

NUEVAS TERAPIAS EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR Y SU REPERCUSIÓN EN EL GLAUCOMA

GRADO EN FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2021-2022

Alumna: Tamara Donate Donate

Tutoras: María Isabel Soriano Torres y María Esther Sánchez Sánchez

ÍNDICE:

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1 <i>INTRODUCCIÓN</i>	5
2 <i>OBJETIVOS</i>	6
3 <i>METODOLOGÍA</i>	6
4 <i>TERAPIAS PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR</i>	8
4.1 <i>Monoterapia</i>	8
4.1.1 <i>Fármacos de primera línea</i>	8
4.1.2 <i>Fármacos de segunda línea</i>	8
4.2 <i>Terapia combinada</i>	9
4.3 <i>Toxicidad del tratamiento</i>	10
4.4 <i>Adherencia al tratamiento</i>	11
5 <i>NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA</i>	12
5.1 <i>Terapia basada en la nanotecnología</i>	12
5.2 <i>Terapia génica</i>	14
5.3 <i>Terapia celular</i>	16
5.4 <i>Terapia con inhibidores de la Rho-quinasa</i>	17
6 <i>CONCLUSIONES</i>	19
7 <i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	20

RESUMEN

El glaucoma tiene una alta incidencia en la población a nivel mundial, se caracteriza por una alta presión ocular debido a un fallo del drenaje del humor acuoso que daña las fibras del nervio óptico. Es una de las principales discapacidades visuales en el mundo. El tratamiento farmacológico consiste en la administración de agentes hipotensores por vía tópica oftálmica. Sin embargo, esta terapia tiene ciertas limitaciones como, por ejemplo, los efectos indeseables provocado por el propio conservante utilizado. Ante estos problemas, se están desarrollando nuevas terapias tecnológicas con el objetivo de que la sustancia activa alcance su lugar de acción a concentraciones adecuadas y por un mayor rango de tiempo. Estas nuevas estrategias, mejorarían la biodisponibilidad y la liberación progresiva del fármaco, lo que se traduciría en una mayor adherencia por parte del paciente y una mayor eficacia. En este estudio de revisión bibliográfica se expondrán diferentes terapias farmacológicas para el control de la presión intraocular en la enfermedad del glaucoma.

ABSTRACT

Glaucoma has a high incidence in the population worldwide, it is characterized by high ocular pressure due to a failure of aqueous humor drainage that damages the optic nerve fibers. It is one of the main visual disabilities in the world. Pharmacological treatment consists of topical ophthalmic administration of hypotensive agents. However, this therapy has certain limitations such as, for example, the undesirable effects caused by the preservative itself. In view of these problems, new technological therapies are being developed with the aim of ensuring that the active substance reaches its site of action at adequate concentrations and for a longer period of time. These new strategies would improve the bioavailability and progressive release of the drug, which would translate into greater adherence by the patient and greater efficacy. In this literature review study, different pharmacological therapies for intraocular pressure control in glaucoma disease will be presented.

1 INTRODUCCIÓN

La presión en el interior del ojo, presión intraocular (PIO), oscila entre 10-20 mm Hg. Este valor depende del equilibrio entre la producción del humor acuoso y su drenaje desde la cámara anterior a través de la malla trabecular (1,2).

La PIO aumenta cuando existe acumulación del humor acuoso, bien por aumento de la producción o por disminución del drenaje (1,2).

Cuando la PIO es superior a los valores fisiológicos, en la mayoría de los casos da lugar al glaucoma, neuropatía óptica crónica y progresiva de etiología multifactorial, caracterizada por atrofia del nervio óptico, que provoca pérdida progresiva del campo visual, pudiendo llegar a la pérdida total de la visión (1,2).

El glaucoma constituye una de las causas más importantes de ceguera irreversible en el mundo, afectando al 2% de la población. Es la principal causa de ceguera en personas mayores de 60 años (2).

Se distinguen varios tipos de glaucoma, siendo los dos más importantes, el glaucoma de ángulo abierto (GAA), más prevalente en Europa y EEUU y el glaucoma de ángulo cerrado (GAC), forma predominante en Asia. El GAA es la forma clínica más frecuente en nuestro medio, constituyendo entre un 70-90% de los casos. Es provocado por la obstrucción lenta de los canales de drenaje, lo que produce un aumento de la PIO (3).

El factor de riesgo más importante del glaucoma es la PIO elevada, habiéndose demostrado que, si se reduce esta, se retrasa su comienzo. Otros factores que intervienen son la edad avanzada, antecedentes familiares, problemas oculares como la miopía, comorbilidades y ciertos medicamentos que aumentan la PIO, entre los que se encuentran los corticoesteroides, antidepresivos, topiramato y agentes antitumorales (Fig.1) (4).

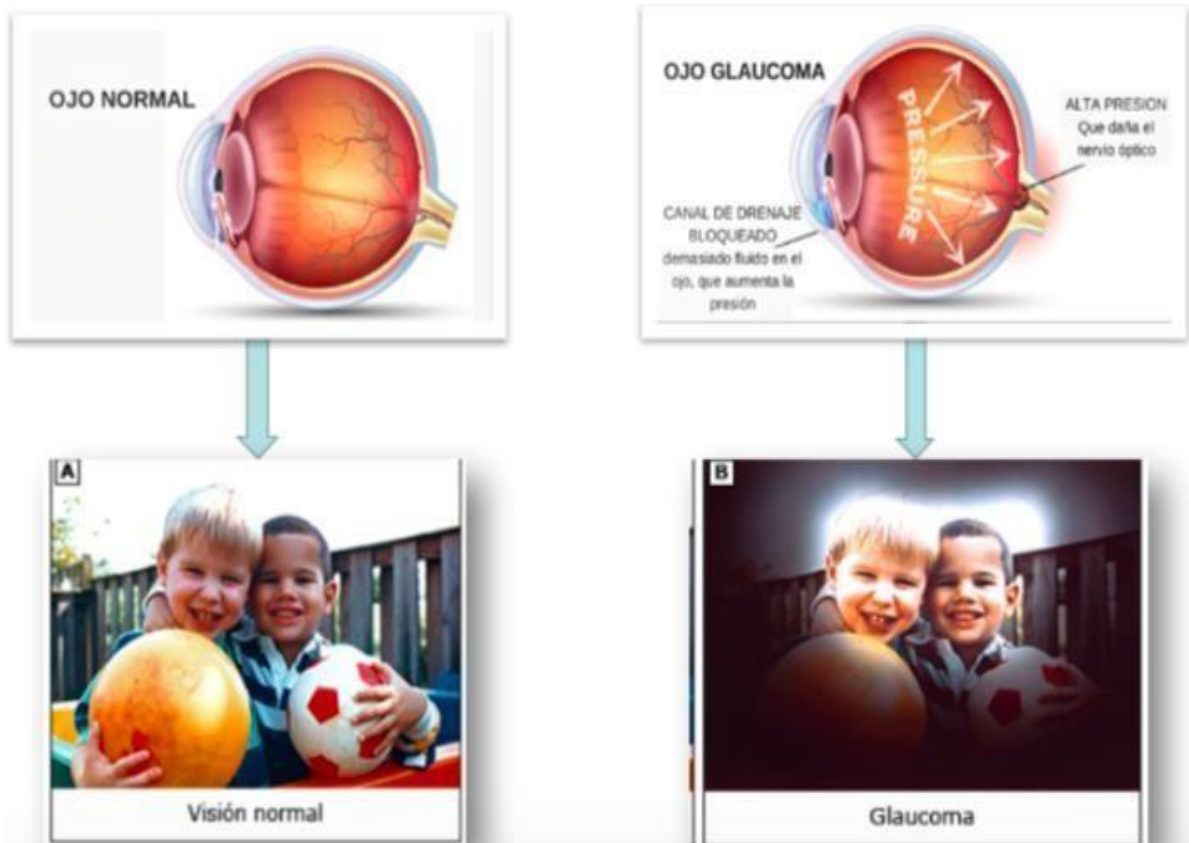


Figura 1. Visión del campo visual con glaucoma y ojo normal. Tomado de (4).

2 OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la farmacoterapia para el control de la presión intraocular como medida para retrasar la aparición y el avance del glaucoma, centrándonos en las nuevas terapias y su repercusión en el glaucoma.

3 METODOLOGÍA

La metodología utilizada para realizar el trabajo se ha basado en una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos. La base de datos más utilizada principalmente ha sido PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), aunque también he consultado Sciencedirect (<https://www.sciencedirect.com/>) y Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/documentos>) . La búsqueda de información se llevó a cabo entre los meses de febrero y mayo de 2022.

Se han aceptado artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos años, todas relacionadas con el tema de estudio.

En primer lugar, introduciendo las palabras claves: “*intraocular pressure and glaucoma and treatment*” se ha encontrado un total de 22.177 artículos en la plataforma del PubMed. En bases de datos como Science Direct un total de 25.765 y Dialnet tan solo 129 documentos.

En segundo lugar, para la plataforma de PubMed, aplicando filtros para la estrategia de búsqueda, el periodo se limitó a los últimos 10 años, resultando 8.653 artículos. Luego, filtrando por el idioma inglés, se obtuvieron 7.234 resultados. Seguidamente, a las palabras claves introducidas se le resto las palabras cirugía y láser, resultando 3.234 artículos. Sigo filtrando según el tipo de artículo, ensayos clínicos, metanálisis, ensayo controlado aleatorio, revistas y revistas sistemáticas quedando así 910 resultados. En esos 910 resultados, según los títulos se descartaron los que no fueran acorde con el tema, como por ejemplo trabajos veterinarios, mecanismos de acción, plantas medicinales, etc..., enfocándome en los tratamientos farmacológicos. Finalmente, con lo anterior acabé con 90 artículos y tras la lectura del *abstract* se descartaron 78. El resultado final fue de 12 artículos seleccionados.

Luego, en la siguiente base de datos Dialnet, de esos 129 documentos encontrados, el periodo se limitó al tipo de documentos basado en tesis donde el resultado fue de 9 documentos. De esos 9 documentos, tras la lectura del *abstract* se descartaron 8. El resultado final fue de 1 artículo seleccionado.

Y en Science Direct aplicando filtros, el periodo se limitó al año 2022, se obtuvieron 991 resultados. Luego filtrando por artículos de investigación, se encontraron 483 resultados y filtrando por el área farmacología, toxicología y ciencias farmacéuticas un total de 30 artículos encontrados. De esos 30 artículos, tras la lectura del *abstract* se descartaron 27. El resultado final fue de 3 artículos seleccionados.

Además de los artículos mencionados, se incluyeron capítulos de libros y diversos recursos digitales como la base de datos del Centro de Información Online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (5) para comprobar los medicamentos comercializados en nuestro país y consultar su ficha técnica.

Por último, se incluyeron documentos obtenidos de forma indirecta a partir de las referencias en los artículos citados en la revisión.

4 TERAPIAS PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

El único tratamiento disponible actualmente para el GAA (tipo de glaucoma más frecuente), es el que consigue a partir de la disminución de la PIO, con la finalidad de retrasar el avance de la enfermedad. Las opciones disponibles para su reducción abarcan la cirugía o el tratamiento con láser (normalmente indicadas en pacientes que no toleran o no responden adecuadamente al tratamiento con fármacos) y el tratamiento farmacológico a partir de monoterapia o terapia combinada (4,6).

El objetivo del tratamiento es conservar la visión y el campo visual tal y como se encontraban en el momento del diagnóstico, ya que la regeneración de las fibras dañadas del nervio óptico es imposible (3).

4.1 Monoterapia

El tratamiento debe adaptarse a cada paciente y su base es el uso tópico de gotas oftálmicas de fármacos (3).

4.1.1 Fármacos de primera línea

- Análogos de prostaglandinas: Su mecanismo de acción consisten en aumentar el drenaje trabecular o uveoescleral, ayudando a reducir la presión ocular. Entre ellos destacan el Bimatoprost, Latanoprost, Tavoprost y Tafluprost (4,6).
- Betabloqueantes: Actúan disminuyendo la formación de humor acuoso. Constituyen una alternativa a los análogos de prostaglandinas en casos de intolerancia o contraindicación a estos. Entre ellos destacan el Betaxolol, Timolol, Levobunolol y Carteolol. Debido a sus efectos sistémicos, están contraindicados en pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar, en los que puede aparecer bradicardia y bloqueo cardíaco (4,6).

4.1.2 Fármacos de segunda línea

Consiguen una menor disminución del PIO además de llevar consigo mayores efectos adversos. Suelen utilizarse en combinación con los de primera línea (4,6).

- Inhibidores de anhidrasa carbónica: Reducen la velocidad de formación de humor acuoso y en consecuencia disminuye la presión intraocular. Entre ellos destacan la Brinzolamida, Acetazolamida y Dorzolamida (4).

- Simpaticomiméticos: Disminuye la secreción de humor acuoso, debido a que se ralentiza la formación de iones bicarbonato lo que conlleva una reducción del transporte de fluido, por lo que el resultado es la disminución de la PIO (4). Entre ellos destacan, Brimonidina y Apraclonidina, indicado en monoterapia en pacientes en los que el tratamiento con betabloqueantes tópicos esté contraindicado, pero este último principio activo se ha asociado a reacciones alérgicas, por lo que solo se utiliza para prevenir la elevación de la PIO tras procedimientos con láser (4,6).
- Parasimpaticomiméticos: Actúan aumentando el drenaje trabecular del humor acuoso (6). Entre ellos, destacan la Acetilcolina y Pilocarpina. La acetilcolina se administra por vía oral y de uso hospitalario. La Pilocarpina se utiliza poco porque requiere varias administraciones diarias (4).

4.2 Terapia combinada

La terapia combinada se dispone cuando la monoterapia no estabiliza la progresión de la enfermedad, lo cual se añade un segundo fármaco (Fig.2) (4).

Se asocia el Timolol con análogos de prostaglandinas como el Latanoprost, ambas de primera línea con inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la Brinzolamida o los simpaticomiméticos, como Brimonidina (4).

Este tratamiento es la base para llevar a cabo un buen control de la enfermedad y mantener la calidad de vida (6).

No obstante, no hay motivos para pensar que la terapia de combinación fija tiene más efectos colaterales que dos agentes administrados por separados (4).

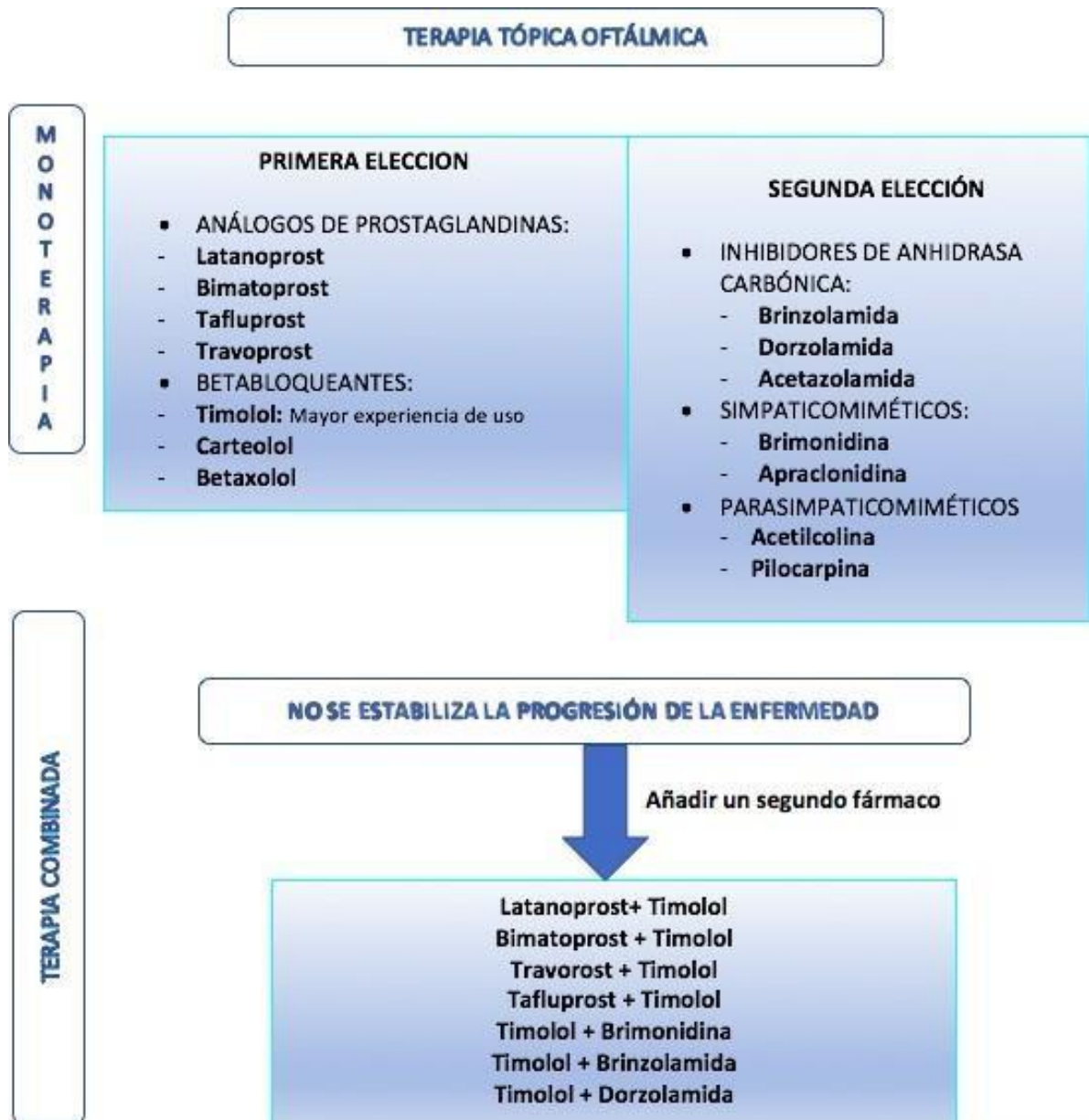


Figura 2. Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Modificado de (4).

4.3 Toxicidad del tratamiento

Debido a que la principal vía de administración utilizada es tópica oftálmica, estos tratamientos en ocasiones presentan efectos adversos a nivel local. Cabe destacar que a nivel sistémico los efectos adversos son mínimos (4,6).

Estos efectos se manifiestan como sequedad ocular, hiperemia e irritación conjuntival, efectos que se han asociado al conservante más habitual presente en los colirios, el cloruro de benzalconio (BAC) (4).

En un ensayo aleatorizado realizado en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular con tratamiento previo, se estudió el efecto de las exposiciones al BAC en la córnea humana. Los resultados mostraron un mayor aumento de la densidad celular del epitelio de la capa basal en los pacientes expuestos, siendo el único parámetro que se vio afectado significativamente, y no se observaron más diferencias en los restos de los parámetros medidos como la reflectividad del estroma. La edad, el sexo, la PIO, el principio activo o la concentración de BAC no afectaron a la dirección o a la magnitud de las alteraciones de la superficie ocular encontradas. Se concluyó, que la terapia antiglaucoma induce cambios en el epitelio corneal, debido a este conservante (7).

4.4 Adherencia al tratamiento

Para alcanzar el objetivo terapéutico es necesario que el paciente colabore siguiendo correctamente el tratamiento prescrito, es decir, que tenga una adherencia máxima. En este sentido, un aspecto muy importante es conocer como debe administrarse correctamente el colirio, e incluso, de ser necesario, se debe proponer una rutina diaria que ayude al paciente. Para una correcta administración de gotas oftálmica se recomienda (Fig.3) (4):

Primer paso. Lavarse bien las manos.

Segundo paso. Agitar los colirios antes de ser administrados.

Tercer paso. Luego de destapar el frasco, tómelo con su mano hábil.

Cuarto paso. Con el dedo índice de su otra mano baje el párpado inferior para formar un espacio donde colocar la gota.

Quinto paso. Posicione el frasco sobre el ojo (sin tocarlo) a la altura del espacio recién formado y apriete el frasco hasta que caiga una gota.

Sexto paso. Cierre el ojo y presione unos segundos sobre el lagrimal a modo de masaje. El colirio se extiende mejor. Necesita cinco minutos para absorberse y eliminarse el sobrante.



Figura 3. Correcta administración de colirios. Modificado de (4).

5 NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

El uso de gotas oftálmicas es el tratamiento más común a día de hoy, pero se están considerando otro tipo de métodos que puedan aumentar la efectividad a la hora de tratar el glaucoma y poder así, mejorar la calidad de vida del paciente (8).

Destacan las aplicaciones terapéuticas basadas en la nanotecnología, la terapia génica, la terapia celular y la terapia con inhibidores de la Rho-quinasa.

5.1 Terapia basada en la nanotecnología

La nanotecnología ha experimentado un auge en las últimas décadas, siendo uno de los campos en expansión y con gran potencial aplicado a la medicina, sobre todo en la administración de fármacos (9).

En la rama que nos ocupa de la nanomedicina, se están diseñando novedosos nanosistemas oculares de diferentes formas y con características específicas (Fig 4) (10). Estos sistemas de liberación permiten la administración por varias vías: mediante inyección intravítrea o periocular, vía sistémica o vía tópica permitiendo el acceso del fármaco a la zona dañada para recuperar los nervios ópticos afectados, por lo que se considerarían una estrategia de tratamiento eficaz para el glaucoma (11).

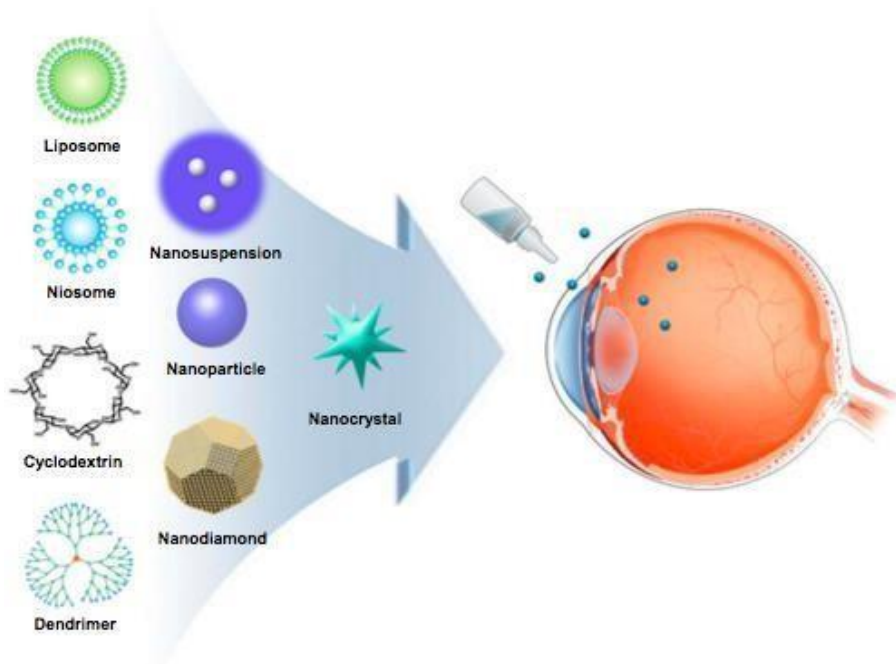


Figura 4. Administración tópica de varios tipos de nanomateriales para reducir la PIO. Tomado de (10).

El sistema de liberación a partir de dendrímeros está siendo estudiado actualmente, para el tratamiento del glaucoma mediante la liberación de un análogo del Timolol, denominado DenTimolol. Los dendrímeros son nanopartículas poliméricas con una ramificación muy flexible, lo que da lugar a una gran superficie, por lo que pueden proporcionar suficiente espacio para los fármacos dentro de la ramificación que posee. En este estudio se reveló que el DenTimolol, es capaz de producir una rápida reducción de la PIO y actuar durante un tiempo prolongado, representando una alta eficacia terapéutica en el tratamiento del glaucoma (12).

Además de los dendrímeros, se están estudiando otros sistemas basados en Hidrogeles o los basados en lentes de contacto, con propiedades físicas y químicas especializadas (Fig.5) (11). Estas formulaciones para vehicular el fármaco han mostrado una mejora significativa en varios aspectos, como la penetración en las barreras oculares, la biodisponibilidad, la liberación sostenida del fármaco, la orientación tisular y la reducción de la PIO (11).

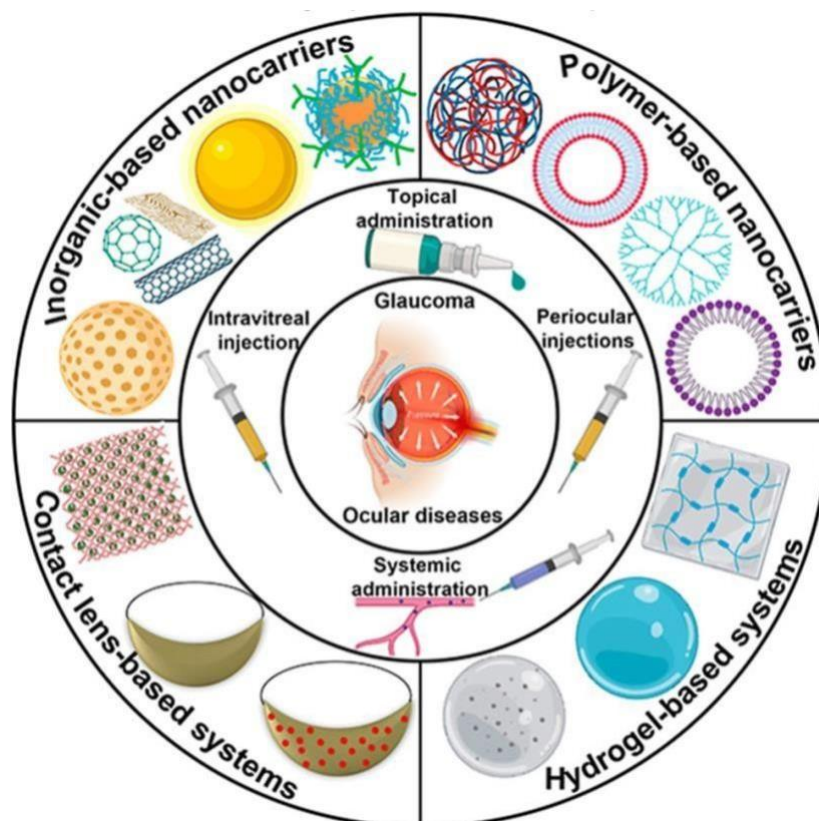


Figura 5. Tipos de nanosistemas para el glaucoma. Tomado de (11).

En el caso de lentes de contacto, estas son cargadas con nanopartículas conteniendo Acetazolamida para el tratamiento del glaucoma (13). Se consigue una alta capacidad de

carga del fármaco y una liberación controlada del mismo durante mucho tiempo (13). Las lentes de contacto de silicona desechable llevarían incrustada un sensor de tensión para el seguimiento continuo y no invasivo de los cambios en la PIO (14,15). En comparación con la dosis necesaria en los colirios utilizados actualmente, con las lentes de contacto sólo se necesitaría un 20% de esa dosis para producir un efecto terapéutico similar (10).

El uso de la nanotecnología en el tratamiento del glaucoma resolvería algunas de las limitaciones que presentan las terapias actuales, ya que permite un régimen de dosificación preciso, la liberación prolongada del fármaco, que permite ampliar el intervalo de dosificación, y mayor solubilidad (14). Además, se reducen los efectos secundarios, aunque aún se desconocen los posibles problemas de toxicidad relacionados con estos tratamientos. Aún se necesitan más estudios hasta que esta prometedora innovación terapéutica esté disponible en la práctica clínica diaria del oftalmólogo (8).

5.2 Terapia génica

La terapia génica consiste en introducir material genético, ADN o ARN, en células para modificar la expresión genética y lograr un efecto terapéutico (16), mediante inyección subretiniana o inyección intravítrea (Fig.6).

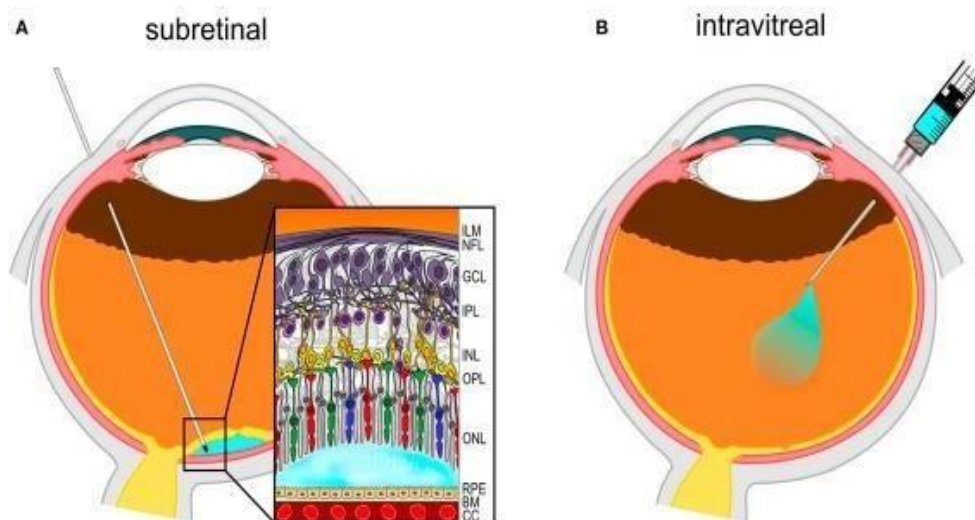


Figura 6. Diagrama de rutas de administración de terapia génica intraocular. (A) Inyección subretiniana (B) Inyección intravítrea, para administrar la solución del vector en la cavidad intravítrea. Tomado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376580/pdf/fnins-11-00174.pdf>

Se trata de una de las nuevas opciones que se están investigando para el tratamiento del glaucoma. Se basa en reemplazar los genes defectuosos responsables de la enfermedad por otros nuevos obtenidos a partir de virus debidamente procesados (17). Los virus utilizados como vectores son los virus adenoasociados (AAV, por sus siglas en inglés), que reciben este nombre porque a menudo se encuentran en células que han sido infectadas simultáneamente con adenovirus. Sin embargo, por sí mismo son inofensivos (18).

Los adenovirus asociados han resultado ser muy novedosos en el campo de la terapia génica. Especialmente porque se integran en el genoma y puede entrar en células en división (a diferencia de los adenovirus). Además, presenta otras ventajas que le hacen un buen candidato como vector en terapia génica: no causa enfermedades en humanos y no es inmunogénico. Actualmente, su principal limitación es que los vectores son difíciles de desarrollar en grandes cantidades, son difíciles de manipular y además, necesitan otros virus durante la coinfección. Además de en el ojo, se están usando en músculo y en cerebro (19, 20).

En un reciente estudio, se propone el método de edición de genes CRISPR-Cas9 para corregir una mutación en el gen de la miocilina (MYOC) asociado al desarrollo del glaucoma. Esta terapia reduciría la PIO al interrumpir selectivamente la producción del humor acuoso en el cuerpo ciliar después de una sola inyección intravítrea (17).

Otro gen asociado al glaucoma es el CYP1B. Se trata de la causa más grave de glaucoma congénito primario (GCP). Se manifiesta a edades muy tempranas, antes de los 3 años. Se han descrito casos familiares en los que coexisten GCP y GAA. Por estas razones se estimó que CYP1B1 podría ser un gen candidato en glaucoma adulto, y por tanto, a este tipo de terapia en estudio (21).

En contraposición a este tipo de terapia, cabe reseñar que el glaucoma rara vez es de origen monogénico, y muchos genes se han asociado con un mayor riesgo, de los cuales pueden poseer múltiples mutaciones patógenas. Se han identificado casi un centenar de mutaciones solo en la miocilina, lo que hace que estos enfoques específicos de edición de genes no sean del todo viables en muchas ocasiones (17).

5.3 Terapia celular

Un enfoque alternativo a la terapia génica dirigida a la malla trabecular es la terapia celular (22).

Se investigan dos estrategias de terapia celular para el tratamiento del glaucoma; una de ellas es el uso de células madre para reemplazar las células que se han perdido en el proceso de la enfermedad degenerativa, lo que se conoce como medicina regenerativa y la otra es el uso de las células modificadas genéticamente (16).

En el caso de las células madres, se diferencian distintos tipos: las CES (células embrionarias), las iPSCs (células madres pluripotentes inducidas) y las MSC (células madres mesenquimales) (23).

Las células similares a las de la malla trabecular se pueden obtener a partir de iPSC e inyectarse en la cámara anterior del ojo para regenerar las que se pierden con el glaucoma (16).

Sin embargo, las MSC son las más ampliamente estudiadas como nuevos agentes terapéuticos en la terapia celular del glaucoma para reparar el tejido de la retina y mejorar la agudeza visual a raíz de sus propiedades funcionales (Fig.7) (22). Destacando por su producción de neurotrofinas, una familia de proteínas que inducen la supervivencia, el crecimiento y el correcto funcionamiento de las células nerviosas. Con ello se pretende que promueva la supervivencia y regeneración de las células ganglionares de la retina (CGR) lesionadas en los ojos glaucomatosos. Además, mantienen la integridad de la malla trabecular, lo que permite aliviar la PIO con una menor pérdida de las células ganglionares de la retina. Por ello, atenúan la inflamación provocada por las células T, proporcionando protección al tejido retiniano lesionado (22).

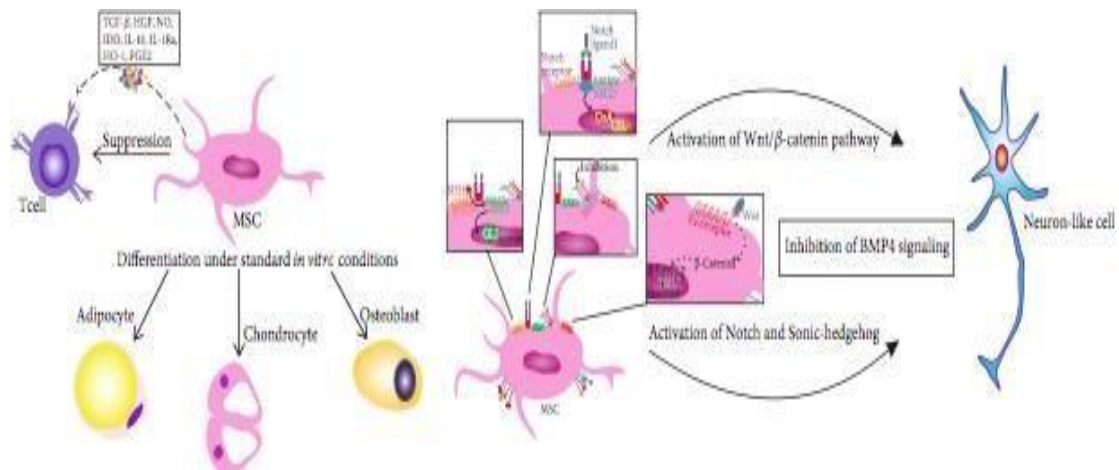


Figura 7. Esquema de las propiedades funcionales de las MSC. Tomado de (22).

5.4 Terapia con inhibidores de la Rho-quinasa

Las proteínas quinasas están implicadas en procesos que son esenciales para la vida, su sobreexpresión contribuye al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la Rho-quinasa (ROCK), una proteína quinasa asociada a Rho (familia de proteínas compuesta por una serie de proteínas G), juega un importante papel en varias funciones celulares por lo que está involucrada en múltiples mecanismos causantes de la degeneración de las células ganglionares. Por ello, en los últimos años ha aumentado el interés de desarrollar inhibidores de la Rho-quinasa como una opción terapéutica prometedora para el tratamiento del glaucoma (24, 25).

La proteína Rho en su estado inactivo, se encuentra unida a GDP (Guanosina difosfato) y en estado activo GTP (Guanosina trifosfato) (Fig.8) (27). En su estado activo, Rho puede unirse a sus proteínas efectoras (ROCK) para regular diversas funciones biológicas y estas a su vez interactúan con otras proteínas produciendo una cascada de señalización (26,27).

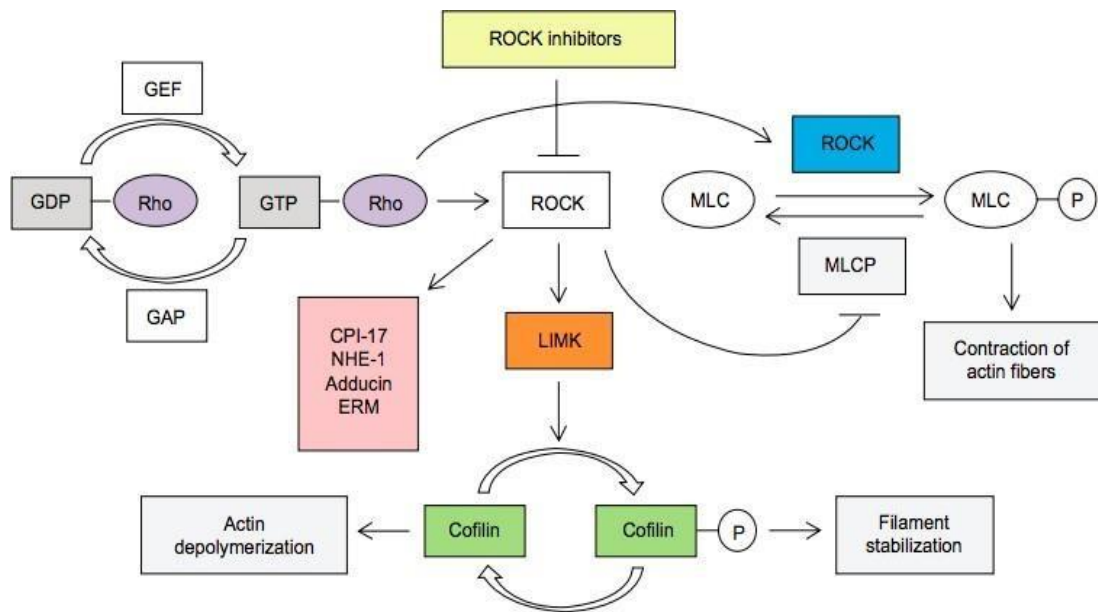


Figura 8. Mecanismo de acción de Rho-quinasa. Tomado de: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=19987>

En el campo ocular del glaucoma, se estudió el comportamiento de células humanas de la malla trabecular tratadas con Y- 27632, este inhibidor demostró que disminuía la PIO incrementando el drenaje del humor acuoso por la vía trabecular. Los hallazgos fueron en parte contradictorios con lo que tuvieron que intervenir otros autores, que ponen de manifiesto más propiedades de los inhibidores de la ROCK, como la supervivencia de las células ganglionares retinianas y la regeneración axonal (26,27).

Como nueva clase de agentes farmacológicos para frenar la progresión del glaucoma, los inhibidores de ROCK ofrecen ventajas relevantes en su tratamiento, incluyendo efectos significativos de reducción de la PIO, la mejora del flujo sanguíneo ocular, la promoción de la supervivencia de las células ganglionares de la retina y la regeneración de los axones (27).

En contraste a la gran variedad de fármacos para el glaucoma actuales, que, en general, reducen la PIO suprimiendo la producción de humor acuoso, los inhibidores de ROCK parecen facilitar un mayor flujo de salida del humor acuoso al mediar en la regulación de la actomiosina, lo que en última instancia reduce la PIO (27).

Durante la última década, un número considerable de candidatos a inhibidores de ROCK han fracasado en varias fases de la investigación, la mayoría de las veces por eficacia insuficiente o por efectos adversos imprevistos, como la hiperemia. No obstante, algunos de ellos han seguido siendo prometedores como futuras terapias para el glaucoma. Los ensayos clínicos en curso de estos compuestos son cruciales para el desarrollo de mejores terapias de reducción de la PIO y pueden iniciar el próximo gran avance en el tratamiento del glaucoma (27).

6 CONCLUSIONES

1. Actualmente el único tratamiento disponible para el glaucoma está basado en el uso de colirios en fármacos convencionales como los análogos de prostaglandinas o betabloqueantes para disminuir la PIO.
2. La principal limitación de estos tratamientos convencionales es la toxicidad a nivel local y la falta de adherencia.
3. Se están investigando nuevos tratamientos para el glaucoma basados en la nanotecnología, la terapia génica, la terapia celular y la terapia con inhibidores de la Rho-quinasa. Son terapias que pueden actuar previniendo el glaucoma disminuyendo la PIO, o bien actuando una vez que se ha desarrollado la enfermedad.
4. Aun queda mucho que avanzar en este campo. Los tratamientos innovadores y los nuevos enfoques terapéuticos están la mayoría en fase de investigación y la falta de recursos económicos puede ser un factor limitante para su desarrollo.

OPINIÓN PERSONAL:

Este trabajo bibliográfico me ha permitido acercarme a la enfermedad del glaucoma, ya que a través del mismo no solo me ha ayudado a conocer en profundidad sus características esenciales, sino además los diferentes enfoques terapéuticos, tanto aplicables actualmente como en fases de desarrollo con los cuales se intentan garantizar un tratamiento menos invasivo para el paciente y con efectividad muy alta.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Fiscella RG, Ts L, Edward DP, En: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. A Pathophysiologic Approach. En: McGraw-Hill E, editor. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. 2014.
- (2) Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. Med Clin North Am 2021;105(3):493–510. [Internet] [consultado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.004>
- (3) Carretero M. Tratamiento del glaucoma. Offarm 2002;21(9):172–4. [Internet] [consultado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-del-glaucoma-13038014>
- (4) User_María S. CADIME - Tratamiento farmacológico del glaucoma de ángulo abierto. Cadime.es. [Internet] [consultado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://cadime.es/bta/bta-2-0-publicados/877-tratamiento-farmacol%C3%B3gico-%20del-glaucoma-de-%C3%A1ngulo-abierto-actualizaci%C3%B3n.html>
- (5) Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS -CIMA. [consultado el 17 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/>
- (6) Grupo de trabajo de la Guía de practica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017 [Internet] [consultado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2021/05/gpc_568_glaucoma_aguas_compl.pdf
- (7) Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, Perucho Martínez S, Crespo Carballés MJ. Efectos corneales de hipotensores oculares que contienen cloruro de benzalconio: análisis in vivo con microscopia confocal. Arch Soc Esp Oftalmol 2013; 88(11):423–32. [Internet] [consultado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ofal.2013.04.013>
- (8) Occhiutto ML, Maranhão RC, Costa VP, Konstas AG. Nanotechnology for medical and surgical glaucoma therapy-A review. Adv Ther 2020;37(1):155–99

- [Internet] [consultado el 20 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01163-6>
- (9) Kim H-J, Zhang K, Moore L, Ho D. Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release. *ACS Nano* 2014;8(3):2998–3005. [Internet] [consultado el 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/nn5002968>
- (10) Kwon S, Kim SH, Khang D, Lee JY. Potential therapeutic usage of nanomedicine for glaucoma treatment. *Int J Nanomedicine* 2020;15:5745–65 [Internet] [consultado el 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418176/pdf/ijn-15-5745.pdf>
- (11) Patel KD, Barrios Silva L, Park Y, Shakouri T, Keskin-Erdogan Z, Sawadkar P, et al. Recent advances in drug delivery systems for glaucoma treatment. *Mater Today Nano* 2022;18(100178):100178 [Internet] [consultado el 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588842022000062>
- (12) Montero Vílchez C. Uso de nanopartículas para la liberación de fármacos en el segmento anterior ocular: basado en nanopartículas lipídicas, dendrímeros y sistemas compuestos. 2019.
- (13) Gómez-Garzón M, Martínez-Ceballos MA, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A. Nanotechnology applications in ophthalmology: An update. *Rev Mex Oftalmol (Engl Ed)* 2020;94(5) [Internet] [consultado el 10 de abril de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/rmoe.m20000127>
- (14) Juliana FR, Kesse S, Boakye-Yiadom KO, Veroniaina H, Wang H, Sun M. Promising approach in the treatment of glaucoma using nanotechnology and nanomedicine-based systems. *Molecules* 2019;24(20):3805 [Internet] [consultado el 10 de abril de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24203805>
- (15) Montes X. Nanotecnología en el tratamiento del glaucoma. 2018 [consultado el 10 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.academia.edu/37808882/Nanotecnolog%C3%ADa_en_el_tratamiento_de_glaucoma
- (16) Komáromy AM, Koehl KL, Park SA. Looking into the future: Gene and cell therapies for glaucoma. *Vet Ophthalmol* 2021; 24 Suppl 1(S1):16–33. [Internet]

- [consultado el 5 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33411993/>
- (17) Wu J, Bell OH, Copland DA, Young A, Pooley JR, Maswood R, et al. Gene therapy for glaucoma by ciliary body aquaporin 1 disruption using CRISPR-Cas9. *Mol Ther* 2020;28(3):820–9. [Internet] [consultado el 5 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7054720&blobtype=pdf>
- (18) Xu CL, Park KS, Tsang SH. CRISPR/Cas9 genome surgery for retinal diseases. *Drug Discov Today Technol* 2018; 28:23–32. [Internet] [consultado el 5 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205877/>
- (19) Chandra A, Smith J, Wang BZ, Kurniawan E, Kam J, Sandhu SS, et al. Post-vitreotomy endophthalmitis in Victoria, Australia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(1):104. [Internet] [consultado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161916/>
- (20) Virus adenoasociado [Internet]. Wiko.wiki. [consultado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: https://wiko.wiki/es/Virus_adenoasociado
- (21) López Garrido, M. Pilar. Variaciones de la secuencia del gen *cyp1b1* en glaucoma primario de ángulo abierto. Dialnet. 2010 [Internet] [consultado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=108233>
- (22) Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, Markovic BS, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their secretome in the treatment of glaucoma. *Stem Cells Int* 2019:7869130 [Internet] [consultado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/7869130>
- (23) Sharma A, Jaganathan BG. Stem cell therapy for retinal degeneration: The evidence to date. *Biologics* 2021;15:299–306. [Internet] [consultado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349498/>
- (24) García, I. Nuevos inhibidores de proteínas quinasas como tratamiento innovador para enfermedades neurodegenerativas. Tesis doctoral. 2014. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Orgánica I. Universidad Complutense de Madrid.
- (25) Koch JC, Tatenhorst L, Roser A-E, Saal K-A, Tönges L, Lingor P. ROCK inhibition in models of neurodegeneration and its potential for clinical translation. *Pharmacol Ther* 2018;189:1–21. [Internet] [consultado el 10 de mayo

de 2022]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725818300561>

(26) Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim H-R, Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol 2009;84(10):491–500. [Internet] [consultado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009001000003

(27) Wang SK, Chang RT. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. Clin Ophthalmol 2014;8:883–90.[Internet] [consultado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=19987>