



Actualización en glaucoma normotensional

Miguel A. Castejón Cervero, Gema Bolívar de Miguel, Consuelo Gutiérrez Ortiz, Javier Paz Moreno-Arrones, Carlos Vera Lara, Miguel Angel Teus Guezala

Departamento de Glaucoma. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

El concepto de Glaucoma Normotensional (GNT) es acuñado por von Graefe en 1857¹. Desde su propuesta, el término ha sido muy controvertido probablemente porque hemos relacionado siempre el término Glaucoma con Presión intraocular (PIO) elevada por lo que nos resulta contradictorio hablar en estos términos en un paciente cuyo nivel de presión es estadísticamente normal. Es por esto, que algunos autores han intentado "redefinir" esta entidad con nombres como pseudoglaucoma, paraglaucoma, glaucoma de baja tensión o atrofia óptica arterioesclerótica² pero la verdad es que con poco éxito a la hora de alcanzar un acuerdo unánime. Lo que sí suscita un mayor consenso es incluir esta patología como una enfermedad de pequeño vaso o, incluso, como una neurovasculopatía.

Más allá del término que utilizemos, estos pacientes tienen las características de una neuropatía óptica glaucomatosa con una excavación papilar aumentada y un defecto de campo visual correspondiente al daño del disco, pero todos ellos promedian una PIO por debajo de 21 mmHg.

La gran incógnita es saber por qué se desarrollan estos cambios típicamente glaucomatosos con niveles de PIO normales. Son varias las teorías que se han planteado para poder explicar esta entidad. Se ha dicho que estos pacientes pueden tener una mayor sensibilidad que otros a un mismo nivel de PIO, pero la realidad es que se acepta que en la etiopatogenia de la enfermedad concurren una variedad de factores presión independientes que pueden prevalecer unos sobre otros dependiendo de cada paciente. En la figura 1 se resumen los factores conocidos que pueden intervenir en la patogénesis del GNT³.

Otra de las características del GNT es que no todos los pacientes se comportan de la misma mane-

ra. El GNT es la neuropatía óptica glaucomatosa más independiente de la PIO. Prueba de ello, es que hay pacientes que progresan aun bajando la PIO y otros que no progresan a pesar de mantener cifras de PIO cercanas a las basales. De ahí que el conocimiento y la mejora del resto de factores que intervienen en su etiopatogenia resulten trascendental para un mejor enfoque terapéutico de nuestros pacientes.

Kim y cols.⁴ clasificaron a los pacientes con GNT en 2 grupos según el nivel de PIO. El corte lo realizaban en 15 mmHg. Curiosamente, en los pacientes con $PIO \leq 15$ mmHg encontraron mayor incidencia de fenómeno de Raynaud y mayor respuesta vasoconstrictora periférica al frío y/o estrés emocional.

En relación con esto, en algún estudio⁵ se ha postulado una diferente preponderancia de los factores etiopatogénicos en los dos grupos. En los de $PIO \geq 15$ mmHg predominaría el aumento de la presión diferencial translaminar en la lámina cribosa y en los de $PIO \leq 15$ mmHg los factores vasculares.

Además, el GNT es la entidad glaucomatosa donde la presión arterial tiene una mayor interrelación. El número de pacientes diagnosticados de GNT se ha ido incrementado con el paso de los años. De hecho, en algunas poblaciones pueden suponer más del 90% de los diagnosticados de glaucoma. Conocemos en la mayoría de estos pacientes una alteración del flujo sanguíneo ocular con una disminución de la presión de perfusión y una alteración de la autorregulación vascular con frecuentemente disfunción endotelial. Además, hay una disminución de la vascularización coroidea y de la densidad vascular peripapilar. Cuando un paciente hipertenso arterial es tratado de forma más "agresiva" se pueden producir serios eventos adversos como cuadros sincopales, insuficiencia renal y anomalía de los electrolitos y, probablemente con ellos, podríamos incluir el GNT puesto que son pacientes que sobre todo de noche tienen unos descensos (dips) considerables de la presión sistólica que afectan de forma importante en su progresión⁶. Las cifras para considerar a un paciente hipertenso cambiaron en 2017 de 140/90 a 130/80 por lo que

Correspondencia:

Departamento de Glaucoma.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
Madrid.
Email: miguelcastejon99@gmail.com

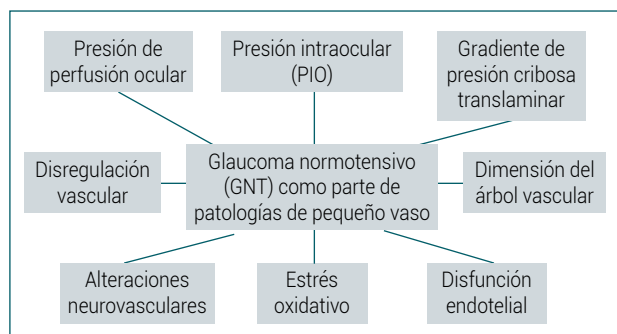


FIGURA 1. Alteraciones etiopatogénicas que podemos encontrar en pacientes con GNT.

un mayor número de individuos han sido etiquetados como tales y un mayor número son también tratados. Puede ser una de las causas de la mayor incidencia de GNT en los últimos años.

En otro grupo de pacientes, destaca como preponderante en la etiopatogenia la presión diferencial a través de la lámina cribosa. En estos casos, los pacientes tendrían una disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) antes que un incremento de la PIO. En un estudio publicado en *Ophthalmology*⁷ en pacientes con glaucoma, los pacientes que tenían una mayor presión de LCR eran los más jóvenes, con mayor índice de masa corporal y con más alta presión sanguínea. Esto por sí solo podría explicar porque el GNT es más prevalente en la población japonesa que, por ejemplo, en la americana. Pero si queremos cerrar el círculo de la etiopatogenia del GNT, estos pacientes más obesos y con mayor TA serán los que sean tratados más intensamente de esta hipertensión y ello incidirá en más posibilidad de GNT por causas vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

Desde el punto de vista de la prevalencia, el GNT es más frecuente en mujeres. Su incidencia es muy diferente desde el punto de vista geográfico siendo mucho más frecuente en Asia. El estudio Tajimi⁸ realizado en Japón, mostró que un 92% de los pacientes con Glaucoma Primario de Angulo Abierto (GPAA) tenían una PIO ≤ 21 mmHg. El estudio Sangju⁴ en Corea subía la cifra hasta un 94,4%. Sin embargo, en poblaciones como la sudafricana, en Estados Unidos o en Europa la incidencia está por debajo del 50%.

Se ha estudiado el componente hereditario en el glaucoma GNT, sin un patrón definido. De tal manera que, de todos los casos de glaucoma, el 43% son familiares⁹.

En los últimos años se han estudiado diferentes genes relacionados con el GPAA, como el gen MYOC (GLC1A) que codifica la proteína miocilina, presente en el humor acuoso y en la matriz extracelular de la red trabecular. El glaucoma debido a mutaciones en MYOC generalmente se asocia a un aumento de la PIO. La miocilina interacciona con diversas proteínas extracelulares a través de sus dominios amino y carboxilo terminales. Estas interacciones podrían desempeñar un papel importante en la regulación de la PIO. Igualmente, los genes WDR36, y CYP1B1, cuando están mutados, parecen implicados en distintas formas clínicas de la enfermedad^{9,10}.

También se han descrito mutaciones en el gen OPTN (optineurina, 10p14) y el gen TBK1 (12q14.1) que pueden desencadenar un GNT familiar, grave y de inicio en personas menores de 40 años^{11,12}. Ambas proteínas interactúan ya que se requieren para la función normal de las vías inflamatorias y la autofagia, y ahora nos han mostrado que las mutaciones en cualquiera de los dos genes se asocian con glaucoma¹².

BIOMECÁNICA Y GNT

La biomecánica corneal refleja la capacidad de almacenar y disipar energía y, en los últimos años, se han relacionado cambios en las propiedades biomecánicas corneales con el glaucoma. Así, la histéresis corneal (HC) es menor en pacientes con glaucoma frente a individuos normales y también una menor histéresis se ha relacionado con un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad¹³. Diversos estudios han demostrado una diferencia en el comportamiento biomecánico entre los pacientes con GNT y aquellos con glaucoma hiperbárico (GHB).

Para las medidas de la biomecánica corneal contamos con tonómetros de no contacto; el primero que se desarrolló fue el Ocular Response Analyzer (ORA) que nos ofrece la HC y el factor de resistencia corneal (FRC). Los pacientes con GNT tienen una menor HC y una disminución del FRC respecto a los pacientes con GHB^{14,15}.

El otro tonómetro que nos da información sobre la biomecánica corneal es Corvis, que emplea una cámara Scheimpflug de alta velocidad y nos ofrece parámetros de la respuesta dinámica corneal y de la concavidad de la misma. En los pacientes con GNT se ha observado un menor tiempo de mayor concavidad (HCT) y menor A1t (tiempo en alcanzar la primera aplanación) respecto al grupo control, pero una mayor

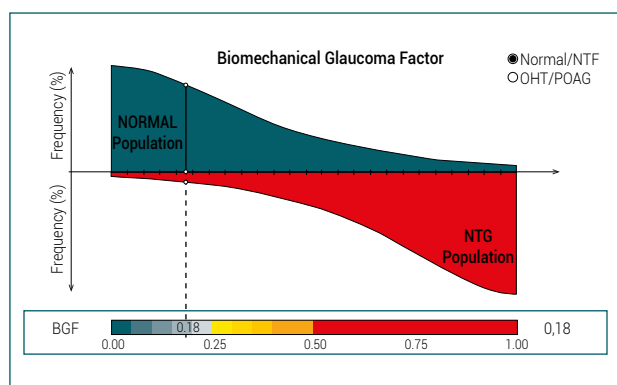


FIGURA 2. Medidas del BGF en población normal y en pacientes con GNT.

HC-DA (amplitud de deformación en la máxima concavidad)¹⁴. También se ha observado que los pacientes con GNT presentan un menor SSI (stress-strain index), que es un parámetro que describe las propiedades elásticas de la córnea más independiente del espesor corneal y la PIO, frente a los pacientes con GHB¹⁶. Se sigue implementando el software del Corvis y se ha desarrollado en los últimos años un nuevo índice denominado factor de glaucoma biomecánico (BGF), basado en la respuesta dinámica corneal y el espesor corneal, y que permite discriminar entre ojos con GNT y ojos sanos¹⁷. El BFG muestra la probabilidad de que la córnea de un paciente sea más comparable al comportamiento biomecánico de pacientes sanos o de pacientes con NTG como vemos en la figura 2. Los pacientes normales tienen un BFG por debajo de 0,5. Sin embargo, los GNT tienen una media de $0,67 \pm 0,24$.

En resumen, parece que los pacientes con GNT tienen diferentes propiedades biomecánicas oculares que los pacientes sanos y que su comportamiento es también distinto al de los pacientes con GHB.

CLÍNICA

De manera general, los pacientes afectados de glaucoma suelen ser asintomáticos hasta una fase avanzada de la enfermedad, en la que la disminución de la capacidad visual y la percepción de un escotoma en el campo visual (CV) aparecen, siendo las características clínicas del GNT las mismas que en el GPAA, a excepción del nivel de PIO.

Para poder realizar un diagnóstico correcto, conviene prestar especial atención al nervio óptico (NO), en cuanto al daño glaucomatoso. El GNT provoca un adelgazamiento del anillo neuroretiniano, que en

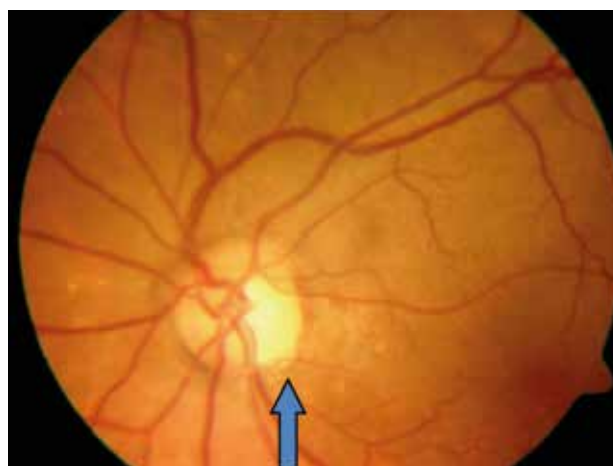


FIGURA 3. Muesca a nivel inferotemporal del disco óptico en un paciente con GNT.

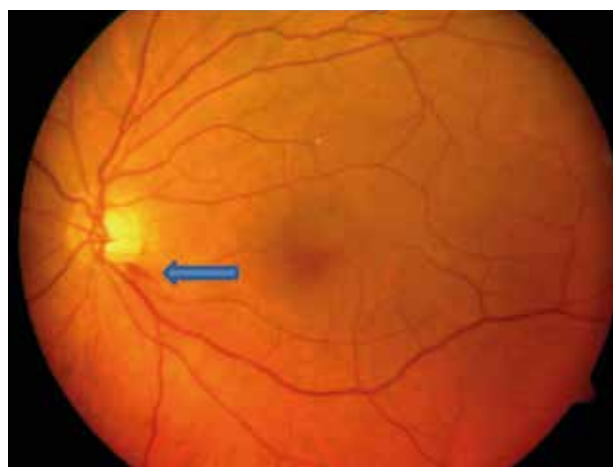


FIGURA 4. Hemorragia en disco en un paciente con GNT.

muchos casos suele ser focal (mayoritariamente a nivel inferotemporal) (Fig. 3), así como un aumento de la excavación óptica y de la atrofia peripapilar^{18,19}. De manera característica se ha sugerido la presencia de hemorragias en disco (HD), en forma de astilla, radiales al borde de la papila (Fig. 4) con una mayor afectación a nivel del CV con respecto al daño en el NO²⁰. Esta afectación del CV en el GNT suele ser más profunda y cercana a la fijación que en el GPAA (FIGURA 5) lo que hace que algunos pacientes puedan ser diagnosticados al notar una clara afectación en su visión central. Además, en algunos pacientes, hagamos el tratamiento que hagamos los escotomas centrales acaban extendiéndose a través del rafe horizontal hasta completar un defecto central completo como vemos en la evolución del CV del paciente de la figura 5.

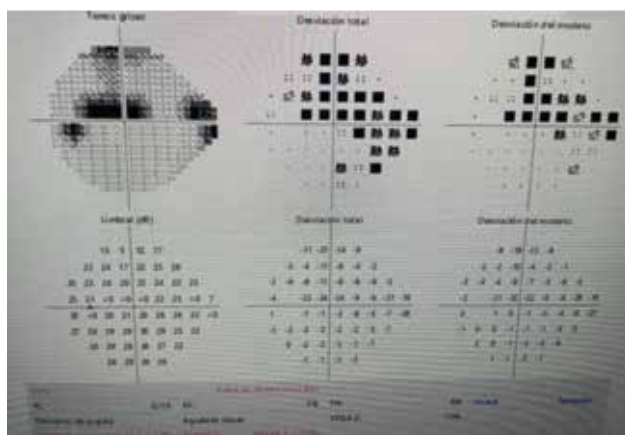


FIGURA 5. Progresión de defecto campimétrico central, inicialmente con amenaza de la fijación, a pesar de una bajada importante de PIO tras cirugía filtrante.

En cuanto a la afectación de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR), se ha observado que en este subgrupo de pacientes se encuentra más preservada que en el GPAA¹⁸ aunque hay cierta controversia²¹.

Hay que tener en cuenta que un 50% progresan aún con una bajada importante de la PIO y que con PIO ≤ 12 mmHg un tercio siguen progresando. En cuanto a los posibles factores de riesgo (FR) de progresión de enfermedad glaucomatosa en el GNT, hay estudios que destacan la presencia de las HD como los pacientes con mayor riesgo^{20,22}. Según el Low-Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)²³, la edad, la disminución de la presión de perfusión de la cabeza del NO y la hipotensión arterial en relación al uso de fármacos antihipertensivos, serían también, factores a tener en cuenta.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Los pacientes con GNT suelen presentar enfermedades asociadas que, en su mayoría, comparten factores etiopatogénicos similares.

Las más frecuentes son:

Migraña. Existen estudios, como el LoGTS, que han encontrado una mayor prevalencia de migraña en la población con GNT que en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o controles. La posible asociación de la migraña y el fenómeno de Raynaud con el GNT se debería a las anomalías en el flujo vascular^{24,25}.

Síndrome de Flammer. El síndrome de Flammer o disregulación vascular primaria se caracteriza por una adaptación insuficiente o inapropiada del flujo vascular a las necesidades del tejido²⁶. Se presenta con mayor prevalencia en mujeres y en Asia, con una respuesta alterada al frío o al estrés, retraso en el tiempo



de inicio del sueño, disminución de la sensación de sed y caídas nocturnas de la TA.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

En algunos estudios se ha encontrado una asociación de este síndrome con el GNT, aunque hay cierta controversia con resultados contradictorios dependiendo de las fuentes. En esta patología se produce de forma repetida una obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, que da lugar a hipoxia, hipercapnia y aumento de la resistencia vascular y activación del sistema simpático. Debido a las anomalías gaseosas sanguíneas se podría producir una inadecuada regulación en el flujo sanguíneo del nervio óptico. En el metaanálisis de Liu y cols¹⁴, se encontró una asociación significativa entre el SAOS y el grosor de la capa de fibras nerviosas.

Infartos cerebrales silentes. Los infartos centrales silentes son infartos cerebrales resultado de la oclusión vascular y que son un hallazgo incidental en RMN o TC, y por lo tanto sin signos neurológicos. El nervio óptico es una extensión del cerebro y las células ganglionares retinianas son una parte especializada del sistema nervioso central. Se ha observado que en los pacientes con GNT es frecuente encontrar estos infartos cerebrales silentes, y que se hallan con mayor frecuencia en pacientes con GNT que presentan progresión en el campo visual frente a pacientes sin progresión²⁴.

Enfermedad de Alzheimer. Sugiyama y cols²⁷ encontraron que un 22,6% de pacientes con GNT mostraban un patrón de perfusión cerebral similar al de la enfermedad de Alzheimer aun sin presentar ningún signo de esta enfermedad. En pacientes sanos, la incidencia era solo del 1%

TRATAMIENTO

Tratamiento médico.

El objetivo del tratamiento es la reducción de la PIO. El *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study* (CNTGS) demostró que bajarla un 30 % puede disminuir la progresión frente al no tratamiento. A pesar de ello, el 12 % de los pacientes de ese estudio, siguieron empeorando²⁸.

En el GNT pueden usarse los mismos tratamientos que para otros tipos de glaucoma, pero con algunas puntualizaciones.

El LoGTS comparó el tratamiento con brimonidina versus timolol en monoterapia en pacientes con GNT. En los tratados con el alfa agonista había un mayor índice de abandono por sus efectos secundarios pero los que se mantenían con brimonidina tenían menos progresión campimétrica frente a los tratados con timolol a pesar de conseguir presiones similares²⁹. Estos resultados se explican por la supuesta protección de la brimonidina por mecanismos no relacionados con la PIO. Se han descrito efectos neuroprotectores de este fármaco en algunos estudios preclínicos. Para evitar el descenso de la PIO, la droga fue administrada intraperitonealmente en ratas con glaucoma inducido mediante cauterización de las venas episclerales. Los animales tratados mostraron una pérdida baja de células ganglionares tras el aumento de la PIO³⁰. En un modelo de lesión del nervio óptico, Lindsey et al.³¹ observaron la misma protección para las células ganglionares tras la administración intraperitoneal de brimonidina. Otra posible explicación podría ser la sugerida por Hayreh³² quien sostiene que los beta-bloqueantes inducen una caída significativa de presión diastólica nocturna, por lo que los pacientes con GNT en terapia con estos fármacos progresarían a mayor velocidad que aquellos que no estuvieran tratados con ellos.

El Omidenepag Isopropyl es un nuevo análogo de las prostaglandinas que en los estudios preliminares en el GNT ha demostrado una reducción de la PIO desde una preoperatoria de $15,7 \pm 2,6$ mmHg hasta una postoperatoria de $13,6 \pm 2,4$ mmHg en 4 meses de seguimiento. Sin embargo, en el 7,4% de los pacientes, aparecieron efectos adversos tales como hiperemia conjuntival y dolor ocular³³.

Los fármacos inhibidores de la Rho-kinasa como el Ripasudil y el Netarsudil se han mostrado eficaces en el GNT^{34,35}. Estos medicamentos aumentan el óxido nítrico en el endotelio de la malla trabecular,

aumentando el flujo de humor acuoso a través de la misma y, potencialmente, también podrían actuar mejorando el flujo sanguíneo en la vasculatura del nervio óptico³⁶.

Por otra parte, un suplemento con propiedades antioxidantes; el Resveratrol que se encuentra en la piel de las uvas rojas, cacahuets, ciertos frutos rojos y el vino tinto, podría tener un efecto vasoprotector en el glaucoma inhibiendo la síntesis de ET-1³⁷.

El extracto de *Ginkgo biloba* se ha usado para tratar patologías tales como el Alzheimer y otras demencias, la insuficiencia vascular cerebral, problemas circulatorios y la esquizofrenia. Sin embargo, no existe consenso sobre sus efectos en el GNT. Por una parte, Quaranta et al.³⁸ publicó que, administrado durante 4 semanas, mejoraba los índices campimétrico en el GNT. En el estudio de Lee et al.³⁹, en el que se administraba por un tiempo prolongado, se enlentecía la progresión del campo visual en pacientes con GNT. Por otra parte, Guo et al.⁴⁰ no encontró efectos beneficiosos ni en el campo visual ni en la sensibilidad al contraste tras 4 semanas de tratamiento.

La Nimodipina se ha usado en pacientes con síntomas vasoespásticos y GNT. Este bloqueador de los canales del calcio normaliza el flujo retiniano y aumenta el coroideo⁴¹. Por otra parte, el magnesio oral parece mejorar el defecto medio del campo visual en el GNT, aunque sin modificar el flujo ocular⁴².

Recientemente, se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico puede suprimir la translocación del GAPDH y la muerte celular. El GAPDH es una enzima con papel en la producción de energía en la vía de la glicólisis y participa en la reparación y transcripción del ADN. Por lo que podría tener un papel potencial en las enfermedades neurodegenerativas, incluido el glaucoma⁴³.

Láser y tratamiento quirúrgico

A pesar de disminuir la PIO, como hemos comentado previamente, aproximadamente el 50% de los pacientes con GNT siguen progresando^{44,45} por lo que es posible que este tipo de glaucoma necesite descensos más sustanciales de PIO que otros.

En estudios retrospectivos, Iversen et al.⁴⁶ and Schultz et al.⁴⁷ notificaron que el 90% de estos pacientes que fueron sometidos a trabeculectomía consiguieron presiones por debajo de los 10 mmHg al año de seguimiento, con una tasa de éxito del 68% a los 4 años. Sin embargo, el 53% tuvieron complicaciones, siendo la más frecuente la hipotonía.

La cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS) podría ser una alternativa más segura. Sin embargo, todavía son pocas las series publicadas, y se necesitan más estudios para establecer el perfil terapéutico de estos dispositivos. Además, las técnicas MIGS no son las más indicadas cuando buscamos una presión objetivo muy baja⁴⁸.

Para disminuir el índice de complicaciones, otra opción como en cualquier tipo de glaucoma de ángulo abierto es realizar técnicas no perforantes. Suominen et al⁴⁹ realizaron un estudio prospectivo durante un año en el que comparaban la esclerectomía profunda no penetrante en el GNT con y sin mitomicina C (MMC). En ambos grupos se colocó un implante de colágeno bajo el tapete escleral. Se consiguió disminuir más de un 25% la PIO en el 67% de los pacientes si se usaba este fármaco y en el 41% sin él. En los casos en los que se empleó MMC fue más probable obtener una PIO menor de 10 mmHg que en los que no se usó (47% vs 9%, $P=0,009$). En el postoperatorio temprano un 27% de los ojos del grupo con MMC tuvieron hipotonía; sin embargo, en ninguno de los dos grupos se observó esta complicación pasado el año del seguimiento.

También se ha estudiado el efecto de la ciclofotocoagulación con láser de micropulso⁵⁰ en el GNT que consigue una reducción promedio de PIO del 20.1% desde la inicial. No se observaron complicaciones importantes como inflamación, hipotonía persistente, ptosis u oftalmía simpática.

En cuanto a la trabeculoplastia láser selectiva (SLT), se consiguió un descenso tensional medio del 15% y una reducción del 27 % de los fármacos empleados⁵¹.

En resumen, el tratamiento de los pacientes con GNT que progresan no es sencillo y muchos tenemos la idea de que algunos pacientes progresan hagamos lo que hagamos. Quizá esté por llegar un fármaco "ideal" que combine un efecto hipotensor con otro neuroprotector o vasoregulator que logre frenar la progresión. Cada paciente debe ser evaluado de forma individual y el abordaje multidisciplinar controlando en la mayor medida posible los factores de riesgo mejoraría el pronóstico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Werner EB. Normal Tension Glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds). The glaucomas. St. Louis: Mosby Year Book; 1996: 769-97.
- Killer HE, Pircher A: Normal tension glaucoma: review of current understanding and mechanism of the pathogenesis. Eye 2018; 32: 924-30.
- Leung DY, Tham CC. Normal- Tension Glaucoma: current concepts and approaches- A review. Clin Experiment Ophthalmol. 2022; 50: 247-59.
- Kim Ji Hyun, Kang Sung Yong, Kim Na Rae, et al. Prevalence and characteristics of glaucoma among Korean adults. Korean J Ophthalmol 2011; 25(2): 110-5.
- Lee SH, Kwak SW, Kang EM, et al. Estimated trans-lamina cribosa pressure differences in low-teen and high-teen intraocular pressure Normal Tension Glaucoma: The Korean National Health and nutrition examination survey. PLoS One 2016; 11(2): e0148412.
- Groups SR, Lewis CE, Fine LJ, et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2021; 384(20): 1921-30.
- Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective Study. Ophthalmology 2010; 117(2): 259-66.
- Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: The Tajimi Study. Ophthalmology 2004; 111(9): 1641-8.
- Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. Hum Mol Genet. 2018 Apr 15;27(8):1486-96.
- Escribano J. Genética del glaucoma: la luz al final del túnel catorce años después. Arch Soc Esp Oftalmol (2010) Volume 85, Issue 11, November 2010, Pages 353-4.
- MacGregor S, Ong JS, An J, et al. Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. Nat Genet. 2018;50(8):1067-71.
- Kapil Sirohi, Asha Kumari, Vegesna Radha, Ghanshyam Swarup. A Glaucoma-Associated Variant of Optineurin, M98K, Activates Tbk1 to Enhance Autophagosome Formation and Retinal Cell Death Dependent on Ser177 Phosphorylation of Optineurin. 2015 Sep 16;10(9).
- Sit AJ, SM, Chen TC, Takusagawa HL, et al. Corneal hysteresis for the Diagnosis of Glaucoma and Assessment of Progression Risk. A report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2023; 130:433-42.
- Liu M, Xhou M, Li D, et al. Corneal biomechanics in Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. J Glaucoma 2023; 32: e24-e32.
- Xu Y, Ye Y, Chen Z. et al. Corneal stiffness and modulus of normal-tension glaucoma in Chinese. Am J Ophthalmol 2022; 242:131-8.
- Ramm L, Herber R, Lorenz G, et al. Evaluation of corneal biomechanical properties using the ocular response analyzer and the dynamic Shceimpflug-Analyzer Corvis ST in high pressure and normal pressure open-angle glaucoma patients. Plos One 2023; 26;18: e0281017.
- Pillunat KR, Herber R, Soperl E, et al. A new biomechanical glaucoma factor to discriminate normal eyes from normal pressure glaucoma eyes. Acta Ophthalmol. 2019;97: e962-e967.
- Häntzschel J, Terai N, Furashova OP, et al. Comparison of normal- and high-tension glaucoma: nerve fiber layer and optic nerve head damage. Ophthalmologica. 2014; 231(3):160-5.
- Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low tension glaucoma. Arch Ophthalmol. 1985;103: 1145-9.
- Suh MH, Park KH. Pathogenesis and clinical implications of optic disk hemorrhage in glaucoma. Surv Ophthalmol. 2014; 59 (1):19-9.
- Woo SJ, Park KH, Kim DM. Comparison of localised nerve fibre layer defects in normal tension glaucoma and primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 2003 Jun;87(6):695-8.
- Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, et al. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 2000; 129:707-14.
- De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Low-pressure Glaucoma Treatment Study Group. Risk factors for visual field progression

- in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2012 Oct;154 (4): 702-11.
24. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches. A review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022; 50:247-59.
 25. Gutierrez Martín. LC. Update on the diagnosis and treatment of normotensive glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2023; 98:344-50.
 26. Chen M. Normal tension glaucoma in Asia: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Taiwan J Ophthalmol* 2020; 10:250-4.
 27. Sugiyama T, Utsunomiya K, Ota H, et al. Comparative study of cerebral blood flow in patients with normal-tension glaucoma and control subjects. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(2): 394-6.
 28. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):487-97. Erratum in: *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):120. Comment in: *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):578-81.
 29. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):671-81. Erratum in: *Am J Ophthalmol*. 2011;151(6):1108.
 30. Pinar-Sueiro S, Urcola H, Rivas MA, et al. Prevention of retinal ganglion cell swelling by systemic brimonidine in a rat experimental glaucoma model. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011; 39(8):799-807.
 31. Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, et al. Differential protection of injured retinal ganglion cell dendrites by brimonidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(3):1789-804.
 32. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta- blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol* 1999. Sept; 128(3): 301-9.
 33. Inoue K, Shiokawa M, Kunimatsu-Sanuki S, et al. One year efficacy and safety of Omidenepag Isopropyl in patients with Normal tension Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022 Jun; 38(5): 354-8.
 34. Sharif NA. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018; 13(7): 1145-50.
 35. Sato S, Hirooka K, Nitta E, et al. Additive intraocular pressure lowering effects of the rho kinase inhibitor, Ripasudil in glaucoma patients not able to obtain adequate control after other maximal tolerated medical therapy. *Adv Ther*. 2016;33(9):1628-34
 36. Chihara E, Dimitrova G, Chihara T. Increase in the OCT angiographic peripapillary vessel density by ROCK inhibitor ripasudil instillation: a comparison with brimonidina. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256(7): 1257-64.
 37. Bola C, Bartlett H, Eperjesi F. Resveratrol and the eye: activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(5): 699-713.
 38. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):359-62; discussion 62-4.
 39. Lee J, Sohn SW, Kee C. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2013; 22(9):780-4.
 40. Guo X, Kong X, Huang R, et al. Effect of Ginkgo Biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with Normal Tension Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jan 7; 55(1): 110-6.
 41. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(1): 21-5.
 42. Aydin B, Onol M, Hondur A, et al. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20(1): 131-5.
 43. Choi HW, Tian M, Manohar M, et al. Human GAPDH Is a Target of Aspirin's Primary Metabolite Salicylic Acid and Its Derivatives. *PLoS One*. 2015;10(11): e0143447.
 44. Kim M, Kim DM, Park KH, et al. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(4): e270-275.
 45. Komori S, Ishida K, Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(12):1963-70.
 46. Iverson SM, Schultz SK, Shi W, et al. Effectiveness of Single-Digit IOP targets on decreasing global and localized visual field progression after filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2016 May; 25(5): 408-14.
 47. Schultz SK, Iverson SM, Shi W, Greenfield DS. Safety and efficacy of achieving single-digit intraocular pressure targets with filtration surgery in eyes with progressive normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2016; 25(2): 217-22.
 48. Lavin C, Alcocer P. Cirugía Microincisional del Glaucoma. Sociedad Española de Oftalmología 2016. ISBN: 978-8489085-60-2.
 49. Suominen S, Harju M, Kurvinen L, et al. Deep sclerectomy in normal-tension glaucoma with and without mitomycin-c. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):701-6.
 50. Kaba Q, Somani S, Tam E, Yuen D. The effectiveness and safety of micropulse Cyclophotocoagulation in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(3):181-189.
 51. Lee JW, Ho WL, Chan JC, Lai JS. Efficacy of selective laser trabeculoplasty for normal tension glaucoma: 1 year results. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:1.