

**“Comparación entre Inhibidores de Rho-Cinasas
(Ripasudil y Netarsudil), Timolol y Latanoprost en el
tratamiento del Glaucoma Primario de Ángulo Abierto e
Hipertensión Ocular”**

Proyecto de Seminario de Grado
Presentado en conformidad a los requisitos para obtener
el Grado Académico de
Licenciado en Tecnología Médica con mención en Oftalmología

**Ariel Ibaceta Rojas
Camila Méndez Miranda**

Profesor guía: Militza Sánchez Encina

i. AGRADECIMIENTOS

Para la realización de este estudio, los presentes quieren agradecer a la docente guía Militza Sánchez, la cual con dedicación y paciencia nos dirigió en cada paso hasta llegar a la culminación del seminario de grado.

También se agradece de manera especial a la Tecnóloga Médico Karina Cabrera, profesional del Hospital del Salvador, Santiago de Chile, la cual dio pie inicial para el desarrollo de esta investigación.

Se destaca también la participación de los docentes de la mención de Oftalmología, que nos han formado al largo de estos años para llegar a ser grandes profesionales

Y agradecer a los funcionarios de la biblioteca, personal de aseo y administrativos de la universidad, los cuales han estado siempre con la mejor disposición a ayudarnos en todo lo que les sea posible.

Ariel y Camila

ii. DEDICATORIAS

Dedico de manera especial a mi padre, quien con su esfuerzo ha sustentado mi progreso académico y personal, por ser mi ejemplo a seguir levantándose cada día a trabajar a pesar de las condiciones, a mi madre por ser una persona incondicional y entregarme sus palabras de apoyo para que siguiera adelante y no me rindiera, a mi hermana y sobrina quien siempre me recordaba de no olvidarme de la familia. Todos juntos a pesar de la distancia y las adversidades del camino estaban ahí, dando palabras de aliento y motivando este largo camino.

A Don Antonio, mi maestro espiritual, el cual estuvo en cada situación adversa apoyándome y entregando tranquilidad y paz, además de orientar sobre cómo seguir y no decaer.

A mi entrenador Don Mario Vargas, el cual brindó sus conocimientos y sabiduría, además del apoyo y consejos en los momentos más difíciles, y, que a pesar de cual oscuro se vea el camino, siempre habrá una luz al final del túnel, incentivando con ánimo y energía para seguir y no decaer, entendiendo que la vida tiene altos y bajos y que vivirlos es parte de madurar y crecer.

A mi compañero de tesis Ariel Ibaceta, por aceptar ser parte de este proyecto, por su paciencia, apoyo, ganas, sacrificio, perseverancia y esfuerzo a pesar de los malos momentos, con el fin de lograr este trabajo y llegar a la meta.

“Nam-myoho-renge-kyo” -

Mario Vargas Aguilera

Camila Isabel Méndez Miranda

A mis padres Rosauero y Marcela, que sin ellos nada de esto podría ser posible ni tendría el menor sentido.

A mi hermano Alejandro, por brindar el consejo y hacerme volver a la realidad.

A mis tíos, Lorena y Orlando, por el apoyo incondicional.

A mis amigos, que sin ellos ya me habría rendido hace años.

A mi compañera Camila. La paciencia y la perseverancia son una virtud que pocos tienen, y más difícil es encontrarla en la misma persona.

Ariel Alexis Ibaceta Rojas

iii. RESUMEN

Propósito: Estudio que reúne y selecciona una serie de publicaciones sobre el uso de inhibidores de rho-cinasa como tratamiento para GPAA e HTO, comparándolos en cuanto a eficacia reductora de PIO, con la farmacología actual utilizada con mayor frecuencia, Análogos de Prostaglandinas y Betabloqueadores.

Método: Estudio descriptivo, no experimental y retrospectivo que realizó una revisión detallada sobre los inhibidores de rho-cinasa en el tratamiento del GPAA y HTO. Todas las investigaciones seleccionadas, se buscaron mediante las principales plataformas de publicación, entre las que encontramos EBSCO, PUBMED, ClinicalKey, Elsevier, entre otros, encontrando 521 publicaciones de las que se analizaron un total de 9, las cuales cumplieron con ciertos criterios de inclusión tales como el idioma, año de publicación, tipo de glaucoma y tipo de estudio. De esta manera se analizó la eficacia reductora de la PIO y efectos adversos de estas nuevas drogas, Ripasudil y Netarsudil, para luego compararlos con dos de los fármacos antiglaucomatosos más utilizados: Latanoprost y Timolol.

Resultados: La eficacia reductora de PIO fue expresada porcentualmente para facilitar su comprensión, encontrando un promedio en Ripasudil de 12.7%, Netarsudil de 21,4%, Latanoprost de 27.9% y Timolol de 20,7%. Finalmente se evidencia que la mayor reducción de PIO fue con Latanoprost, además, los inhibidores de rho-cinasa manifestaron efectos adversos transitorios mayores que Latanoprost y Timolol.

Conclusión: Tanto Ripasudil como Netarsudil son medicamentos utilizados para el tratamiento del glaucoma en Japón y E.U.A respectivamente, donde se evidencia que la eficacia reductora de PIO de Ripasudil no supera a Timolol ni Latanoprost y que Netarsudil supera a Timolol, pero no a Latanoprost. Además, se demostró que la efectividad reductora de PIO es potenciada si se utilizan combinaciones como Netarsudil-Latanoprost, siendo esta la que más reducción de PIO logró.

Palabras clave: Antiglaucomatosos - Inhibidores Rho-cinasa – Ripasudil – Netarsudil – Timolol – Latanoprost - Glaucoma Primario Ángulo Abierto - Hipertensión ocular - Neuroprotección – Malla Trabecular.

iv. ABSTRACT

Purpose: Study that gathers and selects a series of publications dealing with rho-kinase inhibitors as a treatment for POAG and OHT, comparing them in terms of reducing IOP efficacy, with the current pharmacology used more frequently, Analogs of Prostaglandins and Beta-Blockers.

Method: A descriptive, non-experimental and retrospective study that conducted a detailed review of the rho-kinase inhibitors as a treatment of POAG and OHT. All selected researches were searched through principal publishing platforms, among which we find EBSCO, PUBMED, ClinicalKey, Elsevier, and others, finding 521 publications of which a total of 9 were analyzed which met inclusion and exclusion criteria such as language, year of publication, type of glaucoma and type of study. So, the reducing efficacy of IOP and the adverse effects of these new drugs, Ripasudil and Netarsudil, were analyzed and then compared with two of the most used antiglaucoma drugs: Latanoprost and Timolol.

Results: The reducing efficacy of IOP was expressed percentage to facilitate understanding, finding an average in Ripasudil of 12.7%, Netarsudil of 21.4%, Latanoprost of 27.9% and Timolol of 20.7%. Finally, it is evident that the greatest reduction of IOP was Latanoprost, in addition, the inhibitors of rho-kinase showed adverse effects greater than Latanoprost and Timolol.

Conclusión: Ripasudil and Netarsudil are drugs used for the treatment of POAG and OHT in Japan and USA respectively, where it is evident that the IOP's reducing efficacy of Ripasudil does not surpass Timolol or Latanoprost and that Netarsudil surpass Timolol, but not Latanoprost. Furthermore, it was shown that the effectiveness of PIO reduction is enhanced if combinations such as Netarsudil-Latanoprost are used, this being the most reduction of IOP achieved.

Palabras clave: Antiglaucomatous - Inhibitors Rho-kinase - Ripasudil - Netarsudil - Timolol - Latanoprost - Primary Open Angle Glaucoma - Ocular Hypertension - Neuroprotection - Trabecular Mesh.

v. LISTA DE ACRÓNIMOS

<i>Palabra</i>	<i>Abv.</i>
Presión Intraocular	PIO
Humor Acuoso	HA
Canal de Schlemm	CS
Malla Trabecular	MT
Tejido Yuxtacanalicular	TYC
Cadena Ligera de Miosina	CLM
Glaucoma Primario de Ángulo Abierto	GPAA
Glaucoma de Ángulo Cerrado	GAC
Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado	GPAC
Hipertensión Ocular	HTO
Nervio Óptico	NO
Cabeza del Nervio Óptico	CNO
Milímetros de mercurio	mmHg
Guanosina Trifosfato	GTP
Guanosina Difosfato	GDP
Factor de crecimiento transformante	FCT
Micra	μm
Alfa	α
Beta	β
Anillo Neuroretiniano	ANR
Capa de Fibras Nerviosas	CFN
Capa de Fibras Nerviosas Retinianas	CFNR
Hemorragias Papilares	HP
Campo Visual	CV
Campo Visual Computarizado	CVC
Excavación/Papila	E/P
Hipermétrope	HM
Organización mundial de la Salud	OMS
Estados Unidos de América	E.U.A.

vi. INDICE

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	10
2.1. Anatomía Ocular	10
2.2. Anatomía del Nervio Óptico	10
2.3. Glaucoma	14
2.4. Diagnóstico de Glaucoma	24
2.5. Tratamiento Para el Glaucoma.....	26
2.6. Problema de Investigación	36
2.7. Pregunta de Investigación	36
2.8. Relevancia	37
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	38
3.1. Objetivos General.....	38
3.2. Objetivos Específico	38
CAPÍTULO 4. Metodología	39
4.1. Tipo de Estudio	39
4.2. Población y muestra	39
4.3. Criterios de Inclusión y Exclusión	39
4.4. Métodos de Obtención de Datos.	40
CAPÍTULO 5. Resultados	41
5.1. Resultados Generales	41
5.2. Resultados objetivo específico 1: Caracterizar y diferenciar los inhibidores de rho- cinasas.	43
5.3. Resultados objetivo específico 2: Describir el efector reductor de PIO de los inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil).....	45

5.4. Resultados de objetivo específico 3: Identificar los efectos adversos de los inhibidores de rho- cinasas (Ripasudil y Netarsudil) comparando con los efectos adversos producidos por Timolol y Latanoprost.	50
5.5. Resultados objetivo específico 4: Relevar el aporte de inhibidores de rho cinasa como neuroprotector de la CFNR.....	53
CAPÍTULO 6. DISCUSIONES	54
CAPÍTULO 7. LIMITACIONES	57
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES	58
CAPÍTULO 9. REFERENCIAS	60
CAPÍTULO 10. ANEXOS	67
ANEXO 1: TABLA RESUMEN DE ARTICULOS SELECCIONADOS	67

vii. ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

Flujograma 1: Selección de artículos según criterios de inclusión.....	40
Flujograma 2: Selección de artículos según criterios de exclusión.....	40
Tabla 1: Características distintivas de Ripasudil y Netarsudil.....	45
Gráfico 1: Efecto Reductor de PIO en Ripasudil	478
Gráfico 2: Efecto Reductor de PIO en Netarsudil	478
Grafico 3: Efecto Reductor de PIO en Timolol.....	49
Grafico 4: Efecto Reductor de PIO en Latanoprost.....	49
Grafico 5: Reducción promedio de fármacos en estudio.....	50
Gráfico 6: Reacciones adversas producidos por los fármacos en estudio	521

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Existe una gran cantidad de patologías oftálmicas, encontrándose enfermedades efímeras y leves, que no suponen grandes consecuencias para la salud visual de las personas, así como también enfermedades que pueden dejar huella permanente en la población que la padece. De estas últimas, se agrega un grupo de neuropatías ópticas que de no tratarse a tiempo pueden incluso producir ceguera irreversible, como el Glaucoma, una neuropatía óptica progresiva que se asocia a la pérdida del campo visual (CV) debido a una lesión en la Cabeza del Nervio Óptico (CNO), en donde la presión intraocular (PIO) juega un papel clave (1). Muchas son las alternativas actuales para tratar esta patología como el tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico, siendo este último el más utilizado (2). Existen en el mercado bastantes opciones de tratamientos farmacológicos, como pueden ser el Timolol y Latanoprost, utilizándose hace bastante tiempo en el tratamiento del glaucoma, sin embargo, existen casos en que éstos no son lo suficientemente efectivos para controlar esta patología, por lo que la búsqueda constante de nuevos tratamientos cobra relevancia en estos casos. En los últimos años se ha presentado en la comunidad científica de un nuevo tipo de fármacos, los inhibidores de rho-cinasa, representados por Netarsudil y Ripasudil, los cuales producen una reducción de la presión intraocular (PIO) aumentando el drenaje de humor acuoso (HA) por vía trabecular (3), una vía diferente al tratamiento mayormente utilizado en la actualidad.

Por todo lo anterior resulta de utilidad realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de presentar estos nuevos fármacos a la comunidad y compararlos con el tratamiento ya existente, sentando las bases para considerar factible su uso en la población local.

CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. Anatomía Ocular

El globo ocular es el órgano encargado de transmitir información visual hacia el cerebro, su estructura posee tres capas: *Esclera*, *Úvea* y *Retina* (4)

1. **Esclera:** Capa más externa, en ella se encuentra la *Esclerótica*, cumpliendo un rol protector del globo ocular y la *córnea*, el principal cuerpo refractivo (5)
2. **Úvea:** Capa intermedia, en ella se encuentra *el Iris*, regulando la entrada de luz hacia la retina, los *Cuerpos Ciliares*, encargándose de controlar la curvatura del cristalino y la *Coroides*, una capa de tejidos conectivos y vasos sanguíneos encargados de la distribución de nutrientes (1)
3. **Retina:** Capa más interna, su función radica en tomar el estímulo visual y convertirlo en impulso eléctrico para su posterior análisis en el cerebro. Está compuesto a su vez por 10 capas de tejido neuronal, desde anterior a exterior encontramos: Membrana Limitante Interna, Capa de Fibras Nerviosas Retinales, Capa de Células Ganglionares, Capa Plexiforme Interna, Capa Nuclear Interna, Capa Plexiforme Externa, Capa Nuclear Externa, Capa Limitante Externa, Capa Fotorreceptores y Epitelio Pigmentario. Los axones de las células ganglionares de la retina forman el nervio óptico (4).

Como se mencionó anteriormente, el Glaucoma es una de las patologías oftalmológicas más importantes, y como esta afecta la CNO es necesario detallar su anatomía.

2.2. Anatomía del Nervio Óptico

El nervio óptico (NO) está constituido de 1,2 millones de axones, divididos mediante tabiques en unos 1000 fascículos (6). Los cuerpos celulares de los axones se encuentran en la capa de células ganglionares de la retina haciendo sinapsis en el cuerpo geniculado lateral (transporte ortógrado), con la devolución de los materiales al cuerpo de las células ganglionares (transporte retrógrado). Los dos tipos de células cuyos axones envuelven el NO son las células parvocelulares (células P) y magnocelulares (células M). Las células P son las más numerosas, tienen axones de pequeño diámetro, sensibles a la información del color y detalle. En cambio, las células M (6) son menos numerosas y

tienen axones de gran diámetro, con sensibilidad a los cambios de luminosidad en entornos oscuros, además de poseer campos receptivos mayores con velocidades de conducción más rápidas (6).

De anterior a posterior el NO se divide en cuatro regiones:

- i. **Capa superficial de fibras nerviosas:** Compuesta por axones y astrocitos, capa que está cubierta por una red de capilares y vasos retinianos principales. Esta capa está separada del cuerpo vítreo por astrocitos (membrana limitante interna de Elschnig), siendo más densa en el menisco central del Kuhnt, zona de excavación fisiológica de la papila (6).
- ii. **Región prelamina:** Situada entre la capa superficial de fibras nerviosas y la lámina cribosa. En esta región los axones están dispuestos en fascículos separados por tabiques de la glía, estos últimos formados por astrocitos, creando un esqueleto que soporta los axones.
- iii. **Región laminar:** En esta región los axones se extienden por la pared del globo ocular a través de los poros de la lámina cribosa, formada por fascículos de colágeno y láminas de glía. La lámina cribosa está sujeta en la esclerótica, formando una banda densa, observable al seccionar longitudinalmente el NO. Una sección transversal de la lámina cribosa demuestra que está perforada por múltiples aberturas ovales, ocupadas por astrocitos y divididas por tabiques de tejido glial.
- iv. **Región retrolaminar:** Parte del NO situada detrás de la lámina cribosa. El tejido de apoyo está formado por tabiques ocupados por astrocitos y tejido de astroglia. Los axones en esta región están mielinizados, mielina producida por oligodendrocitos, generando un diámetro mayor del NO posterior, dos veces más que el de la lámina cribosa (6).

La parte visible oftalmoscópicamente del NO es el disco óptico, con un diámetro de entre 1,5 y 1,9 mm, en esta zona llegan los axones de las fibras nerviosas de la retina, pero también se encuentran células gliales, esqueleto de colágeno y vasos sanguíneos (7). El disco óptico normal muestra una forma ovalada con predominio vertical entre un 7 y 10% mayor que el horizontal, debe ser de color blanco/rosado, estar derecho y ser simétrico entre ambos ojos. Se denomina región intrapapilar a la zona contenida por dentro del anillo escleral de Elschnig y región peripapilar a la retina inmediata por fuera del anillo. Las partes de la región intrapapilar son:

- i. **Anillo escleral de Elschnig:** Zona de transición escleral entre la lámina cribosa y la esclera y separa la pars intrapapilar de la peripapilar. Visible como una línea pálida, ligeramente nacarada, bordeando el sector temporal del anillo neuro-retiniano.
- ii. **Anillo neuro-retiniano (ANR):** Rodete de tejido que comprende entre el anillo escleral de Elschnig y el comienzo de la excavación, representa el conjunto de fibras nerviosas procedentes de la retina (axones de las células ganglionares), vasos sanguíneos, tejido conectivo y glía de sostén fundamentalmente astrocitos, suele ser más aplanado y pálido en su región temporal y más elevado y rosado en porción nasal, debido a la diferente compactación de las fibras nerviosas. La limitante interna del ANR formada por una fina capa de astrocitos que se engrosa sobre la región de la excavación, constituyendo el menisco central de Kuhnt (a veces visible como un velo gris que corona la excavación). El ANR separado de los estratos de la retina por una capa de tejido glial, tejido intermedio de Kuhnt. El rodete del ANR presenta un área que depende del tamaño papilar, con una distribución de grosor en donde suele ser máximo en sector temporal inferior, con una disminución ligera en sector temporal superior y menor en sector nasal. El grosor mínimo se observa en sector temporal a ambos lados del rafe medio retiniano. Este orden decreciente de grosor se traslada a una regla nemotécnica, llamada “ISNT” (Inferior, Superior, Nasal y Temporal) (7).
- iii. **Excavación:** Constituye la porción papilar de fibras nerviosas, y se muestra como un área más pálida que está por dentro del ANR. En su superficie pueden identificarse los poros de la lámina cribosa, aunque la glía suprayacente puede ocultarlos.

El tamaño papilar depende en gran medida del diámetro del foramen escleral, si este es de gran amplitud el área papilar será extensa y la papila más grande, al contrario, un foramen escleral reducido de diámetro se traduce en disco pequeño (7). La papila en distribuciones normales muestra un área entre 2,1 y 2,8 mm, discos superiores a 2,8 mm son grandes y se denominan megalopapilas, los inferiores a 2,1 mm se llaman micropapilas (7).

Para la evaluación del daño papilar hay una valoración y notación, donde se realiza estimando la relación del diámetro del disco con el diámetro de la excavación. Este radio se expresa en decimales y la proporción disco- excavación o copa-disco se determina genéticamente y es igual en ambos ojos. Se realiza estimando los diámetros del disco y la excavación (8). La excavación normal medida en décimos calculada mediante biomicroscopía estereoscópica se halla en 0,4 (media del diámetro vertical y horizontal, respectivamente) (7) y la excavación papilar fisiológica es aproximadamente 1/10 a 1/3 de la papila (9).

A la exploración oftalmoscópica personas con papilas ópticas pequeñas los axones deben llenar toda la parte visible del NO, que, en ojos con papilas ópticas mayores, en donde estos mismo se alinean alrededor dejando una copa central de tamaño variable, a mayor diámetro de la papila, mayor será la copa.

El riego sanguíneo de la capa superficial de fibras nerviosas de la papila óptica proviene de ramificaciones de la arteria central de la retina a través de ramificaciones en la retina peripapilar, los vasos del NO prelaminar corren a través de los tabiques de la glía con riego sanguíneo que nace en las arterias de la coroides peripapilar y las arteriolas que se ramifican de las arterias cortas de los cilios posteriores. Los vasos de la región laminar se encuentran en los tabiques del tejido fibroso, con una abundante red de capilares, recibiendo su riego de ramificaciones de las arterias ciliares posteriores cortas. Estos vasos pueden formar una arcada anastomótica de arterias en el tejido de la esclerótica peripapilar (llamada círculo de Zinn- Haller), cuyos vasos penetran el NO. El riego sanguíneo de la región retrolaminar proviene de las ramificaciones centrípetas de los vasos de la piamadre, vasos que nacen de la coroides peripapilar, del círculo de Zinn-Haller, de la arteria central de la retina y otras ramificaciones de la arteria oftálmica. Los vasos de la papila óptica contienen uniones estrechas, sin aberturas en el endotelio, con abundantes pericitos y autorregulación demostrada. El drenaje venoso pasa a través de la vena central de la retina (6).

Son múltiples las patologías que pueden alterar la morfología del NO, dentro de las cuales podemos considerar la Neuritis Óptico, Papiledema, entre otros, siendo uno de las más comunes el Glaucoma.

2.3. Glaucoma

El glaucoma es una familia de enfermedades que tienen en común una neuropatía óptica adquirida (1) donde el NO se ve alterado, presentando alguna de las siguientes características:

- i. **ANR y Excavación:** En el glaucoma se produce una pérdida del ANR, traduciéndose como una reducción de su grosor, siendo los sectores temporal inferior y superior los más afectados, la regla “ISNT” se pierde (7).
- ii. **Reducción temporal inferior o superior:** Los tipos de adelgazamientos son variables, pero lo que se detecta con mayor frecuencia como hallazgo inicial es la disminución de espesor en sector temporal inferior y en sector nasal inferior próximo al polo papilar inferior. Cuando el grosor del ANR temporal inferior o superior es igual o inferior a cualquier otro de los sectores nasal o temporal, se establece una sospecha de valor patológico (la comparación con el otro ojo en el contexto clínico y funcional puede ser de gran apoyo la confirmar impresión diagnóstica) (7).
- iii. **Reducción concéntrica: en reducciones concéntricas del ANR:** debido a PIO muy elevadas, todo el rodete se adelgaza, produciendo similitud en el grosor de todos los sectores. En caso de megalopapilas es difícil distinguir, ya que la morfología papilar anormal es menos probable que cumplan la regla “ISNT”. Se ha destacado que papilas que presentan áreas de ANR con reducción general o sectorial, muestran mayor riesgo de progresión funcional (7).
- iv. **Excavación:** La excavación en función de la forma del ANR, tienden a mostrar fisiológicamente formas ovaladas, siendo su eje mayor el vertical. Excavaciones redondeadas que preservan la regla “ISNT” también son aceptables como normales en ausencia de signos sugestibles de glaucoma, si la regla “ISNT”, no está preservada debe ser considerada como sospechosa. Las excavaciones de predominio vertical, es decir ovaladas con su eje mayor vertical, son infrecuentes en la población normal, (aproximadamente un 10%), por lo que es sospecha de valor patológico y aconseja descartar glaucoma (7).

- v. ***Asimetría papilar interocular de la excavación***: la asimetría papilar de la excavación es un factor para considerar, en sujetos normales la simetría de excavación se debe a una diferencia de tamaño entre papilas de ambos ojos, así como también la anisometropías muestran asimetrías papilares no sospechosas de glaucoma. En cualquier caso, la asimetría interocular de la excavación superior a dos decimos es infrecuente y debe ser considerada como sospecha de glaucoma (7).
- vi. ***Hemorragias papilares (HP)***: Representan cambios relevantes en la evolución del glaucoma. Se desconoce su naturaleza, pudiendo ser vascular, secundaria a modificaciones tensionales o alteraciones tectónicas de la compleja arquitectura de la CNO. Su observación tiene una frecuencia muy variable, en el glaucoma entre un 4-80% (7) según diversos estudios. En HTO, el Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) ha comunicado una frecuencia del 4,7% (7), detectadas con mayor sensibilidad en retinografías que en exploración oftalmoscópica simple. Las HP, pueden aparecer en forma de llama, cuando son en la superficie del ANR o redondeadas más pequeñas cuando se generan en el espesor del ANR. Las HP adquieren un valor cuando se producen sobre papilas sospechosas de glaucoma, ya que son indicadores activos de progresión en glaucoma. La mayoría de las veces aparecen en sectores adelgazados del ANR. Las HP permiten predecir la zona donde aparecerán futuros defectos de la CFNR o futuras muescas en el ANR. Con respecto a la función visual, el riesgo de empeoramiento funcional cuando aparece una HP se multiplica por 3, frente a su ausencia, su aparición y el desarrollo de un cambio funcional es variable con una oscilación de meses hasta años. La presencia de una HP de un ojo con glaucoma no se explica por diferencias tensionales, estructurales o vasculares con respecto al ojo contralateral (7).

Cuando la pérdida de las fibras nerviosas del NO es significativa, los pacientes desarrollan una pérdida del CV, entre otros signos (7).

La prevalencia mundial de glaucoma es cercana al 2% de las personas por sobre 50 años y se estima que para el año 2020 alrededor de 79,6 millones de personas

padezcan esta patología (10). Siendo esta la segunda causa de ceguera irreversible a nivel mundial (1).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 12,3% de las personas ciegas en el mundo durante el 2002, tuvieron como causa el glaucoma, donde se proyectó que para el año 2010 podría haber 79,6 millones de personas afectadas por glaucoma, de los cuales el 74% es por Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA) (11).

El Glaucoma se ha definido por la Academia Americana de Oftalmología como una neuropatía óptica multifactorial (12) por lo que existen diversos factores de riesgos para presentar glaucoma. Dentro de los que podemos encontrar la PIO, el sexo, la edad, etnia, presencia de vicios de refracción altos y antecedentes familiares (13).

- i. **Presión Intraocular (PIO):** Está considerada como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del glaucoma. Mientras más alta es la PIO existen más posibilidades de generar la patología (6) debido a que, un aumento de la PIO compite con la presión arterial generando una mala perfusión sanguínea provocando hipoxia y daño celular a nivel de la retina y CNO (14). Actualmente es sabido que la PIO no es la causa del glaucoma propiamente tal, sin embargo, es considerada un factor de riesgo importante, pero no único (15). Un procedimiento utilizado en la oftalmología para medir la presión interna del ojo es la tonometría que indica los valores de presión, con rangos de normalidad de 12 a 22 mmHg, con un promedio de 15 mmHg (16) siendo en la mayoría de los casos el diagnóstico de glaucoma cuando la presión excede los 20 mmHg, sin embargo, algunas personas pueden tener la enfermedad con presiones dentro del rango normal (17). La PIO está dada por la dinámica de producción y eliminación de HA. Si esta dinámica no funciona correctamente puede existir un desequilibrio, produciendo alteraciones en la PIO. El HA es un hiperfiltrado plasmático secretado en el estroma de los cuerpos ciliares a través de la barrera hematoacuosa (14). El HA fluye desde la cámara posterior hacia la cámara anterior a través de la pupila y drena fuera del globo ocular por dos posibles vías:

La vía trabecular o vía convencional en la cual se elimina aproximadamente el 90% del HA. Fluyendo a través del trabéculo hacia el canal de Schlemm (CS), finalmente es absorbido por la vena episcleral (11).

La vía uveoescleral o vía no convencional se elimina el restante humor acuoso, aproximándose al 10%. El HA fluye a través del cuerpo ciliar hacia el espacio supracoroideo, donde es drenado por la circulación venosa coroidea (12).

- ii. **Edad:** Es un factor de riesgo en el glaucoma, ya que esta patología comienza a desarrollarse en individuos de mediana edad, aproximadamente a partir de los 40 años, por lo que a partir de esa edad la incidencia y prevalencia de glaucoma se incrementa y al menos 50% de todos los casos están sin un diagnóstico propiamente tal (12).
- iii. **Etnia:** La prevalencia de glaucoma varía dependiendo también del grupo étnico, existiendo PIO más elevada en grupos de raza negra (africanos, afrocaribeños), en comparación con individuos de raza caucásicos (13). Así también el tipo de glaucoma difiere, encontrando mayor prevalencia de Glaucoma de ángulo cerrado en individuos asiáticos y de ángulo abierto en individuos occidentales (18).
- iv. **Sexo:** La prevalencia de glaucoma es mayor en el sexo femenino, esto se ha demostrado en varios estudios, uno de ellos realizado en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Arzobispo Loaysa en el año 2012, en Lima Perú, en donde se revisaron que, de 190 pacientes, 130 tuvieron diagnóstico de glaucoma, 88 mujeres (66,7%) y 42 varones (32.3%), con una edad promedio de 61 años (19).

Otros factores como el grosor corneal, antecedentes familiares, hipertensión arterial, alteraciones vasculares, vasoespasmos, migraña, enfermedad reumatológica, Diabetes mellitus, síndrome de pseudoexfoliación, estrés oxidativo, tratamiento prolongado con corticoides, traumatismo o intervenciones quirúrgicas y relación excavación/papila (E/P) juegan un papel en el desarrollo del glaucoma (13).

2.3.1. Hipertensión Ocular (HTO)

La HTO es una condición que por sí misma predispone al desarrollo del glaucoma, en ella la PIO se encuentra en valores por arriba de los 21 mmHg (20) sin alteraciones del NO o en los campos visuales. Esta condición forma parte del grupo de

sospecha de glaucoma. El gold estándar para determinar la PIO elevada es mediante la tonometría de aplanación (20) complementando el diagnóstico con un estudio de paquimetría. Por extrapolación se considera que la prevalencia de la HTO es del 3,5% (20) que se va incrementando con la edad (México). Para la detección de un hipertenso ocular es con la medida directa de la PIO corregida, la cual debe ser mayor a 21 mmHg, tomando en cuenta el espesor central de la córnea (ECC) (6).

Existen factores que aumentan la probabilidad de desarrollar Glaucoma en los hipertensos oculares, estos se dividen en factores de alto riesgo y menor riesgo (6).

i. Factores de Alto Riesgo

- a. Nivel de PIO mayor de 25 mmHg, siendo este de por sí un valor sospechoso de glaucoma.
- b. Espesor corneal central menor de 555, dado que un grosor corneal disminuido puede asociarse también con un adelgazamiento de la esclera, lo que hace al NO más propenso al daño glaucomatoso (21).
- c. Excavación papilar vertical mayor de 0,5 u otros cambios papilares sugestivos de glaucoma.
- d. Antecedentes familiares de Glaucoma.

ii. Factores de Bajo Riesgo

- a. Hiperreactividad a esteroides, estos podrían reducir el flujo de salida mediante la inhibición de la degradación de la matriz extracelular de la MT (6).
- b. Hipertensión arterial, producto de este factor los vasos no pueden compensar los cambios en el flujo sanguíneo cuando la PIO aumenta (6).
- c. Edad sobre 65 años.
- d. Vicio de refracción alto (22).

2.3.2. Fisiopatología Del Glaucoma

Existen dos principales teorías que explican cómo se produce el daño glaucomatoso: La teoría mecánica y la teoría vascular.

- i. **Teoría Mecánica:** Propone que existe una compresión mecánica, es decir, una estrangulación de los axones de las fibras nerviosas retinales sobre la lámina cribosa, afectando el flujo axoplásmico, lo que conduce a la muerte de las células, ya sea por hipoxia o por inducción de la apoptosis (6).

- ii. **Teoría Vascul ar:** Propone que la PIO altera la presión de perfusión a nivel de la CNO. Esta presión está dada por la relación entre la presión arterial media y la presión del líquido extracelular, por lo que un aumento de la PIO compite con la presión arterial, generando una mala perfusión, impidiendo la normal nutrición y metabolismo de los tejidos (14). En un NO, los vasos se autorregulan para acomodarse a las variaciones de presión, por lo que una falla en esta autorregulación a futuro causa una la lesión glaucomatosa.

Ambos mecanismos pueden tener un rol en esta enfermedad, en donde la teoría mecánica explicaría mejor el daño del NO con una PIO alta y la teoría vascular estaría mayormente implicada en lesiones glaucomatosas en nervios ópticos con PIO dentro del rango normal (6).

2.3.3. Clasificación del Glaucoma

Existen diversas formas de clasificar el glaucoma, entre ellas, glaucomas primarios o secundarios y/o glaucomas de ángulo abierto o cerrado. En la actualidad se propone una clasificación mixta (13).

2.3.3.1. Glaucoma Primarios:

Se refiere como primario a cualquier tipo de glaucoma en donde no existe una patología asociada que produzca el aumento de presión. Este a su vez es dividido en:

2.3.3.1.1. Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (GPAA):

El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto o GPAA es la forma más común de glaucoma en caucásicos con un 70% del total de los casos diagnosticados con glaucoma (13). La prevalencia de GPAA se incrementa drásticamente con la edad y los antecedentes familiares juegan un papel muy importante en la génesis de este glaucoma. Se han descrito la presencia de factores hereditarios, así como también la miopía, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y factores vasculares (migraña) son importantes a considerar para llegar a un diagnóstico precoz (13). El GPAA es un problema de importancia para la salud pública en E.U.A., estimando una prevalencia general del GPAA en adultos desde 40 años del 1,86% (23).

Este tipo de glaucoma afecta aproximadamente 2,22 millones de personas en el continente norteamericano y ese número aumentaría a 3,3 millones en 2020 a medida que la población envejece, basados en datos extrapolados de la encuesta ocular de

Baltimore, además de tener más de 7 millones de visitas al consultorio por año en ese país, con el propósito principal de monitorear a los pacientes con glaucoma y pacientes con el riesgo de desarrollarlos (23).

Entre sus principales factores de riesgo está la PIO elevada, edad avanzada, en donde estudios epidemiológicos demuestran que la prevalencia de glaucoma aumenta con la edad, también en personas con ascendencia hispana/latina y africana. Al poseer antecedentes familiares de glaucoma la probabilidad de desarrollar la enfermedad aumenta aproximadamente un 3.7 veces para las personas que reportan a un hermano con el mismo glaucoma (23). En el Rotterdam Eye Study la prevalencia de tener GPAA fue de 10,4% en los hermanos de los pacientes, otros autores estimaron que el riesgo de tener GPAA era 9,2 veces mayor en pariente de primer grado (23). El espesor central corneal delgado de unas 490 μm puede explicar la pérdida de CV en un ojo a pesar de una aplanación normal con tonometría. La baja presión diastólica tiene un mayor riesgo de GPAA, diabetes, miopías e hipertensión sistémica. También el vasoespasmio muscular se ha identificado como un factor de riesgo para el daño glaucomatoso del NO (23).

Se ha demostrado que la incidencia de GPAA aumenta a medida que aumenta la PIO, por lo que se proporciona evidencia sólida de que la PIO juega un papel importante en la neuropatía de este glaucoma, y las fluctuaciones de esta muestran un mayor riesgo de progresión. Sin embargo, existe una variación interindividual en la susceptibilidad del daño al NO relacionado con la PIO, estudios indican que solo una décima parte o menos de los pacientes con PIO elevada tienen pérdida de campo glaucomatosa, así como el 10% de los hipertensos oculares no tratados con 24 mmHg o más desarrollan glaucoma en 5 años (18). Por lo que la relación entre la PIO y el glaucoma es fundamental para la terapia de esta enfermedad, hay otros factores a considerar como suministro de sangre al NO, sustancias tóxicas al mismo, metabolismo de células ganglionares y matriz extracelular de lámina cribosa (23).

Como en la mayoría de los tipos de glaucoma los signos más frecuentes son la elevación de la PIO, aumento del tamaño de la excavación de la papila (sobre todo en diámetro vertical con una relación numérica entre el área total de la excavación sobre el área total de la papila, disminuyendo el área que se encuentra entre la excavación y el borde del disco), palidez y relación E/P que en sujetos normales oscila en 0,3; relaciones mayores como 0,4 a 0,6, (13) hacen pensar en sospecha de glaucoma, relación de 0,7 (13) o más son sugestivos de padecer la enfermedad, la asimetría de excavación entre

ambos ojos (AO) mayor que 0,2 (13) también es indicativo de esta lesión o hemorragias del disco (pequeñas manchas alargadas en forma de astilla en sector inferotemporal de la papila, defectos en la capa de fibras nerviosas (CFN) y CV. En inicios se presenta asintomática, pero termina con una pérdida progresiva e irreversible de la CFN y CV. Suele ser bilateral, pero en ocasiones la lesión de un ojo avanza más que la del otro y suele observarse asimetría en el estado de la papila (aumento de excavación), tensión ocular (hipertensión) y CV (defectos arciformes) (13).

La alteración del CV es muy característica, inicialmente se pueden encontrar escotomas paracentrales, posteriormente escalón nasal de Ronne y escotoma arciforme de Bjerrum, para terminar con una reducción concéntrica del CV a isla central de visión e islote temporal, que es el último que se pierde (24). El daño del CV en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) se puede evaluar mediante un escalón nasal, defecto arqueado o depresión paracentral.

Es importante destacar que en el GPAA hay una distrofia distintiva de la CNO y células ganglionares de la retina, esto asociado con un ángulo de cámara anterior, apreciado por gonioscopia. Esta enfermedad que suele ser progresiva es generalmente bilateral, pero asimétrica observable en el borde neural del disco de los dos ojos que se traduce en pérdida de tejido neural, evidencia de daño en uno o ambos nervios ópticos, disco óptico con anomalía estructural de la CFNR, adelgazamiento difuso, estrechamiento focal o muescas del borde del disco óptico en polos inferiores o superiores, ahuecamiento del disco, alteraciones difusas o localizadas de la CFNR peripapilar especialmente en polos inferiores o superiores así como hemorragias en la misma y en el borde del disco

Debido a que la PIO elevada es una causa tratable de daño al NO, se espera inhibir la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa en pacientes por la PIO mediante láser, filtración, o cirugía ciclodestructiva (23).

2.3.3.1.2. *Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado (GPAC)*

Neuropatía óptica caracterizada con un daño estructural del NO y disfunción visual. El GPAC enfermedad crónica que predomina en su forma asintomática, representando la segunda forma más común de glaucoma. Presenta una fase aguda que se manifiesta en una minoría de personas (13). Este tipo de glaucoma se produce en situaciones de midriasis media (cuando se está recuperando el tamaño normal de la pupila, horas después de la instilación de colirios midriáticos) (24). Sus factores de riesgo son;

edad mayor de 40 años (13), antecedentes familiares de GAC, ojo contralateral en paciente con ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado GAC, cierre angular intermitente en mujeres, hipermétropes (HM), longitud axial menor de 22.07 mm, profundidad de cámara anterior menor de 2.53 mm, grosor cristalino de 4.40 mm (13), midriasis farmacológica, grupos étnicos (esquimales y asiáticos), enfermedades concomitantes como diabetes y pseudoexfoliación. Cada tipo de GPAC tiene sintomatología característica (13).

2.3.3.1.3. GPAC de cierre angular agudo:

El trabéculo puede obstruirse completa e inesperadamente por el iris. Presenta síntomas como dolor intenso, ojo rojo, fotofobia, disminución de agudeza visual, halos, cefalea, náuseas, vómitos, hiperemia conjuntival, edema corneal, cámara anterior estrecha o pupila fija semidilatada. En la midriasis, la raíz del iris bloquea el trabéculo y a su vez esta es desplazada por el HA el cual tiene dificultad para pasar por el espacio que hay entre el iris y el cristalino hacia la cámara anterior. Estos signos más una PIO elevada son diagnóstico de esta modalidad de glaucoma.

2.3.3.3.1. GPAC de cierre angular subagudo y cierre angular crónico

El primero de cierre angular subagudo puede ser asintomático o presentar síntomas del ángulo cerrado agudo, pero en menor grado, incluso pudiendo existir intermitencia; el segundo es asintomático pudiendo presentar baja agudeza visual o contracción del CV en etapas avanzadas.

2.3.3.3.2. Glaucoma Congénito

Enfermedad ocular que se manifiesta en los primeros meses de vida debido a una alteración en el desarrollo de la malla trabecular (MT) y estructuras angulares (membrana de Barkan). Enfermedades sistémicas o síndromes condicionan a una elevación patológica de la PIO con daño secundario al NO. Dependiendo de la severidad de las lesiones en el ángulo camerular, las manifestaciones clínicas serán evidentes de manera temprana o tardía, entre ellos encontramos lagrimeo, fotofobia, córneas opacas-azuladas, ojos grandes y blefaroespasmos (13). La PIO es superior a 18 mmHg en el niño, afectando a 1 de cada 10000 nacimientos, siendo bilateral en el 75 % de los casos (24).

2.3.3.2. *Glaucoma Secundarios:*

Se refiere a glaucoma secundario a cualquier glaucoma en donde es otra patología la que produce el aumento de PIO.

2.3.3.2.1. *Glaucoma Neovascular*

El glaucoma neovascular, también llamado hemorrágico, es un glaucoma secundario debido a la invasión de tejido fibrovascular en el ángulo camerular, con la consiguiente obstrucción del drenaje del HA y la elevación de la PIO, por lo que conduce a una pérdida visual que termina generalmente en ceguera. Este tipo de glaucoma es característico en pacientes diabéticos, en pacientes con problemas isquémicos oculares con obstrucción de arteria o vena central de la retina y en pacientes con hipertensión arterial. Su principal manifestación clínica es la formación de neovasos alrededor del NO y a lo largo del trayecto de los vasos temporales de la retina, estos neovasos se forman por isquemia producida por retinopatía diabética, al ser vasos frágiles debido a la liberación de factores angiogénicos, ocasionando la proliferación de vasos anómalos, los cuales avanzan al iris y al trabéculo, dificultando la salida del HA con la consiguiente elevación de la PIO (13).

2.3.3.2.2. *Glaucoma Pigmentario*

Suele presentarse como una de las formas más frecuentes de glaucoma secundario de ángulo abierto. Se describe con la dispersión de pigmento iridiano en la cámara anterior, con la consiguiente obstrucción al flujo de salida del HA a nivel de la MT aumentando la PIO. Su prevalencia es aproximadamente del 2% al 4% en población blanca, con edades entre 20 y 40 años. Se ha encontrado una mayor incidencia en individuos de raza negra con predisposición genética (13).

Signos y síntomas pueden ser unilaterales o bilaterales, caracterizándose por el depósito de pigmento en el endotelio corneal (huso de Krukengerg), llamado de esta forma por la corriente de convención del acuoso en la red trabecular y periferia del cristalino. Su fisiopatología indica que todo el pigmento procede del iris y se libera por el roce de las fibras zonulares del cristalino (13).

2.3.3.2.3. *Glaucoma Traumático*

Se define este tipo de glaucoma al aumento de la PIO debido a un trauma ocular, el aumento de la PIO puede producirse por procesos inflamatorio o a la

cicatrización posteriores a esta. Generalmente los traumas son debidos a juegos o accidentes en la infancia, práctica de deportes y accidentes laborales o domésticos en edades adultas y avanzadas (13).

2.3.3.3. *Otros Tipos de Glaucoma*

Existe una gran cantidad de subtipos de glaucoma, dentro de los que encontramos: Inducidos por el Cristalino, por ejemplo, el Glaucoma Facolítico, también otros tipos como los Glaucomas Secundario a Corticoides, Glaucoma de Células Fantasma (8), los cuales tienen fisiopatología y factores de riesgo distintos a los ya presentados. Uno de los más importantes que agregamos a esta categoría es el Glaucoma de Tensión Normal (13).

2.3.3.3.1. *Glaucoma De Tensión Normal*

Entidad aislada que no se corresponde con un glaucoma de ángulo abierto o cerrado, ya que sus presiones se encuentran dentro de los límites normal (menor a 21 mmHg), se estima que el factor determinante es la disminución de la resistencia de las células ganglionares, por lo que la PIO, aún dentro de parámetros normales podría producir daño (24).

2.4. Diagnóstico de Glaucoma

La Fundación Americana de Asistencia para la salud indica que las pruebas utilizadas en la práctica clínica, relacionándolas con diferentes estadios de la enfermedad y sus factores de riesgo, haciendo más eficiente el diagnóstico. Las siguientes son pruebas para la detección de glaucoma:

2.4.1. *Tonometría*

Prueba que mide la PIO en milímetros de mercurio (mmHg). Existen distintos métodos para su obtención teniendo siendo los más comunes la tonometría de aire y la tonometría aplanática (13).

- i. ***Tonómetro de Aire:*** También llamado tonómetro neumático, es una técnica de no contacto en donde el equipo envía un soplo de aire, la presión se cuantifica dependiendo la resistencia de la córnea al aire.
- ii. ***Tonómetro Aplanático:*** El tonómetro de aplanamiento toca la superficie de la córnea, luego de insensibilizada la misma, midiendo la cantidad de presión

necesaria para aplanar la córnea. Este tipo de obtención es el Gold estándar para la obtención de la PIO (13).

2.4.2. *Campo Visual (CV)*

El CV corresponde al área total de visión que puede detectar el ojo, la cual puede ser medida en sus variantes Goldmann o Computarizada, correspondiendo a exámenes los cuales evalúan y delimitan el CV de los pacientes (13).

- i. **Goldmann:** Examen que delimita cualitativamente la sensibilidad retinal, evaluando bidimensionalmente los límites del CV de cada ojo. Se realiza presentando distintos estímulos luminosos en movimiento que avanza desde fuera del CV hacía dentro, considerando los 360° de visión. Las respuestas del paciente son graficadas formando isópteras con los distintos tipos de estímulos (1). Es útil también en afecciones neurológicas que alteren el CV, como lo son los adenomas hipofisarios.
- ii. **Computarizada:** Siendo más común la campimetría Humphrey, técnica que evalúa la función del NO y el umbral del CV, siendo la modalidad 24-2 la más aceptada para diagnóstico y clínica del glaucoma (13).

2.4.3. *Paquimetría*

Corresponde a un examen que mide el grosor corneal, un dato útil en patologías corneales, cirugía refractiva y pacientes con glaucoma. En glaucoma el grosor corneal influye en una medición de la PIO mediante tonometría aplanática, donde la córnea produce mayor o menor resistencia a la aplanación dando PIOs falsamente bajas, en corneas gruesas, o alta en corneas delgadas. Se puede realizar de manera óptica o ultrasónica, esta última representa el Gold estándar, la cual consiste en la instilación de una gota de anestesia, posteriormente se realiza la medición con una sonda que entra en contacto con la superficie corneal, enviando una haz ultrasónico hacía el interior del globo ocular, detectando el rebote de esta onda al pasar por las distintas capas, logrando así su medición (25).

Los valores normales promedian de 560 a 580 μm en el centro y 800 a 1000 μm en la periferia (13).

2.4.4. *Evaluación Fundoscópica:*

Evalúa la CNO en busca de señales patológicas mediante oftalmoscopia directa, indirecta o retinografía (8).

2.4.5. *Gonioscopía*

Le permite al médico ver el ángulo iridocorneal, sitio por donde se drena el HA, para determinar si el iris está más cerca de lo normal a la cara posterior de la córnea. Prueba que diagnostica el glaucoma de ángulo cerrado (13).

2.5. Tratamiento Para el Glaucoma

El principal objetivo del tratamiento es la protección del NO mediante la disminución de la PIO hasta valores en los que se detenga la progresión del glaucoma, a esto se le conoce como PIO Target o PIO objetivo (8) y para poder determinarla es necesario considerar ciertos factores tales como:

- i. PIO basal anterior al tratamiento.
- ii. Lesión del NO producida por la PIO que a su vez depende de la PIO media, PIO máxima y fluctuaciones de la PIO.
- iii. Tipo y estadio del glaucoma, así mientras más daño se encuentre mayor deberá ser la reducción de PIO.
- iv. Ritmo de progresión daño glaucomatoso, el daño progresa cuando más alta sea la PIO
- v. Edad del paciente.

Teniendo estas características definidas se establece cual va a ser el tratamiento adecuado para cada paciente, encontrándose el tratamiento farmacológico, quirúrgico o la combinación de estos (26).

2.5.1. Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico es otra de las alternativas para tratar el glaucoma, pero suele ser utilizado como último recurso cuando el tratamiento farmacológico no da resultados o cuando existen cierres agudos de ángulo con aumento súbito de la PIO. Al igual que el tratamiento farmacológico el quirúrgico también busca disminuir la PIO y nos encontramos con las siguientes técnicas (2).

2.5.1.1. *Iridotomía Periférica*

Este tipo de intervención facilita el libre paso de HA entre la cámara posterior y anterior del ojo, iguala las presiones entre ellas y permite que el iris periférico descansa en su posición normal, con lo cual se alivia el bloqueo angular. Contraindicación absoluta cuando no es visible el iris y relativa cuando existe opacidad, edema corneal, cámara anterior plana, cierre angular sin bloqueo pupilar, cierre por sinequias. Puede ser realizada por láser o por incisión (2).

2.5.1.2. *Iridoplastía Periférica*

Aplicación de láser argón o láser Nd: Yag en el estroma del iris periférico. Se produce una contracción de fibras de colágeno del iris por el calor y por consecuente mayor apertura del ángulo camerular. Contraindicaciones en opacidad de medios, contacto iridocorneal. Complicaciones con quemaduras, hemorragias, atrofas, hipertensión en la zona tratada (2).

2.5.1.3. *Trabeculoplastía Selectiva*

Cirugía incisional del GPAA, se indica ante un control inadecuado de la PIO, por lo que una alternativa es la Trabeculoplastía para incrementar la salida del HA y obtener una reducción de la PIO. Técnica láser menos invasiva, con menos daño hístico y exenta de riesgo de infección intraocular. Entre sus variantes se encuentran la Trabeculoplastía con láser argón, con diodo laser y la selectiva. Trabeculoplastía selectiva láser (SLT) surge como opción ante los inconvenientes con la Trabeculoplastía con láser argón (TLA). Efecto específico sobre la célula endotelial pigmentada, minimiza las desventajas relacionadas con la desestructuración de la MT y el insuficiente descenso de la PIO. La radiación láser mediante una contracción del trabéculo impactado provoca apertura de los poros trabeculares y dispersión del pigmento, luego se activa el sistema de monocitos transformándose en macrófagos que luego fagocitan el pigmento y restos celulares así se libera la malla de posibles desechos y se facilita el drenaje del HA. Contraindicaciones absolutas en glaucoma uveítico, congénito, primario o secundario a ángulo cerrado, pobre visualización de la malla y relativas en glaucoma avanzado.

Complicaciones mínimas y transitorias como la epiteliopatía corneal difusa, inyección cilioconjuntival, queratitis, hifema, edema macular cistoide y efusión coroidea (2).

2.5.1.4. Ciclofotocoagulación transescleral y endociclofotocoagulación

Procedimientos ciclodestructivos constituyen una aplicación del láser, que tiene como mecanismo de acción la destrucción de los vasos sanguíneos ciliares y la necrosis coagulativa que disminuye la producción del HA mediante la destrucción parcial y localizada del epitelio ciliar (a largo plazo puede producir repermeabilización vascular lo que en algunos pacientes el efecto disminuye con el tiempo). Restringido a pacientes con glaucoma refractario o daño terminal. Contraindicaciones en inflamación ocular, escleritis y en ojos con buena visión. Complicaciones con quemadura de la conjuntiva, pupila arrefléxica, adelgazamiento escleral con estafiloma, bloqueo pupilar y esclerotomía (2).

2.5.1.5. Esclerotomía profunda no penetrante

Intervención que busca facilitar el paso del HA eliminado la pared externa del trabéculo (malla yuxtacanalicular) y el piso del CS, evitando así la apertura de la cámara anterior y la descompensación del globo ocular. Inicialmente indicados para GPAA. Contraindicaciones absolutas como fibrosis conjuntival, glaucoma neovascular, de cierre angular con sinequias anteriores y glaucoma secundario a obstrucción trabecular. Complicaciones: perforación membrana trabéculo-descemética (2).

2.5.1.6. Trabeculectomía (TBT)

Cirugía incisional más utilizada para el tratamiento del glaucoma, reservada para cierre angular recurrente, cifras elevadas de PIO que no responden al tratamiento médico ni a los procedimientos con láser o daño glaucomatoso avanzado. Cirugía filtrante consistente en la resección de un pequeño sector de esclera para mantener el drenaje al espacio subconjuntival. Contraindicaciones relativas en portadores de lentes de contacto, donde no es deseable la ampolla de filtración, esclera delgada, glaucoma secundario a queratoplastia penetrante, neovascularización del segmento anterior, entre otras. Complicaciones con perforación del colgajo conjuntival, desinserción o desgarró del colgajo escleral, hemorragia intraoperatoria y supracoroidea (2).

2.5.1.7. *Dispositivos de Drenaje en Glaucoma*

Se reservan para glaucomas refractarios, procesos inflamatorios activos, síndrome de epitelización, glaucoma neovascular, entre otros. Utilizan el principio de adosar el tubo de explante el cual genera a su alrededor la formación de una cápsula entre las 3 a 5 semanas postoperatorias, el HA atraviesa la cápsula, para ser absorbido por los capilares o drenaje supracoroideo. (Cápsula diferente a la de la Trabeculectomía que es más gruesa y vascularizada). Se añade a este tratamiento un sistema valvular (Krupin y Ahmed) que cierra el tubo en caso de descenso excesivo de la PIO. Los dispositivos de drenaje valvulados o no se utilizan cuando la Trabeculectomía falla. Contraindicaciones en paciente ciego legal y glaucoma primario inicial. Complicaciones como la perforación escleral, lesión cristaliniiana, iris o córnea (2).

2.5.2. **Tratamiento Farmacológico**

Mediante la utilización de colirios tópicos o fármacos de vía oral se logra disminuir la PIO. Estos se utilizan generalmente en glaucomas crónicos como el GPAA donde el aumento de la PIO no es súbito, y su disminución es beneficiosa en este tipo de glaucoma, ya que los resultados muestran una reducción de un 5% de desarrollo de glaucoma con terapia farmacológica (27). Actualmente se cuenta con una amplia gama de fármacos hipotensores oculares, dentro de los más habituales encontramos (13):

2.4.5.1. *Colinérgicos*

Corresponden a un grupo de fármacos que actúan sobre los receptores muscarínicos que se encuentran en el músculo ciliar y en el esfínter del iris (28). Son uno de los colirios más antiguos utilizados para el glaucoma. Se les divide en dos grupos de acuerdo con el lugar de acción, “de acción directa” si actúan en la unión neuromuscular del sistema nervioso parasimpático para estimular el efecto muscular. Los parasimpáticos de acción indirecta, también llamados anticolinesterasa, estimulan el sistema nervioso parasimpático uniéndose a enzima acetilcolinesterasa (8), por lo que se aumenta la concentración de la acetilcolina y de esta forma su efecto. En el tratamiento del glaucoma son utilizados para contraer el esfínter pupilar, así relajar la MT y aumentar el flujo de salida, el más utilizado es la ***Pilocarpina*** (27).

2.4.5.2. *Agonistas Adrenérgicos*

Corresponden a fármacos que buscan producir un efecto similar a la epinefrina estimulando uno (selectivo) o ambos (no selectivo) receptores adrenérgicos. El mecanismo de acción hipotensor está mediado al estimular el receptor alfa 1, aumentando el drenaje uveoscleral y disminuyendo la producción de HA en donde inhiben la adenilciclase del epitelio ciliar (27). Uno de los más utilizados es la **Brimonidina**, un agonista alfa selectivo (27)

2.4.5.3. *Inhibidores de Anhidrasa Carbónica*

Corresponde a la única terapia sistémica utilizada para la reducción de la PIO. En el mercado está la **Acetazolamida** y la **metazolamida**, recientemente se introdujeron en el mercado dos IAC tópicos, la **dorzolamida** y la **brinzolamida**. Los Inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la secreción de HA para disminuir la PIO (8).

2.4.5.4. *β Bloqueadores*

El sistema nervioso autónomo (SNA) como su nombre indica, regula todas las funciones autónomas del cuerpo (29), queriendo decir que actúa sin un control consciente, esto es de suma importancia para mantener la homeostasis del cuerpo, como por ejemplo lo es el ritmo cardíaco, contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, secreción de glándulas exocrinas, entre otros. A nivel oftalmológico son múltiples los cambios que están mediados por el sistema nervioso autónomo, como la midriasis y miosis, la acomodación, producción de HA, entre otros. El sistema nervioso autónomo se divide en sistema nervioso simpático, utilizando epinefrina o norepinefrina como neurotransmisor y el sistema nervioso parasimpático, utilizando acetilcolina como neurotransmisor. Los receptores que reciben a estos últimos neurotransmisores corresponden a los receptores adrenérgicos, que a su vez se dividen en dos tipos (29):

- i. Receptores α (alfa): A su vez se subdividen en $\alpha 1$ y $\alpha 2$.
 - a. Los receptores $\alpha 1$ son postganglionares, generalmente receptores presentes en la membrana plasmática, regulan las respuestas excitatorias como lo es la vasoconstricción.
 - b. Los receptores $\alpha 2$ son preganglionares acoplados a proteínas G y regulan la liberación y recaptación de noradrenalina.

- ii. Receptores β (beta): Los receptores β poseen otra subdivisión en tres tipos, todos estos receptores están ligados a proteínas G.
 - a. Los receptores β_1 se ubican casi exclusivamente en el músculo cardiaco, regulando la el gasto cardiaco.
 - b. Los receptores β_2 , poseen una distribución más amplia que los β_1 , una de sus principales funciones es la relajación del músculo liso.

Los fármacos utilizados para regular la acción adrenérgica pueden ser dividida en dos (18), los estimuladores, que corresponden a los agonistas adrenérgicos que imitan los efectos de la epinefrina y la norepinefrina, ya sea en receptores α o β y los bloqueadores, correspondiendo a los antagonistas adrenérgicos, en donde se encuentran los α y β bloqueadores que previenen la acción de los agonistas. β bloqueadores o más específicamente antagonistas β -adrenérgicos son fármacos que se unen a los receptores β , creando un efecto antagonista en la estimulación.

Los β bloqueadores se pueden clasificar dependiendo de si su acción es *no selectiva*, que posee un efecto tanto en los receptores β_1 y receptores β_2 , o *selectiva*, teniendo más afinidad a un tipo de receptor β , pero esta afinidad es inversamente proporcional a la dosis suministrada. El uso oftalmológico de los β bloqueadores es amplio y con larga historia utilizándose en el tratamiento de glaucoma. Dentro de los fármacos más utilizados encontramos: ***Maleato de Timolol***, ***Betaxolol HCl***, ***Levobunolol***, ***Metipranolol***.

2.4.5.4.1. *Maleato de Timolol*

Como anteriormente se dijo el Maleato de Timolol (Timolol desde ahora) es un fármaco β bloqueador no selectivo utilizado oftalmológicamente en el tratamiento del glaucoma. Se postula que su mecanismo de acción es competir con los neurotransmisores adrenérgicos, así disminuir la estimulación simpática mediante el bloqueo de los receptores β en el epitelio ciliar produciendo disminución de la secreción de HA, disminuyendo la PIO.

Fue patentado en Estados Unidos de América (E.U.A.) en el año 1968 y comenzó su uso clínico en el año 1974 (30), desde ese entonces ha sido el medicamento más utilizado para el tratamiento del glaucoma debido a su efectividad y seguridad. Y, aunque han aparecido fármacos más potentes en acción reductora de PIO, también es de considerar el valor comercial que este posee, siendo bajo en comparación a otros debido

a ser un medicamento genérico. Se puede encontrar en presentaciones al 0,25% o al 0,50% el cual se utiliza dependiendo de la presión del paciente, ya que, a mayor dosis, mayor es el efecto reductor de PIO (31).

La posología en colirios corresponde a 1 gota en el ojo afectado cada 12 horas tanto en sus versiones al 0,25% o al 0,50%.

Dentro de los efectos adversos locales que podemos encontrar están (19):

- i.** Hiperemia conjuntival: Enrojecimiento de la superficie anterior del ojo, se debe a una relajación de las células vasculares, en donde los vasos sanguíneos se dilatan manifestando una coloración roja (37). La hiperemia conjuntival puede ser clasificada en cuatro niveles (47) en los que encontramos: sin hiperemia [grado 0], leve [grado 1] con expansión de pocos vasos, moderada [grado 2] con expansión de muchos vasos, y severa [grado 3] con expansión de la totalidad de los vasos.
- ii.** Irritación ocular: Debida a la misma instilación del colirio, se define como una hipersensibilidad en la superficie ocular, pueden existir procesos de inflamación o hiperemia conjuntival (1).
- iii.** Ojo seco: Sequedad constante de la superficie ocular, puede existir por baja producción de lágrima o por baja calidad de esta misma (1).

Además, Timolol posee actividad bronco-constrictora y cardio-inhibidora, debido a que gran parte de los receptores a los cuales Timolol es afín (receptores β) se encuentran localizados en el corazón. Pudiendo provocar efectos adversos en pacientes predispuestos a bronquitis crónica, asma bronquial y cardiopatías. Estas reacciones adversas se previenen con la utilización de β bloqueadores selectivos (32), como es el caso del **Betaxolol**, pero su acción hipotensora es menor.

2.4.5.5. *Análogos de Prostaglandinas*

Los análogos de prostaglandinas actúan sobre el cuerpo ciliar, aumentando los espacios extracelulares de las fibras muscular, aumentando la permeabilidad por vía uveoescleral (18). Uno de los fármacos análogos de prostaglandinas más utilizados es el **Latanoprost** y el **Travoprost**.

Las prostaglandinas son una familia de lípidos, moléculas de señalización que actúan como mensajeros y son derivadas de la fosforilación del ácido araquidónico (33),

su nombre se debe a que fueron descubierta en muestras de fluidos prostáticos. Están presente en casi todos los tejidos del cuerpo funcionando de manera similar a las enzimas. Al ser moléculas mensajeras estas se unen a un receptor, en gran mayoría acoplados a proteínas G, entre ellos se encuentran los receptores de prostaglandinas D, E, I y F, participando en la regulación del sueño, respuesta inflamatoria, contracción de músculo liso, regulación del dolor, entre otros.

La propuesta del uso de análogos de prostaglandinas en glaucoma está desde la década del 1980 (33), siendo aprobado en América Latina en el año 1997, específicamente el uso de la prostaglandina F_{2α}, siendo este tipo de fármacos uno de los más potentes respecto a la acción hipotensora, considerándose junto al Timolol uno de los medicamentos de primera línea en el tratamiento del glaucoma.

El mecanismo de acción de los análogos de prostaglandinas no está descrito completamente, se sabe que aumenta el flujo de salida de HA de la vía uveoescleral en la cual se postula que modifica la matriz extracelular aumentando el espacio entre los fascículos musculares del cuerpo ciliar, pero, al igual que ocurre con los β bloqueadores, este efecto no se ha podido comprobar.

Los principales fármacos análogos de prostaglandinas utilizados actualmente corresponden al Latanoprost, Bimatoprost y Travoprost. Todos actuando y teniendo una posología similar.

2.4.5.5.1. Latanoprost

El Latanoprost es un profármaco (34) análogo de prostaglandina F_{2α}, al unirse a este receptor se provoca una disminución de la PIO por aumento de salida de la vía no convencional. Al ser un profármaco este se instila en forma inactiva, el cual al traspasar la córnea sufre un proceso de hidrólisis teniendo así una forma biológicamente activa. La concentración máxima de fármaco activo aparece dos horas después de su aplicación, mientras que el efecto reductor de presión aparece 3 a 4 horas alcanzando una acción máxima a las 8 a 12 horas (33). La eliminación del fármaco es por vía renal.

La posología en adultos es de 1 gota (1.5 µg) en el ojo afectado en horario nocturno, si se administra más frecuente se reduce su eficacia (18).

Dentro de las reacciones adversas que se pueden presentar están:

- i. Hiperemia conjuntival.
- ii. Ojo Seco.
- iii. Irritación ocular.
- iv. Visión borrosa: Disminución transitoria de la agudeza visual, principalmente por el cambio en la composición de la lágrima cuando se instila el fármaco.
- v. Hiperpigmentación de iris y piel circundante: Aumento de la cantidad de melanina en los melanocitos, conllevando a un oscurecimiento de la zona (33).
- vi. Aumento y engrosamiento de pestañas: Cambios en la morfología de las pestañas se deben al aumento de la producción de colágeno y melanina.

2.4.5.6. *Inhibidores de Rho-Cinasas*

Las rho-cinasas son una familia de proteínas GTPasas perteneciente a la superfamilia de Ras, caracterizándose en la regulación dinámica de actina. Estas GTPasas intracelulares actúan como interruptores moleculares cambiando entre su forma activa e inactiva fosforilando GDP. Son activadas por una serie de citoquinas que incluyen endotelina-1, trombina, angiotensina II, ácido lisofosfatídico y factor de crecimiento transformante (FCT) o activación de integrinas (35).

Existen dos isoformas de rho-cinasa, ROCK I y ROCK II, ambas isoformas comparten muchas características, como un dominio terminal N serina/treonina quinasa seguido de una región que contiene el dominio de unión Rho (RBD) y un dominio pleckstrin rico en cisteína en el extremo c. Una vez activado por rho GTPase, rho-cinasa fosforila sustratos intracelulares como la cadena ligera de miosina (CLM), regulando la dinámica del citoesqueleto de actina, actomiosina, contracción, adhesión celular, rigidez celular, morfología celular y reorganización de la matriz extracelular. Se ha demostrado que rho-cinasa regula la contracción de las células en los tejidos de músculo liso, principalmente a través de la modulación de la actividad de la miosina II, una vía independiente de calcio (36).

Estudios demuestran que el papel de las rho-cinasas una vez activas, es polimerizar las fibras de estrés de actina, formando adhesiones focales, así como también otros eventos celulares, como la interacción actina-miosina potenciando la contracción muscular (37), encargadas de regular la morfología, polaridad, proliferación, adhesión, movimiento, citocinesis, apoptosis y elongación de neuritas de las células. rho-cinasa

también fosforila Lin-11/isl-1/Mec-3 lo que conduce a un aumento en la densidad de filamentos de actina, rigidez y estabilidad. Otros efectos que también posee las rho-cinasas es la despolimerización de los filamentos intermedios (soporte de tensión) y modulación dinámica de los microtúbulos, aumentando así el estado contráctil y rigidez de las células (35). Las primeras investigaciones señalan un papel importante de las proteínas Rho GTPasa y rho-cinasas en la regulación de la actividad contráctil del músculo liso y la organización de la actina-miosina no dependiente de calcio. Las propiedades contráctiles en la MT influyen en la salida del HA y en la PIO (37). Se realizó una evaluación sobre los inhibidores de las rho-cinasas en células y tejidos de la MT, las cuales inducen cambios reversibles dependiente de la dosis, con fibras disminuidas de tensión de actina, adhesiones focales e interacción célula a célula, causando una inhibición de la fosforilación CLM y miosina fosfatasa en las células de la malla y tejido trabecular. Se destaca que en esta inhibición se reduce la tensión mecánica celular y rigidez, al igual que la síntesis y rigidez de la matriz extracelular en células de la MT y CS. Esta relajación tisular mediada por la disminución de la fosforilación de CLM, aumenta la salida del HA a través de la vía convencional, debido al aumento de tamaño en las vacuolas gigantes de la pared interna del CS, con la expansión del tejido Yuxtacanalicular (TYC), ensanchamiento del CS y lavado del material extracelular en la vía convencional (37). Así, las rho-cinasa, particularmente ROCK II están involucrados en la regulación del flujo de salida del HA a través de la modulación de señales del citoesqueleto de actina. También los inhibidores de ROCK II aumentan el flujo sanguíneo en la retina al relajar las células del músculo liso vascular que protegen a las neuronas contra diversas tensiones (38).

Las investigaciones descubrieron que la manipulación de las células del citoesqueleto en la vía de salida convencional disminuye la resistencia del flujo de salida, lo que puso un foco de luz en la exploración de la vía rho-cinasa, puesto que regula el citoesqueleto (35). También se apunta que la disminución de la resistencia a la salida del HA se atribuye al aumento en la densidad de poros en las células del CS junto con el rompimiento de células y la disminución de la rigidez de la celda del CS, por lo que se ha correlacionado con un mayor número de poros, reduciendo así la resistencia acuosa al flujo de salida. La rigidez de las células es propensa a formar menos poros y al disminuir la rigidez pueden formar más poros (35). Los cambios en el citoesqueleto de las células del CS conduce a cambios en adherencias focales, liberando moléculas de células del CS

y el TYC, expandiendo así espacios del TYC y disminuyendo la canalización (corriente de HA que converge al pasar por el TYC, para entrar en los poros del interior de la pared del CS, aumentando la resistencia de salida) (35).

Las investigaciones con inhibidores de las rho-cinasa condujeron al descubrimiento de moléculas de interés terapéutico como nuevos agentes hipotensores. Dentro de los cuales encontramos ya aprobados: **Ripasudil** y **Netarsudil**. Estos agentes tienen efectos significativos en el citoesqueleto de las células de la MT y células del CS (35).

2.6. Problema de Investigación

Actualmente existen varias opciones para tratar el glaucoma, ya sean tratamientos farmacológicos centrados principalmente en disminuir la producción de HA o aumentar el flujo de salida de este por vía no convencional, u otras opciones como el tratamiento quirúrgico, el cual en ocasiones no es efectivo por diversas causas, entre ellas por el exceso de cicatrización de los tejidos, donde incluso combinando estas dos terapias no siempre se llega a la reducción de la PIO objetivo. Por otra parte, en los últimos años se han incorporado nuevos fármacos los cuales aumentan el drenaje de HA por vía convencional y, además, podrían presentar un efecto neuroprotector de las células ganglionares de la retina, un nuevo paradigma en el tratamiento del glaucoma. Estos nuevos fármacos son los inhibidores de rho-cinasas.

Debido a lo mencionado anteriormente, es que surge la necesidad de realizar un estudio comparativo minucioso, que nos permita contrastar los principales fármacos utilizados tradicionalmente con nuevas alternativas en desarrollo, caracterizando su efectividad reductora de PIO y efectos adversos, para que, a partir de esta información, podamos plantearnos la posibilidad de utilizar en Chile nuevos y mejores tratamientos para el glaucoma.

2.7. Pregunta de Investigación

¿Cuál de los siguientes fármacos, Timolol, Latanoprost o Inhibidores de rho-cinasas tiene mayor eficacia en la reducción de la PIO en pacientes con GPAA o HTO?

2.8.Relevancia

El glaucoma es una patología que en su estado avanzado es altamente incapacitante para los pacientes. Aunque no existen estudios locales la estimación mundial de ceguera total producida solo por el GPAA excede los 3 millones de casos al año. El sistema público chileno entrega el tratamiento de primera línea, que no siempre es suficiente, por lo que las tasas de ceguera total y legal (agudeza visual con corrección de 20/200 o peor en el mejor ojo; o un CV no mayor de 20 grados en su diámetro más amplio) causada por esta son cada vez más altas. Esto se traduce a un impacto económico, al tener que costear el tratamiento aditivo y, en etapas avanzadas, al no poder trabajar; un impacto social, al caer en la dependencia hacia otras personas, y un impacto emocional debido a que la pérdida de visión no es recuperable. También al considerar la gran prevalencia actual de glaucoma y que la población chilena ha aumentado su esperanza de vida, es de esperar que aumente la incidencia y/o prevalencia de ésta y otras enfermedades que involucren a pacientes de la tercera edad, por lo cual, es de suma importancia considerar nuevas opciones de tratamiento farmacológicos que logren la PIO objetivo con la menor cantidad de reacciones adversas, logrando además aumentar la adherencia al tratamiento. Además, por la gran cantidad de tratamientos disponibles en la actualidad, resulta útil comparar la eficacia, efectos adversos y aportes de los principales fármacos utilizados en Chile, con nuevos fármacos aprobados.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

3.1.Objetivos General

Determinar, según la bibliografía disponible, que fármaco presenta la mayor eficacia en la reducción de la PIO en pacientes con GPAA o HTO, entre Timolol, Latanoprost, Ripasudil y Netarsudil.

3.2.Objetivos Específico

- i. Caracterizar y diferenciar los inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil) aprobados para su comercialización.
- ii. Describir el efecto reductor de PIO de los inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil).
- iii. Identificar los efectos adversos de los inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil) comparando con los efectos adversos producidos por Timolol y Latanoprost.
- iv. Relevar el aporte de inhibidores de rho cinasa como neuroprotector de la CFRN.

CAPÍTULO 4. Metodología

4.1. Tipo de Estudio

Este estudio es de tipo descriptivo, no experimental y retrospectivo, en el cual se realizará una revisión bibliográfica detallada sobre el tema en cuestión.

4.2. Población y muestra

El objeto de estudio corresponde a los artículos científicos relacionados con los fármacos en discusión. Sin embargo, se puede definir como población objetivo, es decir aquella que se verá beneficiada con este estudio, a todos los pacientes que padecen de GPAA e HTO,

La muestra en este caso serán aquellos pacientes que fueron estudiados en el documento científico revisado. No obstante, y dado que el objeto de estudio son los artículos científicos, se establecieron las reglas de selección que se describen a continuación:

4.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

4.3.1. Criterios de Inclusión

Se consideraron los artículos y estudios que cumplan con las siguientes características.

- i. Estudios publicados desde enero del 2008 hasta abril del 2018.
- ii. Estudios publicados en idioma inglés, español o portugués.
- iii. Estudios sobre el uso de Ripasudil y/o Netarsudil en el tratamiento del GPAA e HTO.
- iv. Estudios que comparen la efectividad y reacciones adversas de Timolol, Latanoprost o ambos e inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil).

4.3.2. Criterios de Exclusión

- i. Estudios en modelos animales o cultivos celulares.
- ii. Publicaciones Reviews o Noticias.
- iii. Estudios que no permitan el acceso a la publicación completa.

4.4.Métodos de Obtención de Datos.

Se realizará una búsqueda exhaustiva durante los meses de septiembre a octubre del 2018, utilizando las principales bases de datos (EBSCO, ClinicalKey, ScienceDirect, PubMed, entre otros) considerando los términos empleados para la búsqueda en diferentes idiomas.

- i. ***“Ripasudil” AND “Glaucoma”***
- ii. ***“Ripasudil” AND “Timolol” AND “Latanoprost”***
- iii. ***“Ripasudil” AND “Timolol”***
- iv. ***“Ripasudil” AND “Latanoprost”***
- v. ***“Netarsudil” AND “Glaucoma”***
- vi. ***“Netarsudil” AND “Timolol” AND “Latanoprost”***
- vii. ***“Netarsudil” AND “Timolol”***
- viii. ***“Netarsudil” AND “Latanoprost”***

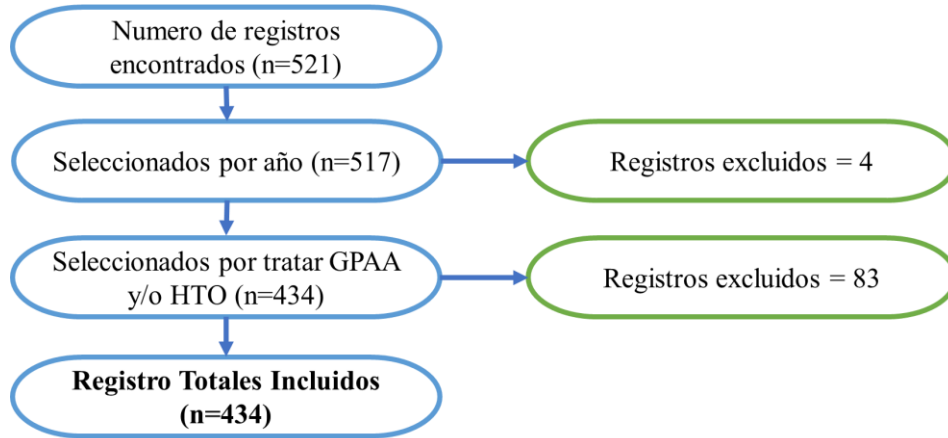
CAPÍTULO 5. Resultados

5.1. Resultados Generales

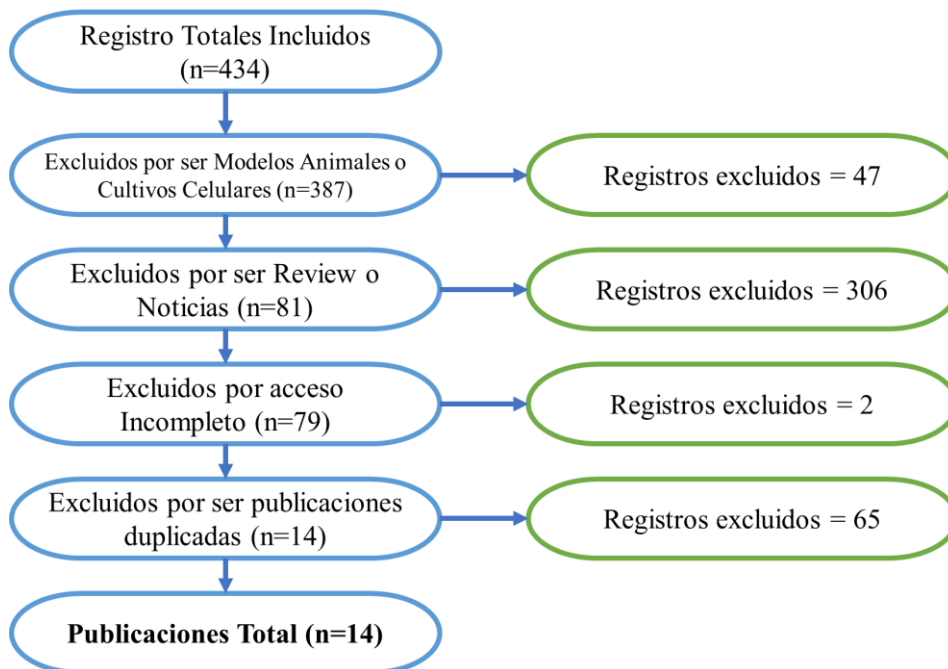
Se encontró un total de 521 publicaciones según los términos definidos anteriormente de los cuales 4 fueron excluidos por ser publicados antes de enero del 2008 o después de julio del 2018, 83 fueron excluidos por no tratar GPAA y/o HTO quedando un total de 434 registros incluidos.

De los 434 registros incluidos 47 fueron eliminados por tratarse de estudios en modelos animales o cultivos celulares, 306 por ser revisiones o noticias, 2 por ser publicaciones incompletas y 65 por ser publicaciones repetidas, quedando un total de 14 publicaciones seleccionadas para el estudio. De los 14 artículos seleccionados en primera instancia se eliminaron 3 de ellos al ser actualizaciones de ensayos clínicos sin entregar resultados en la reducción de PIO y 2 al no especificar la combinación de fármacos utilizadas. Dando un resultado total de 9 estudios a considerar, siendo estos 3 realizados en E.U.A. entre los años 2014-2017 y 6 realizados en Japón entre los años 2013-2017. Se destaca además que de los 9 estudios seleccionados todos ellos consideraban pacientes con GPAA y/o HTO, utilizando solo Tonometría Aplanática de Goldmann.

La recopilación de información y selección de los artículos a trabajar se expresa además en los siguientes flujogramas:



Flujograma 1: Selección de artículos según los criterios de inclusión



Flujograma 2: Selección total de artículos según los criterios de exclusión.

5.2.Resultados objetivo específico 1: Caracterizar y diferenciar los inhibidores de rho- cinasas.

Los inhibidores de las rho-cinasa son consideradas drogas que modulan el citoesqueleto (39) y que la reducción de la PIO es debido al aumento del drenaje del HA por la MT (40). Estudios apuntan que el sistema actina-miosina está relacionado con la resistencia de salida acuosa por vía convencional, aunque el mecanismo exacto entre la resistencia al flujo de salida con la interacción citoesqueleto actina se desconoce, estudios celulares revelan que los inhibidores de rho-cinasa provocan alteraciones en el citoesqueleto, como también en el aumento de permeabilidad en la monocapa de células del CS por vía convencional resultando una disminución en la resistencia de salida, promoviendo una reducción de la PIO (39). Por lo que en el mecanismo de los inhibidores de rho-cinasa aparte del trabajo en la MT vía convencional y células del CS, hay una redistribución en el citoesqueleto e interacciones celulares en dichos lugares (41).

Se encontró que la administración de Netarsudil una vez al día era eficaz y bien tolerada para el tratamiento de la HTO y GPAA, este fármaco es un potente inhibidor de rho-cinasa e inhibidor del transportador de la norepinefrina (42). La reducción de PIO de este fármaco es estadísticamente significativa debido a que actúa sobre tres variables de la dinámica del HA (3), los cuales son el aumento del flujo de salida del HA por vía trabecular al disminuir la contracción celular impulsada por la actomiosina, la disminución tanto de la producción del HA y de la presión venosa episcleral, además de encontrar la reducción en la producción proteica de la matriz celular fibrótica (42).

Netarsudil muestra grandes reducciones en la PIO, con duración de acción más larga debido a la facilidad de la salida convencional acuosa y con la disminución de la producción del HA, actividad que pueda estar relacionada con la inhibición del transportador de la norepinefrina, aunque esta relación no ha sido demostrada (40).

Ripasudil agente selectivo y prometedor para el tratamiento del glaucoma (41), caracterizado por una actividad en la MT y células del CS, en donde su efecto inhibidor genera cambios en el citoesqueleto de actina, adhesiones focales e interacciones célula- matriz en dichas células (43) , con aceleraciones en el drenaje acuoso a través del CS (44) debido a las modificaciones de la forma celular, motilidad, y adhesiones del canal

y la MT (39). Importante destacar en su acción, que su efecto reductor es dependiente de la dosis (43).

Esta droga es dirigida directamente para la salida convencional mediante el aumento de salida del HA a través de la MT, debido a la deformación del citoesqueleto que experimentan las células de la MT al relajarse, también con la supresión de la matriz extracelular y con las uniones intracelulares de las células del CS liberadas. Estudios señalan que sus reducciones son más efectivas cuando se miden en el momento más cercano a su efectividad aproximadamente 2 horas después de su administración (45).

Trabajando como monoterapia Ripasudil otorga un perfil de seguridad tolerable en pacientes con GPAA e HTO, aunque ensayos clínicos encontraron efectos aditivos máximos en combinación con Timolol y Latanoprost (41).

La combinación de este medicamento con Latanoprost proporciona una clínica hipotensora ocular estadísticamente superior en relación a su componente activo individual, aunque de igual manera muestra una reducción clínicamente significativa con una dosis al día (46) dependiendo menos del inicio del estudio que de otros medicamentos hipotensores oculares (42). Además, que la reducción de PIO con Ripasudil es eficaz en pacientes tratados con medicación completa, por lo que se muestra como una potente terapia complementaria en pacientes con GPAA (45).

Tabla 2: Características distintivas de Ripasudil y Netarsudil

	Ripasudil	Netarsudil
Mecanismo de Acción	Inhibidor de rho-cinasa	Inhibidor de rho-cinasa + Inhibidor transporte de norepinefrina.
Efectos Ocular	Relajación de la MT	Relajación de MT + dilatación vena episcleral + disminución producción de HA
Concentración	0,4%	0,02%
Posología	Dos veces al día	Una vez al día
Vida Media	27,3 minutos	175 minutos (In vitro)
Uso	HTO y GPAA	HTO y GPAA
País	Japón	EUA
Año de Lanzamiento	2015	2018
Combinaciones de dosis fija	No existe.	Roclatan (Latanoprost + Netarsudil)
Ensayos Clínicos Actuales	Tratamiento Distrofia de Fuch, Glaucoma Uveítico	Tratamiento PIO elevada por uso de Corticoides

5.3. Resultados objetivo específico 2: Describir el efector reductor de PIO de los inhibidores de rho-cinasas (Ripasudil y Netarsudil).

Los resultados de la efectividad de los fármacos obtenidas de la revisión eran expresados de distinta manera, encontrándose en porcentaje reductor de PIO respecto a la presión basal, presión inicial y final o diferencia respecto a la presión basal. Para facilitar la comprensión y comparación los resultados estos fueron homologados a porcentaje reductor de PIO utilizando los promedios de las distintas mediciones. Las mediciones fueron tomadas utilizando el Tonómetro Aplanático de Goldmann.

5.3.1. Monoterapia

5.3.1.1. Inhibidores de rho-cinasa

La reducción de PIO de **Ripasudil** fue detallada en cuatro estudios y promedió 16,5% (Inoue T. et al, 2013) con un tiempo en tratamiento de 8 semanas; 11.5, 12 y 13,5% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8, 28 y 52 semanas respectivamente; 10.7% (Komizo, T. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 24 semanas y 29,8% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 24 horas. En este último caso el resultado se considera más como un dato anecdótico que como valor de referencia debido a la poca duración del tratamiento, consignando un promedio total de 12.7%. La efectividad de **Ripasudil** está expuesta en el gráfico 1.

La reducción de PIO de **Netarsudil** fue detallada en tres estudios y promedió 23.8 y 21.9% (Bacharat J. et al, 2014) con un tiempo en tratamiento de 2 y 4 semanas; 24.8% (Lewis R. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 4 semanas; 20.3, 21.4 y 20.4% (Serle, J. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 2 y 6 semanas y 12 semanas respectivamente, consignando un promedio total de 21.4%. La efectividad de **Netarsudil** está expuesta en el gráfico 2.

5.3.1.2. Timolol

La reducción de PIO de Timolol fue detallada en un estudio y promedió 20.3, 21.4 y 20.4% (Serle J. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 2 y 6 semanas y 12 semanas respectivamente, consignando un promedio total de 20.7%.

5.3.1.3. *Latanoprost*

La reducción de PIO de Latanoprost fue detallada en dos estudios y promedió 27.8 y 26.7% (Bacharach J. et al, 2014) en un periodo de tratamiento de 2 y 4 semanas respectivamente y 29.2% (Lewis R. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 4 semanas, consignando un promedio total del 27.9%.

5.3.2. **Combinaciones**

5.3.2.1. *Ripasudil - Timolol*

La adición de **Ripasudil** al tratamiento actual con **Timolol** fue detallada en dos estudios en los cuales la disminución de PIO aumentó 13,6% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8 semanas y 11.1, 11.1 y 12.2% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8, 28 y 52 semanas respectivamente.

5.3.2.2. *Ripasudil - Latanoprost*

La adición de **Ripasudil** al tratamiento actual con **Latanoprost** fue detallada en cuatro estudios en donde la disminución de PIO aumentó 13.7% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8 semanas; 6.9, 7.4 y 8.0% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8, 28 y 52 semanas respectivamente, 8.4% (Komizo T. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 24 semanas; 8.2 y 11.6% (Inoue, K. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 4 y 12 semanas respectivamente.

5.3.2.3. *Ripasudil – Timolol - Latanoprost*

La adición de **Ripasudil** a un tratamiento preexistente de **Timolol-Latanoprost** fue detallada en dos estudios en donde la reducción de PIO aumentó 5.7, 7.5 y 9.8% (Inoue T. et al, 2015) con un tiempo en tratamiento de 8, 28 y 52 semanas respectivamente y 16.6% (Komizo, T. et al, 2017) con un tiempo en tratamiento de 24 semanas.

5.3.2.4. *Netarsudil - Latanoprost*

Otra de las combinaciones evaluadas fue la de **Netarsudil-Latanoprost**, la cual fue detallada en un estudio y si bien, no se encontraron resultados de la adición de Netarsudil a un tratamiento ya existente de Latanoprost, si se aplicó la combinación en pacientes que no tenían un tratamiento anterior. La reducción total de PIO fue de 34,3% (Lewis R. et al, 2016) con un tiempo en tratamiento de 4 semanas.

Efecto Reductor de PIO con Ripasudil

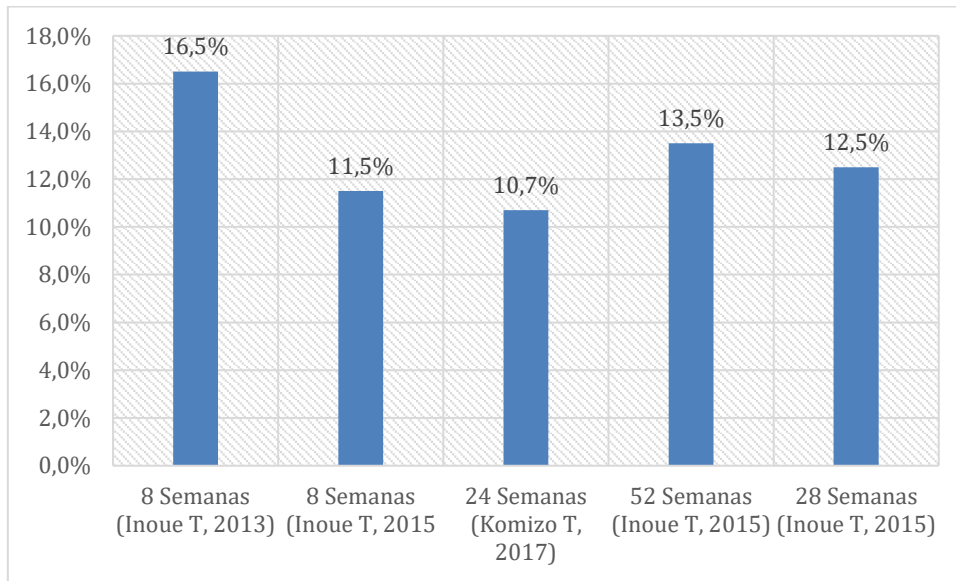


GRAFICO 1: Efecto reductor de la PIO con Ripasudil, expresado en porcentaje de reducción de PIO v/s tiempo en tratamiento en semanas según distintos autores.

Efecto Reductor de PIO con Netarsudil

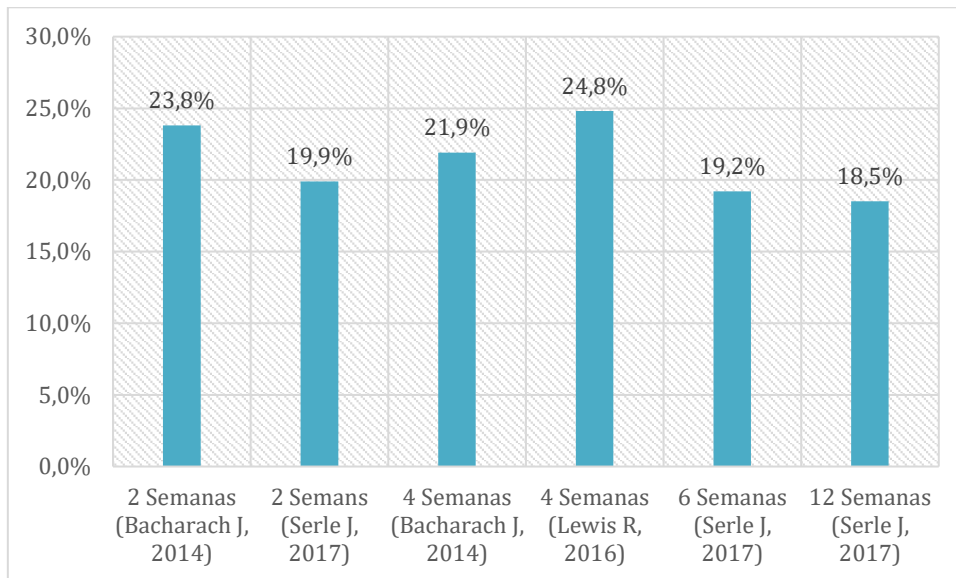


GRAFICO 2: Efecto reductor de la PIO con Netarsudil, expresado en porcentaje de reducción de PIO v/s tiempo en tratamiento en semanas según distintos autores.

Efecto reductor de PIO de Timolol

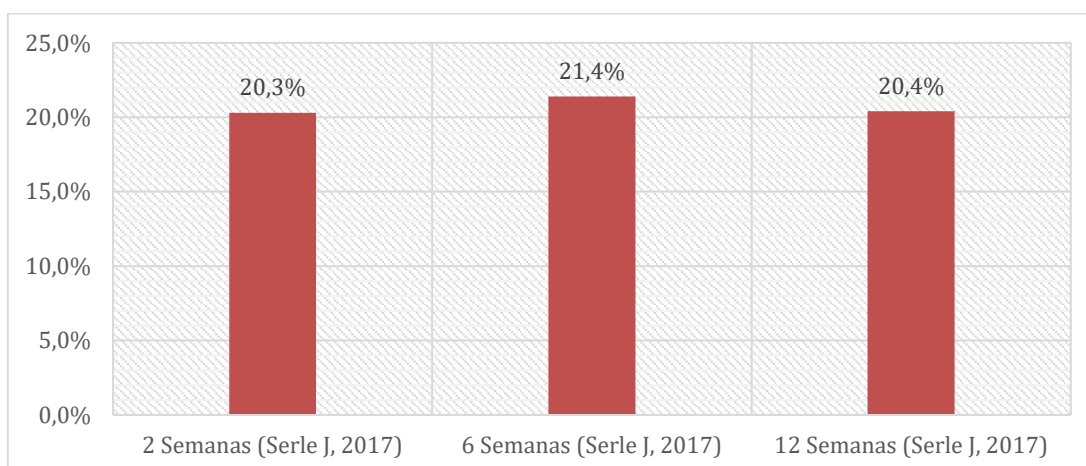


GRAFICO 3: Efecto reductor de la PIO con Ripasudil, expresado en porcentaje de reducción de PIO v/s tiempo en tratamiento en semanas según distintos autores.

Efecto Reductor de PIO de Latanoprost

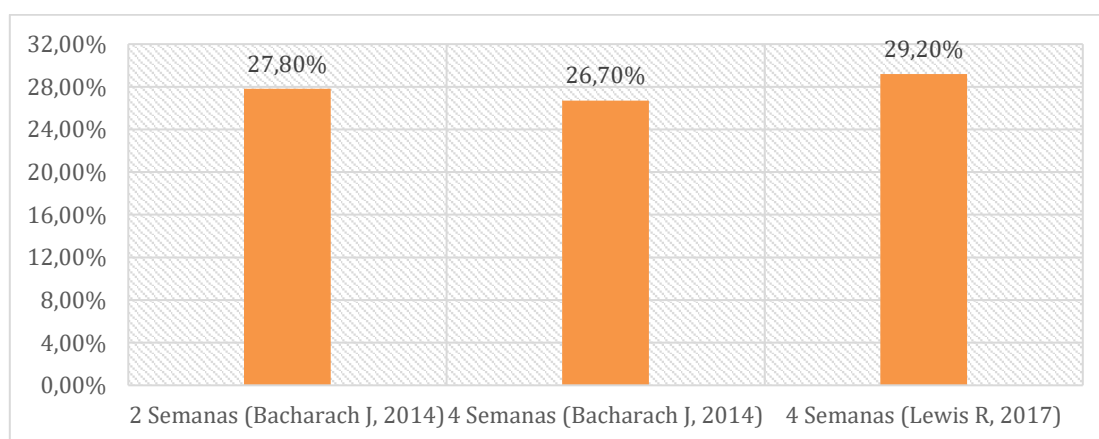


GRAFICO 4: Efecto reductor de la PIO con Latanoprost expresado en porcentaje de reducción de PIO v/s tiempo en tratamiento en semanas según distintos autores.

Reduccion promedio de los fármacos en estudio

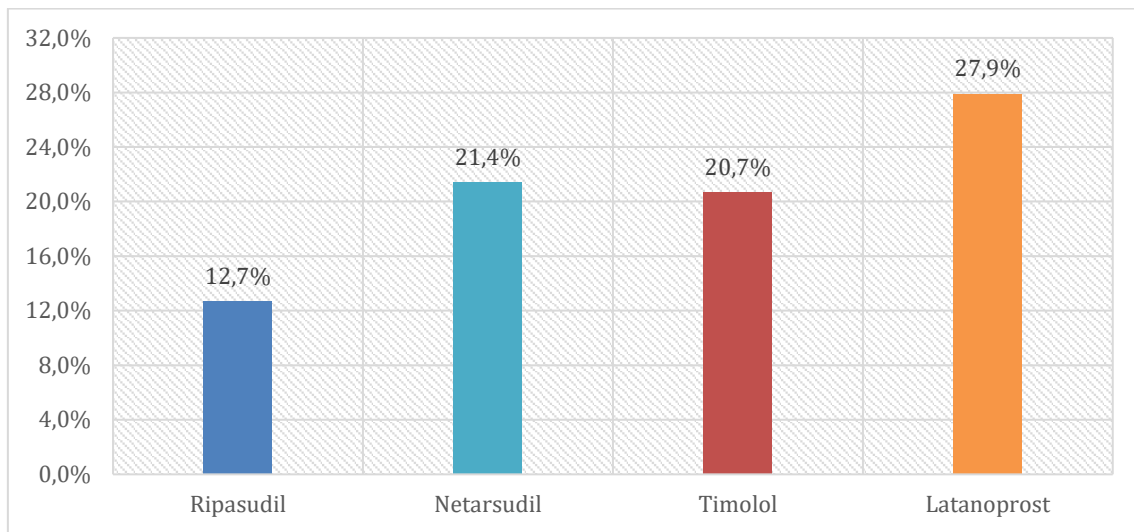


GRAFICO 5: Reducción promedio de los distintos fármacos en estudio.

5.4. Resultados de objetivo específico 3: Identificar los efectos adversos de los inhibidores de rho- cinasas (Ripasudil y Netarsudil) comparando con los efectos adversos producidos por Timolol y Latanoprost.

Las reacciones adversas más comunes que se encontraron a nivel local fueron Hiperemia Conjuntival, Conjuntivitis Alérgica y Hemorragia Subconjuntival, solo un estudio arrojó en sus resultados que existieron reacciones adversas de carácter sistémico.

La frecuencia de las distintas reacciones adversas fue:

5.4.1. Ripasudil

La frecuencia de Hiperemia conjuntival en el uso de Ripasudil fueron detalladas en 3 estudios, dando frecuencias del 65.3% (Inoue T. et al, 2013), 96% (Inoue T. et al, 2015) y 74.6% (Inoue T. et al, 2015) en la mayor parte de los casos fue leve que se fue aliviando durante el transcurso de unas horas.

La frecuencia de Conjuntivitis alérgica en el uso de Ripasudil fue detallada en un estudio, el cual promedió un 7.3% (Inoue T. et al, 2015) de los casos.

La frecuencia de Blefaritis en el uso de Ripasudil fue detallada en un estudio, el cual promedió un 20.6% (Inoue T. et al, 2015) de los casos.

La frecuencia de Hemorragia conjuntival fue detallada en un estudio, el cual promedió un 3.4% (Inoue T. et al, 2015) de los casos.

5.4.2. Netarsudil

La frecuencia de Hiperemia conjuntival en el uso de *Netarsudil* fueron detalladas en tres estudios, los cuales promediaron una frecuencia del 57% (Bacharach J. et al, 2014), 40% (Lewis R. et al, 2016) y 53,2% (Serle J. et al, 2016).

La frecuencia de Conjuntivitis Alérgica en el uso de Netarsudil fue detallada en un estudio, la cual promedia una frecuencia del 3% (Serle J. et al, 2016) de los pacientes.

La frecuencia de Hemorragia Subconjuntival en el uso de Netarsudil fue detallada en dos estudios, los cuales promediaron una frecuencia del 6% (Bacharach J. et al, 2014) y 13.2% (Serle J. et al, 2017) de los pacientes.

La frecuencia de reacciones adversas sistémicas en el uso de Netarsudil fue detallada en un estudio, el cual promedia una frecuencia del 9.4% (Serle, J. et al, 2017) de los pacientes.

5.4.3. Timolol

La frecuencia de Hiperemia conjuntival en el uso de Timolol fue detallada en un estudio, el cual promedió una frecuencia del 8,2% (Serle J. et al, 2017) de los pacientes.

La frecuencia de Hemorragia Subconjuntival en el uso de Timolol fue detallada en un estudio, el cual promedió una frecuencia del 0,5% (Serle J. et al, 2017) de los pacientes.

La frecuencia de reacciones adversas sistémicas en el uso de Timolol fue detallada en un estudio, el cual promedio una frecuencia del 7,1% (Serle J. et al, 2017) de los pacientes.

5.4.4. Latanoprost

La frecuencia de Hiperemia conjuntival en el uso de Latanoprost fue detallada en dos estudios, los cuales promediaron entre un 16% (Bacharach J. et al, 2014) y 14% (Lewis R. et al, 2017) de los pacientes.

La frecuencia de Hemorragia Subconjuntival en el uso de Latanoprost fue detallada en un estudio, el cual promedio una frecuencia del 6% (Bacharach J. et al, 2014) de los casos.

Reacciones adversas producidos por los fármacos en estudio

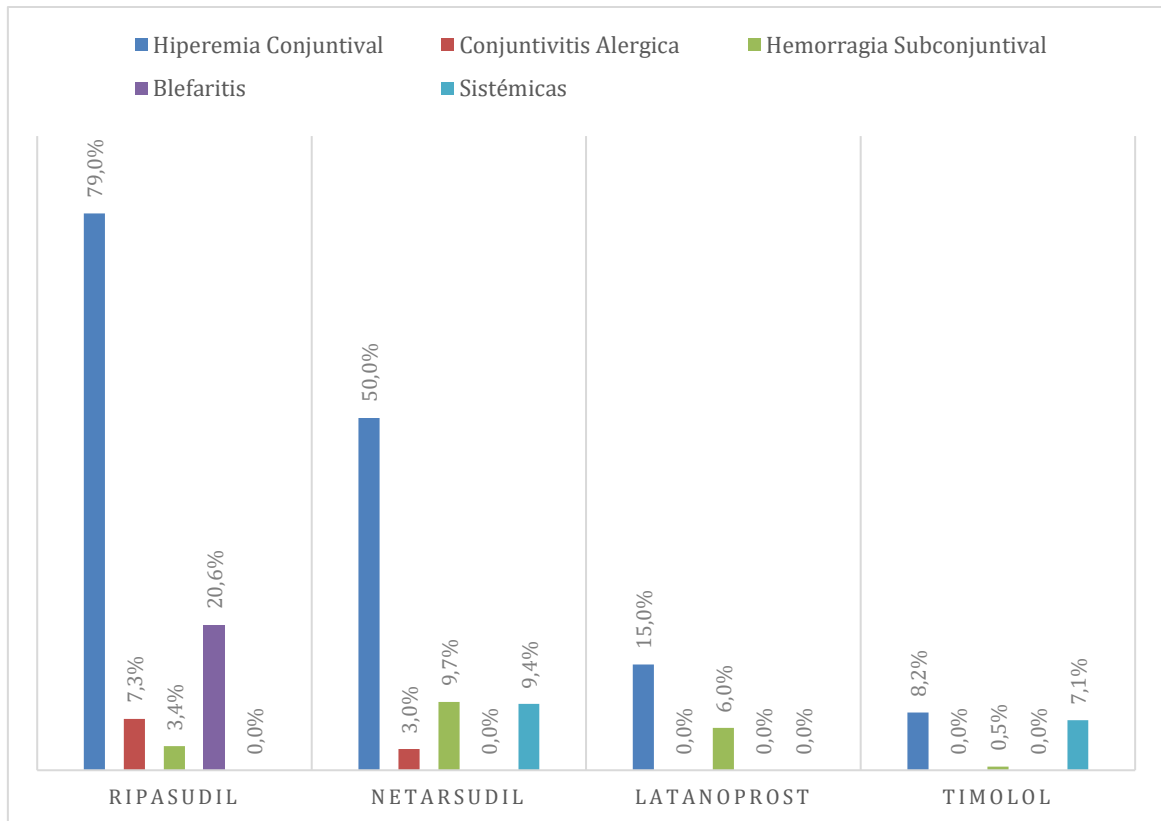


GRÁFICO 6: Frecuencia de las diferentes reacciones adversas reportadas por los fármacos, mostrando en azul la frecuencia de Hiperemia conjuntival, en rojo la frecuencia de conjuntivitis alérgica, en verde la frecuencia de hemorragia subconjuntival y en celeste la frecuencia de reacciones adversas sistémicas.

5.5. Resultados objetivo específico 4: Relevancia del aporte de inhibidores de rho-quinasa como neuroprotector de la CFNR.

La degeneración del NO y pérdida de células ganglionares retinales son la principal causa de pérdida de visión en glaucoma (43), además de que una PIO elevada, se generan radicales libres oxidativos que juegan un papel fundamental en la cascada apoptótica subyacente a la fisiopatología del glaucoma, este daño oxidativo contribuye a la muerte neuronal del NO (38) y, aunque la reducción de la PIO ralentiza la progresión glaucomatosa, esta sigue avanzando gradualmente. Se ha encontrado evidencia que las rho-quinasas están presentes en la modulación la muerte neuronal con la regulación de la apoptosis (43), además de encontrar evidencia que estas mismas limitan los factores de crecimiento extracelular, por lo que estudios *in vitro* demostraron que inhibidores de rho-quinasa estimulan el crecimiento de neuritas y regeneración axonal (35), así como también altos niveles de rho-quinasa en la CNO en pacientes con glaucoma, por lo que al inhibir estas proteínas se puede considerar como un efecto protector. También los inhibidores de rho-quinasa muestran promoción del crecimiento axonal y aumentan el flujo sanguíneo retiniano (37), ralentizando el daño glaucomatoso con el aumento directo de perfusión de nutrientes en la retina y el disco óptico (35). Esto demuestra que los inhibidores de rho-quinasa pueden retardar la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa no solo disminuyendo la PIO, si no también trabajando directamente en la relajación de los vasos sanguíneos del disco óptico, promoviendo así la supervivencia de las células ganglionares retinales (47).

Por lo tanto, sería ideal contar con un fármaco que además de bajar la PIO, fuese un protector de las células ganglionares retinales (35).

CAPÍTULO 6. DISCUSIONES

Este estudio corresponde a uno de los primeros trabajos en idioma español que realiza una revisión sistemática y detallada de la eficacia reductora de la PIO de nuevos medicamentos que se han introducido en el mercado internacional, Ripasudil y Netarsudil, comparándolos con fármacos de primera línea utilizados actualmente en el tratamiento del glaucoma, siendo los análogos de las prostaglandinas y betabloqueadores.

Ripasudil, siendo un fármaco patentado hace aproximadamente tres años, no ha sido mundialmente masificado, esto se puede explicar porque aún es un tema reciente, en consecuencia, los resultados, en cuanto a efectividad y seguridad, podrían variar en un futuro próximo, donde se pueda analizar un número mayor de publicaciones. Mismo caso sucede en el uso de Netarsudil, salvo que este lleva aún menos tiempo en circulación.

Es importante mencionar que la efectividad de los inhibidores de rho-cinasa en monoterapia no logró ser lo suficientemente alta como para ser considerados como fármacos de primera línea, por lo que a modo general no se recomendaría su uso aislado, sobre todo Ripasudil que fue el menor de los cuatro fármacos, ya que al reducir tan poco la PIO no podría evitar la progresión del glaucoma, además de que producen la mayor cantidad de reacciones adversas, teniendo como consecuencia una mala adherencia al tratamiento, en concordancia con este punto habría que considerar al uso, por ejemplo, de lágrimas artificiales a modo de evitar las reacciones adversas, pero esto debe ser estudiado de manera aislada.

Respecto al uso de combinaciones se sugiere que, al utilizar conjuntamente estos medicamentos con los ocupados tradicionalmente, especialmente con la combinación Netarsudil – Latanoprost, podría ser mucho más eficaz la reducción de PIO, además de tener propiedades como la neuroprotección y capacidad antifibrótica, que si bien, solo han sido probados en animales, se encaminan a incrementar este conocimiento, mejorando así el tratamiento ya existente.

Recapitulando sobre la Hiperemia Conjuntival y la Hemorragia Subconjuntival con el uso de inhibidores de rho-cinasa, su frecuencia puede explicarse debido a que como los inhibidores de rho-cinasa tienen como blanco los tejidos contráctiles, como lo son los vasos sanguíneos superficiales, hacen que estos se dilaten generando mayor probabilidad de generar Hiperemia y/o Hemorragia subconjuntival en

distinta gravedad, elemento a considerar si el paciente sufre de algún tipo de enfermedad vascular o utilice anticoagulantes.

El efecto neuroprotector de la CFNR en el uso de inhibidores de rho-cinasa ha sido probado en animales y este, al ser considerado como un nuevo factor en el tratamiento del glaucoma, se espera que sea respaldado y comprobado en estudios humanos.

La cantidad de gotas aplicadas a cada paciente siempre ha sido un tema de debate por el hecho de que deban instilarse varias gotas al día y en distinto horario, esto hace que la adhesión al tratamiento sea cada vez menor (49), conllevando a un deterioro de la visión. Como las publicaciones analizadas demostraron que la combinación de Netarsudil – Latanoprost muestran un mayor efecto reductor de PIO, el generar colirios de dosis fija puede ser un futuro alentador en la adhesión al tratamiento. Considerando que en la actualidad las únicas maneras en que se controla el glaucoma, es mediante los fármacos clásicos o en su defecto con cirugía, por tanto se debería esperar que la nueva combinación de Netarsudil - Latanoprost, bajo el nombre de Roclatán, sea una mejor alternativa para el tratamiento del glaucoma, lo que se comprobará luego de que sea puesto en circulación, con proyecciones hacia el 2019 (48).

Es necesario que para estos nuevos tratamientos se generen más investigaciones enfocadas a probar sus propiedades y respaldarlas en seguridad y eficacia para una aplicación práctica ya sea en el tratamiento del GPAA e HTO, como de otras enfermedades como Glaucoma Uveítico, enfermedades corneales como queratopatías o cicatrizales. Además, se espera que estos fármacos o combinaciones de ellos puedan ser instaurados en otros países, para así poseer otra alternativa de tratamiento.

Como se mencionó en el presente documento, las investigaciones se han llevado a cabo tanto en Japón como en E.U.A., este último concuerda con las costumbres e idiosincrasia occidental de la cual Chile también es parte. Considerando que ambos países comparten un mestizaje de razas similar, se podría inferir que el uso de Netarsudil en población chilena arrojaría resultados similares. Sin embargo, ocurre lo contrario en países orientales como Japón, en donde las características anatómicas determinarían que los resultados farmacológicos sean distintos.

Acotándonos a la realidad Latinoamericana, no existen registros publicados del uso de inhibidores de rho-cinasa en el tratamiento del glaucoma. Sin embargo,

basándonos en las investigaciones publicadas, podríamos considerar factible su uso a nivel nacional, principalmente Netarsudil o combinaciones, ya que estos utilizan una vía de drenaje distinta, además de considerar el factor neuroprotector y anti fibrótico (47), entendiendo además, que el GPAA es uno de los tipos de glaucoma más frecuentes y predominantes en la tercera edad (49), cuya tasa de prevalencia va en aumento al pasar Chile por periodos en donde su población está envejeciendo, debido a lo anterior, se justificaría la llegada de estos fármacos a territorio nacional, aunque hay que considerar que al ser fármacos nuevos su costo de adquisición tendría un valor sobre los 200 \$US (52) en el caso de Netarsudil y sobre los 60 \$US (53) en el caso de Ripasudil , por lo que en el mercado chileno si llegara a comercializarse, el precio de manera particular seria costoso y pocos serían los pacientes capaces de adquirirlos y en el sistema público la entrega de este medicamento no sería factible.

A pesar de no saber a ciencia cierta si la efectividad expuesta en este estudio se correlaciona necesariamente con la población local, es recomendable probar empíricamente estos fármacos por medio de investigaciones, siendo este el punto faltante para intentar su implementación, poniendo así a Chile en la vanguardia internacional respecto al tratamientos para el GPAA e HTO.

CAPÍTULO 7. LIMITACIONES

Este estudio presentó ciertas limitaciones las cuales se tomaron en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Una de ellas fue la variabilidad del “n”, generando discrepancias respecto a que el tamaño de la muestra de los distintos estudios seleccionados variaba en gran medida.

Respecto a la población se contó con una gran diversidad cultural, puesto que estas nuevas drogas solo están disponibles en los países que la desarrollaron, por lo que se compara sin tomar en cuenta las características especiales de cada raza, además de que investigaciones no especifican las proporciones de distribución de la población respecto a la raza. También el idioma de los estudios, Ripasudil mostraba sus primeros datos de efectividad en japonés, idioma el cual ninguno de los autores tiene manejo, además que, al realizar traducciones automáticas con programas externos, no era posible la comprensión metodológica, resultados, limitaciones, entre otros.

En la muestra de uno de los estudios (Inoue K, 2016) se utilizó no solo Latanoprost como comparación a Ripasudil, sino que también se utilizaron Travoprost y Tafluprost. Los resultados se consideraron de igual manera ya que Latanoprost representaba mayor porcentaje de la muestra.

El tiempo en tratamiento mostró discrepancias ya que diversas publicaciones hablaban de tiempos en tratamientos de 24 horas hasta el año, tiempos inferiores a los 14 días no fueron tomados como valores de referencia a utilizar en el análisis. Además, es posible que la mayoría de las reacciones adversas con este tipo de medicamentos, los inhibidores de rho-cinasa, aún no aparezcan si consideramos largos tiempos en tratamiento o acumulación de este en los tejidos, debido al poco tiempo en circulación que estos poseen, sobre todo en el caso de Netarsudil que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* a principio del año 2018, los cuales, si los contrastamos, por ejemplo, con el tiempo en circulación que lleva Timolol, no lo hace una comparación equivalente.

También, mencionar que la actividad neuroprotectora se respaldó con investigaciones de otras plataformas puesto que las publicaciones seleccionadas, según los criterios de inclusión y exclusión, ninguna hablaba de ello.

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

Con los resultados expuestos en la siguiente investigación, se evidenciaron las características fundamentales de los inhibidores de rho-cinasa, la principal radica en inhibir la fosforilación de la CLM provocando una relajación en la MT, es decir alterando el citoesqueleto en células de la MT lo que trae como consecuencia una disminución en la resistencia de salida por vía convencional del HA. Estas nuevas drogas utilizadas en monoterapia mostraron una reducción de la PIO que no logra superar al tratamiento farmacológico tradicional, siendo Ripasudil inferior tanto a Timolol como a Latanoprost y Netarsudil superior a Timolol, pero no a Latanoprost. Sin embargo, al utilizarlos como terapia combinada la reducción de PIO fue mayor en comparación a la monoterapia, lo que muestra la importancia de estos nuevos fármacos como terapia complementaria. Esto es posible debido a la complementación de los distintos mecanismos por los cuales se reduce la PIO, en el caso de Netarsudil-Latanoprost debido al aumento del drenaje del HA vía convencional, no convencional y disminución de la producción de HA.

Los efectos secundarios en el uso de inhibidores de rho-cinasa fueron mayores en comparación con Timolol y Latanoprost, siendo la más común la Hiperemia Conjuntival, que si bien, en ningún caso fue catalogada como grave, si llegó a representar hasta un 96% de frecuencia. Otra de las reacciones adversas más importantes fue la Conjuntivitis Alérgica, la cual puede producir gran malestar en los pacientes e incluso el discontinuar el uso de los medicamentos, en este caso, Ripasudil presentó mayor frecuencia en efectos adversos como hiperemia conjuntival, conjuntivitis alérgica y blefaritis. La alta incidencia de reacciones adversas locales es preocupante debido a que produciría una adhesión menor al tratamiento, teniendo como consecuencia todo lo contrario al propósito del desarrollo de estos fármacos. Solo en un estudio se mencionaron efectos adversos sistémicos en el uso de inhibidores de rho-cinasa, el fármaco en cuestión fue Netarsudil, pero estas eventualidades no fueron detalladas. En este aspecto los inhibidores de rho-cinasa, comparado con afecciones sistémicas conocidas del Timolol y Latanoprost, pueden llegar a ser incluso más seguros, ya que hay evidencia de las contraindicaciones de Timolol en usuarios con enfermedades cardiacas y/o pulmonares. Los inhibidores de rho-cinasas no producen pigmentación cutánea ni de iris como Latanoprost.

Se concluye de manera final que el fármaco que mostró mayor eficacia en la reducción de la PIO, es Latanoprost, sin embargo, la combinación de éste con Netarsudil muestra una reducción significativamente mayor, por lo que abre puertas para nuevas investigaciones con inhibidores de rho-cinasas ya sea como combinación de dosis fija o terapia complementaria, además de profundizar en sus propiedades neuroprotectoras y antifibróticas, expuestas como un nuevo paradigma en el tratamiento del glaucoma.

CAPÍTULO 9. REFERENCIAS

1. Kanski J. Oftalmología Clínica. 7ma ed. Madrid: Elsevier España; 2012.
2. Hernandez J, Capote A, Mendez T, Miqueli M, Alvarez J, Ferrer M. Glaucoma, Temas Quirurgicos. Primera ed. La Habana: Ecimed; 2013. p 3-128.
3. Kazemi A, McLaren J. The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans. J Ocul Pharmacol Ther [Internet] Junio 2018 [citado 4 Oct 2018]; 34(5): p. 380-386.
4. Moore KL. Moore. Anatomía con orientación clínica. 7ma ed. Barcelona: Ovid Technologies; 2013.
5. Wallace L. Glaucoma, los requisitos en oftalmología. 5ta ed. España: Elsevier España; 2000.
6. Wallace L. Glaucoma, los requisitos en oftalmología. Quinta ed. España: Elsevier España; 2000.
7. Goñi G. Diagnostico a tiempo del glaucoma, evaluación del Nervio Optico Barcelona: Thea Innovación.
8. Arzabe C, Hampton R. Manual de glaucoma, clinica y tratamiento. 1ra ed. Bolivia: MedRounds Publications; 2001.
9. Basilio R, Ried J. Fondo de Ojo normal. [Internet]. [citado en 15 Nov 2018] Disponible en: http://www.oftalandes.cl/assets/uploads/2017/07/fondo_de_ojo_normal_-_dr-_jose_miguel_ried.pdf.
10. F B. Epidemiología del Glaucoma. Archivos Sociedad Chilena de Oftalmología. 1997.
11. Valle J(dir) . Incidencia de glaucoma en el centro nacional de oftalmología en el periodo de enero a junio del 2015. [Tesis Doctoral en internet]. Nicaragua:

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2015 [27 Sept 2018] Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/2999/>

12. Ferreras A, Pablo L(dir). Relación estructura-función en el glaucoma: estudio topográfico de correlación entre los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina y la perimetría automatizada convencional. [Tesis doctoral en internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2009. [29 Sept 2018] Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/30672?ln=es>
13. Azcona M, Rios M, Jimenez S. Glaucoma: Aspectos relevantes para la detección oportuna. Unsis.Edu.mx. 2015 [citado en 30 Sept 2018]; 2: 23-35. Disponible en: http://www.unsis.edu.mx/revista/doc/vol2num4/A3_Glaucoma.pdf
14. Casiraghi J, Sampaolesi J. Glaucoma. En: Argento C, Editor. Oftalmología General: Introducción al especialista. Buenos Aires: Corpus; 2018. p 230-264
15. Pinós J. Tonometría: Nuevas tecnologías para nuevas situaciones. 1ra ed. España: Doménec Pujades.
16. Carrión T(dir). Curva diaria de presión intraocular en pacientes atendidos en el centro oftalmológico y en el hospital Manuel Ignacio Montero en el periodo de enero-junio del 2014. [Tesis doctoral en internet]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2014. [citado 11 Oct 2018]. Disponible en: <http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/10706/1/TESIS%20MICHAEL%20CARRION%20JARAMILLO.pdf>
17. Glaucoma Research Foundation. Glaucoma Reserach Foundation Web site. [Internet]. [citado 11 Oct 2018]. Disponible: https://www.glaucoma.org/GRF_Understanding_Glaucoma_ES.pdf?fbclid=IwAR12oMp7Yewq41-wiyFIBL4p_WzOFyhfgp5lWjDy8uDR3afkmQEyvGLbBC0
18. Rodriguez C, Obrador G. Fichero Farmacológico. 1ra ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2013.
19. Zarate E. Caracterización Epidemiológica del Glaucoma en la población del servicio de oftalmología del hospital nacional arzobispo Loayza: Enero/Diciembre 2012. Acta Med Peruana. 2012 [citado en 30 Oct 2018]; 30 (4). Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172013000400004

20. Jimenez J, Paczka J, Ayala M, Garcia A, Beltrán M, Gil F. Lineamiento y Recomendaciones para el manejo del glaucoma. 2da ed. Mexico: Pfizer: Intersistemas; 2005.
21. Ojeda E. Espesor corneal central en el glaucoma crónico simple. Revista Cubana de Medicina Militar. 2012 Mayo-Junio; 41(2) [citado en 20 Nov 2018] Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000200006
22. Beltran R, Triana I. Miopia: Factor de riesgo del glauoma de ángulo abierto. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2007 Abril. [citado en 20 Nov 2018] Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/605>
23. Wan L, Aozi F. Analisis socioeconómico del glaucoma primario de ángulo abierto y factores de riesgo aterosclerótico. Revista Cubana de Oftalmología. 2017 Octubre; 30(4). [citado en 25 Nov 2018] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21762017000400008
24. Campos J, Perucho S, Sales M, Arnalich F. Manual AMIR Oftalmología. 11va ed. Madrid: AMIR; 2008. p 23-25
25. Red Salud UC. Red Salud UC Web Site. [Internet]; 2017 [citado 6 Dic] Disponible en: <http://redsalud.uc.cl/ucchristus/oftalmologia/tecnologia-medica/paquimetria-ultrasonica.act> .
26. Lopez J, Zafrilla P, Lajara J(dir). Comparación en terminos de no inferioridad de la eficacia de Latanoprost sin conservante versus Xalatan en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. [Tesis doctoral en internet]. Murcia: Universidad Católica de Murcia; 2014. [citado 11 Oct 2018] Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/1035/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
27. Pintor J(dir). Estudio del mercado de futuros medicamentos y biomarcados oculares basados en analisis de datos de prioridad intelectual y de ensayor clínicos. [Tesis

- doctorar en internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018. [citado en 15 Nov 2018] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=134855>
28. Blanco Y, Mendez T, Casanueva H, Lopez D, Santiesteban I, Arronte M. Actualización en el tratamiento médico del glaucoma pediátrico. *Revofthalmología*. [Internet]. 2013 [citado 3 Oct 2018]; 26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762013000400008
29. Hall J. Guyton y Hall, Tratado de Fisiología Médica. Decimo Tercera ed. Madrid: Elsevier; 2016.
30. Fisher J, Ganellin C. *Analogue-based Drug Discovery*. Primera ed.: Wiley-VCH; 2016.
31. Vademecum. Vademecum Web site. [Internet] 2013 [citado en 10 Dic 2018]. Disponible: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t032.htm>
32. Casas M. Fármacos en oftalmología. [Internet] [citado 11 Dic 2018]. Disponible en: http://www.oftalandes.cl/assets/uploads/2017/07/farmacos_en_ofthalmologia_-_dr_casas_del_valle.pdf
33. Vademecum. Vademecum Web site. [Internet]; 2011 [citado 11 Dic 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/1007.htm> .
34. Collado D. *Diseño y Síntesis de compuestos orgánicos bioactivos* Malaga; 2014.
35. Tanna A, Johnson M. Rho-Kinase Inhibitors as a Novel Treatment for glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology* [Internet]. 2018 Noviembre; [citado 3 Nov 2018]; 125(11): p. 1741-1756. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30007591>.
36. Vasantha P, Paattabiraman P. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: Bench to bedside research. *Experimental Eye Research*. 2016 Mayo; [citado 27 Oct 2018]; 158: p. 23-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593914>

37. Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors; A novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2013 Noviembre; [citado 3 Dic 2018] 37: p. 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770081>
38. Abbhi V, Saini L, Mishra S, Sethi G, Kummar A, Piplani P. Design and synthesis of benzimidazole-bases Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorg Med.* [Internet] 2017 Noviembre; [citado 2 Dic 2018]; 25(21): p. 6071-6085. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29033348>
39. Tanihara J, Yamamoto T, Kuwayama Y. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitors, Ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2015 Junio; [citado 26 Sept 2018]; 93(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25487877>
40. Bacharach J, Dubiner H, Levy B. Double-masked, Randomized, Dose-responed Study of AR-13324 versus Latanoprost in Patients with Elevated Intraocular Pressure. *Ophthalmology* [Internet]. 2015 Febrero; [citado 4 Oct 2018]; 122(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270273>
41. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T. Additive Intraocular Pressure-lowering effects of the Rho kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined with Timolol or Latanoprost A report of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2015 Julio; [citado 31 Oct 2018]; 133(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880207>
42. Serle J, Katz L, McLaurin E. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients with elevated Intraocular Pressure, Rho Kinase Elevated IOP treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *AM J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Febrero; [citado 26 Nov 2018]; 186: p. 116-127. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199013>
43. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T. Phase 2 Randomized Clinical Study Of a Rho Kinase Inhibitor (k-115) in primary open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *AM J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Octubre; [11 Oct 2018] 156(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23831221>

44. Inoue K, Ishida K, Tonita G. Effectiveness and Safety of Switching from prostaglandin analog monotherapy to prostaglandin/timolol fixed combination therapy or adding Ripasudil. *Jpn J Ophthalmol*. [Internet] 2018 Julio; [citado 16 Oct 2018]: 62(4): p. 508-516. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29797109>
45. Komizo T, Ono T, Yagi A. Additive intraocular pressure-lowering effects of the rho-kinase inhibitors Ripasudil in Japanese patients with various subtypes of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. [Internet] 2018 Octubre. [citado 17 Oct 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30368633>
46. R, Levy B, Ramirez N. Fixed-dose Combination of Ar-13324 and Latanoprost: A double masked, 28 days, Randomised, controlled, study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. [Internet] 2016 Marzo; [citado 30 Nov 2018]; 100(3) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209587>
47. Inazaki H, Kobayashi S, Anzai Y, Satoh H, Sato S, Inoue M, et al. One-year efficacy of adjunctive use of Ripasudil, a rho-kinase inhibitor, in patients with glaucoma inadequately controlled with maximum medical therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. [internet] octubre 2017 [citado en 16 Dic 2018];255 (10):2009-2015. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28711991>
48. Honjo M, Tanihara H. Impact of the clinical use of ROCK inhibitor on the pathogenesis and treatment of glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Marzo [citado 30 Nov 2018]; 62(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29445943>
49. Vinuesa-Silva J, Vinuesa-Silva I, Desarrollo de la hiperemia conjuntival tras el empleo de la combinación fija de Latanoprost/Timolol: Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos publicados. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet] abril 2009 [citado en 17 Dic 2018]; 84 (4). Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000400006.

50. Aeriepharma. Aeriepharma Web site. [Internet]; 2018 [citado 30 Nov 2018]. Disponible en: <http://aeriepharma.com/rd/pipeline/netarsudil-latanoprost-fixed-dose-combination/> .
51. Lopez A, Traipe L(dir) . Determinación del rango fisiológico de la PIO matinal en pacientes sanos de 40 años y mas. [Tesis Doctoral en Internet]. Santiago: Universidad de Chile; 2000 [citado 12 Dic 2018]. Disponible en: http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/110564/arcos_c.pdf?sequence=4
52. Medical Security Card Company. Script Save Well Rx Web site. [Internet]; 2018 [citado 12 Dic 2018]. Disponible en: <https://www.wellrx.com/prescriptions/rhopressa>.
53. Family Farmacy Global. Family Farmacy Global Web site. [Internet]; 2018 [citado 12 Dic 2018]. Disponible en: https://www.mimaki-family-japan.com/item/detail?item_prefix=TF&item_code=003286&item_branch=001.

CAPÍTULO 10. ANEXOS

ANEXO 1: TABLA RESUMEN DE ARTICULOS SELECCIONADOS

Nombre del Estudio	Año	Revista	País	Ranking	Autores	Pacientes	N
Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure	2014	OPHTHALMOLOGY	EUA	7.4	Jason Bacharach et al.	GPAA e HTO	211
Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension.	2016	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	EUA	3.3	Richard Lewis et al.	GPAA e HTO	298
Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular	2017	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	EUA	4.7	Janet B. Serle et al.	GPAA e HTO > 25 mmHg	251
Phase 2 Randomized Clinical Study of a Rho Kinase Inhibitor, K-115, in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension	2013	ACTA OPHTHALMOLOGICA	Japón	3.4	Toshihiro Inoue & Hidenobu Tanihara	GPAA e HTO	49
Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension a randomized, open-label, crossover study.	2015	ACTA OPHTHALMOLOGICA	Japón	3.3	Toshihiro Inoue & Hidenobu Tanihara	GPAA e HTO > 21 mmHg	43
Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost A Report of 2 Randomized Clinical Trials	2015	JAMA OPHTHALMOLOGY	Japón	6.6	Hidenobu Tanihara, Toshihiro Inouse, et al.	GPAA e HTO > 18 mmHg	28
One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension	2015	ACTA OPHTHALMOLOGICA	Japón	3.3	Toshihiro Inoue & Hidenobu Tanihara	GPAA e HTO	354
Additive intraocular pressure lowering effects of the Rho kinase inhibitor ripasudil in Japanese patients with various subtypes of glaucoma	2017	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	Japón	1.7	Takashi Komizo et al.	GPAA (Utilizaban otro Antiglaucomatoso)	38
Efectiveness and safety of switching from prostaglandin analog monotherapy to prostaglandin/timolol fixed combination therapy or adding ripasudil	2017	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	Japón	1.7	Kenji Inoue et al.	GPAA (Utilizaban PGA)	51