA:** Malondialdehído, **NO:** Óxido nítrico, **PRCP:** Prolylcarboxipeptidasa, **IL-4:** Interleucina 4, **NfL:** Cadena Ligera de Neurofilamento, **OPN:** Osteopontina, **MMP-9:** Metaloproteinasa de Matriz 9, **11-HETE:** ácido 11-hidroxieicosatetraenoico, **RAD23B:** Homólogo B de RAD23, **REM:** Movimiento ocular rápido, **PIO:** Presión intraocular, **GPAA:** Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, **Ang II:** Angiotensina II

**Fuente:** Elaboración propia

## Discusión

Los resultados obtenidos de los estudios revisados permiten comprender que el glaucoma no puede seguir considerándose únicamente como una enfermedad asociada al aumento de la presión intraocular (PIO), sino como un trastorno neurodegenerativo complejo donde interactúan mecanismos inflamatorios, vasculares, metabólicos y genéticos desde fases muy tempranas. Esta visión integradora es concordante con los avances en neurociencias, los cuales proponen que el daño glaucomatoso se asemeja en varios aspectos a otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson, especialmente en lo referente a la acumulación de estrés oxidativo, la neuroinflamación y la vulnerabilidad axonal.

Los estudios de Rusmayani (2022) y Pinazo (2023) destacaron el impacto significativo del estrés oxidativo en etapas iniciales. La elevación de IMA, malondialdehído y oxilipinas proinflamatorias sugiere un entorno redox alterado que favorece la apoptosis de células



ganglionares. Este hallazgo adquiere relevancia clínica porque estos biomarcadores pueden detectarse incluso antes de que se produzcan cambios en el campo visual o en la tomografía de coherencia óptica (OCT). En otras palabras, permiten diagnosticar glaucoma antes de que el daño sea clínicamente irreversible.

De igual forma, la literatura revisada da peso al papel crítico de la disfunción vascular. La evidencia de Lampsas (2024) demuestra que la elevación de la endotelina-1 no es un fenómeno aislado ni exclusivo de un subtipo de glaucoma. Más bien, representa una alteración común que posiblemente contribuye al daño por hipoperfusión del nervio óptico. Este punto es clave porque la microvasculatura del nervio óptico es particularmente susceptible a cambios en el flujo sanguíneo, y su afectación puede desencadenar cascadas degenerativas que preceden al aumento de la PIO. Por ello, ET-1 se posiciona no solo como un biomarcador temprano, sino también como una posible diana terapéutica para estrategias neuroprotectoras.

En el ámbito de la inflamación, los estudios de Feng (2024) y Dammak (2023) ponen de manifiesto que tanto las interleucinas como citoquinas proinflamatorias se encuentran elevadas desde las fases iniciales. Aunque en algunos casos —como IL-4— no se observa una correlación directa con el daño estructural, esto no disminuye su relevancia patogénica. La inflamación podría actuar como un modulador temprano que prepara el microambiente para la progresión del daño, aun cuando los efectos no sean visibles de inmediato mediante técnicas estructurales.

Uno de los aspectos más innovadores en la investigación de biomarcadores del glaucoma es el análisis proteómico y el estudio de microARNs. Los resultados de Rejas-González (2024) muestran que la desregulación proteica bajo estrés oxidativo refleja alteraciones profundas en la homeostasis celular que no pueden ser captadas mediante exámenes clínicos convencionales. La identificación de proteínas como RAD23B plantea la posibilidad de desarrollar pruebas diagnósticas altamente específicas, capaces de detectar la enfermedad incluso antes de los cambios bioquímicos más clásicos.

Respecto a los biomarcadores de neurodegeneración, la elevación significativa de NfL descrita por Lin (2023) confirma que el daño axonal ocurre mucho antes de la pérdida funcional. Este biomarcador tiene un gran potencial para ser integrado en protocolos de



cribado en poblaciones de riesgo (por ejemplo, pacientes con antecedentes familiares, hipertensión ocular o miopía alta).

La evidencia científica emergente sugiere que la estrategia más prometedora para el abordaje del glaucoma es la combinación de biomarcadores que provienen de diversas rutas fisiopatológicas clave, incluyendo el estrés oxidativo, la inflamación, el metabolismo lipídico, la disfunción trabecular y la neurodegeneración. Esta apunta visión hacia un modelo de diagnóstico basado en paneles multimodales. Dicho enfoque permitirá una evaluación personalizada y dinámica de cada paciente, facilitando así la transición de la oftalmología hacia un paradigma de medicina de precisión.

## Conclusiones

La evidencia científica analizada confirma que el glaucoma es una enfermedad multifactorial y progresiva, cuyo diagnóstico temprano requiere herramientas más sensibles que las disponibles actualmente. En coherencia con el propósito general de este trabajo, los resultados muestran que los biomarcadores moleculares, inflamatorios, genéticos, proteómicos y neurodegenerativos desempeñan un papel esencial como herramientas complementarias, capaces de detectar alteraciones biológicas iniciales antes de que los métodos tradicionales como la OCT o la campimetría evidencien daño estructural o funcional. Los estudios revisados permitieron identificar biomarcadores clave en humor acuoso, lágrimas, sangre y plasma, los cuales fueron clasificados según su relevancia biológica y su utilidad clínica. Asimismo, la literatura demuestra que muchos de estos biomarcadores presentan una capacidad diagnóstica superior para reconocer cambios subclínicos, lo que respalda su valor en la detección temprana y en la prevención del avance silencioso de la enfermedad.

El análisis global también evidencia que ningún biomarcador aislado es capaz de reflejar la complejidad del proceso glaucomatoso. Esta observación refuerza la necesidad de proponer un modelo integrado que combine la evaluación clínica convencional con paneles multimodales de biomarcadores, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, optimizar la estratificación del riesgo y facilitar intervenciones oportunas antes de que se produzca daño irreversible. En conclusión, la incorporación estratégica de biomarcadores en la práctica clínica representa una vía prometedora para transformar la detección precoz del glaucoma.



El uso de un enfoque integral y personalizado no solo permitiría preservar la función visual desde etapas iniciales, sino que también contribuiría al desarrollo de estrategias preventivas más eficaces frente a esta enfermedad silenciosa y progresiva.

## Referencias bibliográficas

An, H. J., Cho, H. K., Song, D. H., & Kee, C. (2022). Quantitative analysis of exosomes in the aqueous humor of Korean patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Scientific Reports*, 12(1), 12875. Recuperado de: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16717-9>

Beutgen, V. M., & Graumann, J. (2024). Advances in aqueous humor proteomics for biomarker discovery and disease mechanisms exploration: A spotlight on primary open-angle glaucoma. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 17, 1397461. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1397461>

Dammak, A., Sanchez Naves, J., Huete-Toral, F., & Carracedo, G. (2023). New biomarker combination related to oxidative stress and inflammation in primary open-angle glaucoma. *Life*, 13(7), 1455. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/life13071455>

Dobrzycka, M., Sulewska, A., Biecek, P., Charkiewicz, R., Karabowicz, P., Charkiewicz, A., et al. (2023). miRNA studies in glaucoma: A comprehensive review of current knowledge and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14699. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms241914699>

Fea, A. M., Ricardi, F., Novarese, C., Cimorosi, F., Vallino, V., & Boscia, G. (2023). Precision medicine in glaucoma: Artificial intelligence, biomarkers, genetics and redox state. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2814. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms24032814>

Feng, Q., Shen, J., Zhang, L., Wang, Q., Luo, S., Luo, M., et al. (2024). Expression of IL-4 and IL-12 in the aqueous humor of patients with chronic primary angle-closure glaucoma. *Frontiers in Medicine*, 11, 1323829. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1323829>

Lampsas, S., Kandarakis, S. A., Vakalopoulos, D. G., Lampsas, A., Oikonomou, E., Siasos, G., et al. (2024). Endothelin-1 plasma and aqueous humor levels in different types of glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicina*, 60(7), 1117. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/medicina60071117>



Lin, J. B., Pitts, K. M., El Helwe, H., Neeson, C., Hall, N. E., Falah, H., et al. (2023). Neurofilament light chain in aqueous humor as a marker of neurodegeneration in glaucoma. *Clinical Ophthalmology*, 17, 2209–2217. Recuperado de: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S424503>

Moon, C. E., Kim, C. H., Jung, J. H., Cho, Y. J., Choi, K. Y., Han, K., et al. (2023). Integrated analysis of transcriptome and proteome of the human cornea and aqueous humor reveal novel biomarkers for corneal endothelial cell dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(20), 15354. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms242015354>

Muhsen, S., Al-Huneidy, L., Maaita, W., AlQirem, L., Madain, Z., Sweis, J., et al. (2023). Predictors of glaucoma knowledge and its risk factors among Jordanian patients with primary open-angle glaucoma at a tertiary teaching hospital: A cross-sectional survey. *PLoS ONE*, 18(5), e0285405. Recuperado de: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285405>

Pinazo-Durán, M. D., Zanón-Moreno, V., García-Villanueva, C., Martucci, A., Peris-Martínez, C., Vila-Arteaga, J., et al. (2023). Biochemical–molecular–genetic biomarkers in the tear film, aqueous humor, and blood of primary open-angle glaucoma patients. *Frontiers in Medicine*, 10, 1157773. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1157773>

Pucchio, A., Krance, S., Pur, D. R., Bassi, A., Miranda, R., & Felfeli, T. (2023). The role of artificial intelligence in analysis of biofluid markers for diagnosis and management of glaucoma: A systematic review. *European Journal of Ophthalmology*, 33(5), 1816–1833. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/11206721231155234>

Rejas-González, R., Montero-Calle, A., Pastora Salvador, N., Crespo Carballés, M. J., Ausín-González, E., Sánchez-Naves, J., et al. (2024). Unraveling the nexus of oxidative stress, ocular diseases, and small extracellular vesicles to identify novel glaucoma biomarkers through in-depth proteomics. *Redox Biology*, 77, 103368. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103368>

Rejas-González, R., Montero-Calle, A., Valverde, A., Salvador, N. P., Carballés, M. J. C., Ausín-González, E., et al. (2024). Proteomics analyses of small extracellular vesicles of aqueous humor: Identification and validation of GAS6 and SPP1 as glaucoma markers. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 6995. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms25136995>

Ren, J., Xiao, Y., Wang, D., Cui, H., Zhao, R., Guo, Z., et al. (2024). Decrease of prolylcarboxypeptidase dose of aqueous humor is involved in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma via finetuning of the local ocular renin–angiotensin system. Dose- Ren J, Xiao Y, Wang D, Cui H, Zhao R, Guo Z, et al. Decrease of Prolylcarboxypeptidase Dose



of Aqueous Humor is Involved in the Pathogenesis of Primary Open-Angle Glaucoma via Finetuning of the Local Ocular Renin-Angiotensin System. Dose Response. 29 de octubre de 2024;22(4):15593258241298062. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/15593258241298062>

Rusmayani, E., Artini, W., Sasongko, M. B., Suhardjo, -, & Viona, V. (2022). A novel biomarker in primary glaucoma: Aqueous humor and serum levels of ischemia modified albumin (IMA). Clinical Ophthalmology, 16, 4075–4087. Recuperado de: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S388382>

Shan, S., Wu, J., Cao, J., Feng, Y., Zhou, J., Luo, Z., et al. (2024). Global incidence and risk factors for glaucoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Journal of Global Health, 14, 04252. Recuperado de: <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04252>

Shin, D. Y., Han, J. S., Park, C. K., Lee, N. Y., & Jung, K. I. (2024). Parallel analysis of exosomes and cytokines in aqueous humor samples to evaluate biomarkers for glaucoma. Cells, 13(12), 1030. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/cells13121030>

Xu, J., Zhou, K., Fu, C., Chen, C. B., Sun, Y., Wen, X., et al. (2024). Oxylipins in aqueous humor of primary open-angle glaucoma patients. Biomolecules, 14(9), 1127. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/biom14091127>

Zhou, X., Zhang, F., Zhang, X., Zhou, D., Zhao, Y., Chen, B., et al. (2023). Construction of miRNA–mRNA regulatory network indicates potential biomarkers for primary open-angle glaucoma. BMC Medical Genomics, 16(1), 280. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01672-5>

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.

