



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/oftalmologia](http://www.elsevier.es/oftalmologia)



## Revisión

# Donadores de óxido nítrico como hipotensores en glaucoma

V. Andrés-Guerrero<sup>a,\*</sup> y J. García-Feijoo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos. Red de Enfermedades Oculares OftaRed, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Oftalmología y ORL, Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2017

Aceptado el 2 de febrero de 2018

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Donadores de óxido nítrico

Agentes hipotensores

Presión intraocular

Glaucoma

### R E S U M E N

**Introducción:** En relación con la progresión del glaucoma, la presión intraocular (PIO) elevada es el principal factor de riesgo sobre el que se puede actuar. Las estrategias farmacológicas destinadas a reducir la PIO tienen como objetivo la reducción de la producción de humor acuoso (HA) y/o el aumento de su drenaje a través de la vía uveoescleral. Sin embargo, en la actualidad no hay ninguna estrategia farmacológica de primera elección que de forma principal esté destinada a facilitar la salida de HA por la vía convencional. La producción de óxido nítrico (NO) a nivel ocular tiene lugar en las rutas de flujo de HA y en el músculo ciliar, modulando la respuesta celular en situaciones de PIO elevada.

**Métodos:** En esta revisión se describe el mecanismo de acción del NO endógeno así como de las nuevas moléculas donadoras de NO que se encuentran en fase de investigación. Además se incluye información acerca de los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta la fecha con estos nuevos compuestos, discutiendo su potencial terapéutico en el tratamiento farmacológico de la hipertensión ocular en glaucoma.

**Resultados:** La administración de compuestos donadores de NO por vía tópica oftálmica proporciona un descenso de la PIO marcado y mantenido en modelos experimentales de glaucoma y en sujetos con hipertensión ocular.

**Conclusiones:** El mecanismo de acción de estos compuestos es novedoso y la evidencia científica muestra resultados prometedores. Sin embargo, para poder valorar su uso en terapias crónicas son necesarios más estudios que demuestren su seguridad y la eficacia a largo plazo.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vandres@ucm.es](mailto:vandres@ucm.es) (V. Andrés-Guerrero).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.02.004>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Nitric oxide-donating compounds for IOP lowering in glaucoma

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Nitric oxide donors  
Antihypertensive agents  
Intraocular pressure  
Aqueous humour outflow

**Introduction:** An elevated intraocular pressure (IOP) remains the main risk factor for progression of glaucoma upon which we can efficiently act. Pharmacological strategies to reduce IOP are directed towards the reduction of aqueous humour (AH) production and/or the increase in AH drainage through the uveoscleral pathway. However, there are no drugs currently available as first-line treatment to increase AH outflow primarily via the conventional route. Ocular nitric oxide (NO) production takes place in AH outflow pathways and in the ciliary muscle, modulating the cellular response to elevated IOP.

**Methods:** This review describes the mechanism of action of endogenous NO and NO-donating compounds that are under research. It includes information regarding pre-clinical and clinical studies previously conducted with these compounds, discussing their role and therapeutic potential in the pharmacological treatment of ocular hypertension in glaucoma.

**Results:** The topical ocular administration of NO-donating compounds significantly lowered IOP and maintained it in animal models of glaucoma and subjects with ocular hypertension.

**Conclusions:** The mechanism of action of these compounds is novel and scientific evidence that shows promising results. However, there is a need for more comprehensive studies to assess long-term safety and tolerability in order to properly evaluate their use in chronic therapies.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo<sup>1</sup>. Las estimaciones indican que en la actualidad hay unos 60,5 millones de afectados de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), y que esta cifra aumentará hasta los 111,8 millones en 2040<sup>2</sup>. El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva en la cual la presión intraocular (PIO) elevada juega un papel muy importante. El curso de la enfermedad es crónico y hasta la fecha el único tratamiento que ha demostrado ser efectivo es la disminución de la PIO, ya sea mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico. Al tratarse de una patología crónica y progresiva, para mantener un buen control tensional a lo largo de la vida del paciente suele ser necesario aumentar el número de fármacos e incluso plantear un tratamiento quirúrgico adicional. Su gran frecuencia convierte al glaucoma en un problema epidemiológico de primera magnitud debido a los problemas sociales y económicos que acarrea y a la consecuente pérdida de calidad de vida en los pacientes afectados.

En la mayoría de los casos el tratamiento de primera línea son los medicamentos tópicos hipotensores<sup>3</sup>. Los agentes hipotensores actúan mediante dos mecanismos principales: la disminución de humor acuoso (HA) (beta-bloqueantes, inhibidores de la anhidrasa carbónica, alfa-agonistas) y el aumento del drenaje de HA por la vía uveoscleral (análogos de prostaglandinas). Se sabe que los cambios producidos en el segmento anterior del ojo, y en concreto en la vía trabecular (convencional), responsable de hasta el 90% del drenaje de HA, están directamente relacionados con las variaciones de la PIO que se producen en el paciente de glaucoma<sup>4</sup>. Sin embargo, aunque se ha demostrado que ciertos agentes hipotensores pueden actuar de forma secundaria por esta vía (agonistas

adrenérgicos), a día de hoy no existe ninguna medicación disponible en la práctica clínica cuya diana terapéutica sea principalmente la vía convencional (malla trabecular y/o el canal de Schlemm)<sup>5</sup>.

Parte del interés científico en esta patología multifactorial se dirige a tratar de elucidar los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce el aumento de la PIO y la pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina (RGC), que da lugar al adelgazamiento sectorial de la capa de fibras nerviosas de la retina y a la alteración del campo visual.

En este sentido, el papel de los mediadores inflamatorios como el óxido nítrico (NO) se encuentra bajo evaluación, como una posible alternativa para disminuir la PIO y mejorar la perfusión de la cabeza del nervio óptico, lo que podría enlentecer la progresión de la enfermedad. En esta revisión se describe el mecanismo de acción del NO endógeno así como de las nuevas moléculas donadoras de NO que se encuentran en fase de investigación (fig. 1). Además se incluye información acerca de los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta la fecha con estos nuevos compuestos, discutiendo su potencial terapéutico en el tratamiento farmacológico del glaucoma.

## El óxido nítrico como mensajero celular

El óxido nítrico o monóxido de nitrógeno (NO) es una de las moléculas más pequeñas y ubicuas que se conocen. Hasta la fecha no se han descrito células nucleadas que no sean capaces de sintetizarlo<sup>6</sup>, constituyendo un importante metabolito en las células de los mamíferos<sup>7</sup>.

El NO es un gas incoloro de carga neutra cuyo tamaño no supera los 30 Da. Estas características físicas permiten su difusión a través de las membranas biológicas a una velocidad

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8791190>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8791190>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)