



**EFFECTO DE LA BRIMONIDINA, TIMOLOL Y LA COMBINACION DE AMBAS
EN LA VASCULATURA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS (RNFL) DEL NERVIO
ÓPTICO (NO), EVALUADO A TRAVÉS DE ANGIOTOMOGRAFIA DE
COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)**

JOSE DAVID BAUTISTA RUIZ

OSCAR TEHERÁN FORERO

STELLA ORTEGA

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2021**

**EFFECTO DE LA BRIMONIDINA, TIMOLOL Y LA COMBINACION DE AMBAS
EN LA VASCULATURA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS (RNFL) DEL NERVIO
ÓPTICO (NO), EVALUADO A TRAVÉS DE ANGIOTOMOGRFIA DE
COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)**

JOSE DAVID BAUTISTA RUIZ

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en oftalmología

TUTORES

OSCAR TEHERÁN FORERO

MD. Esp. Oftalmología, supraespecialista en glaucoma

STELLA ORTEGA BUELVAS

Asesor disciplinario

ENRIQUE RAMOS CLASON

Asesor metodológico

MARGARITA OCHOA

Asesor metodológico

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2021**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., junio de 2021



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 12 de junio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“EFECTO DE LA BRIMONIDINA, TIMOLOL Y LA COMBINACION DE AMBAS EN LA VASCULATURA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS (RNFL) DEL NERVIO ÓPTICO (NO), EVALUADO A TRAVÉS DE ANGIOTOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)”**, realizado por el estudiante **“JOSE DAVID BAUTISTA RUIZ”**, para optar el título de **“Especialista en Oftalmología”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

José David Bautista Ruiz

CC: 91530304

Programa de Oftalmología.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 12 de junio de 2021

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado “**EFFECTO DE LA BRIMONIDINA, TIMOLOL Y LA COMBINACION DE AMBAS EN LA VASCULATURA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS (RNFL) DEL NERVIO ÓPTICO (NO), EVALUADO A TRAVÉS DE ANGIOTOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCTA)**”, realizado por el estudiante **JOSE DAVID BAUTISTA RUIZ**, para optar el título de **Especialista en Oftalmología**, bajo la asesoría del **DR. OSCAR TEHERÁN FORERO**, y asesoría metodológica del **DRA. MARGARITA OCHOA DÍAZ** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

JOSE DAVID BAUTISTA RUIZ

CC: 91530304

Programa de Oftalmología

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios por otorgarme el privilegio de aprender tan hermosa especialización y dar fortaleza cuando más lo necesite; a mi esposa quien ha sido mi dulce compañía, enamorándome con su entrega y dedicación; a mis padres quienes me han enseñado con su ejemplo que debemos creer y perseverar para ver materializados nuestros sueños; a los amigos y docentes que he tenido el privilegio de conocer durante el proceso de formación, quienes me han apoyado y han cumplido un papel importante en cada logro alcanzado.

AGRADECIMIENTOS

A Dios quien me ha regalado la vida, salud, mi hogar y mi familia; siendo todo lo que necesito para avanzar, enseñándome a disfrutar cada momento; a mi amada esposa Verónica por enseñarme con su ejemplo a ser esforzado y determinado; a mis padres por su amor y entrega; infundiéndome apoyo y pasión en cada etapa vivida; a mis docentes y compañeros por compartir conmigo tan valioso aprendizaje.

EFFECTO DE LA BRIMONIDINA EN LA VASCULATURA Y CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DEL NERVIO ÓPTICO EVALUADO A TRAVÉS DE ANGIOTOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCTA).

Effect of brimonidine on the vasculature and nerve fiber layer of the optic nerve evaluated by Optical Coherence Angiography (OCTA).

Nombre autores:

José David Bautista Ruiz ^a

Oscar Luis Teherán Forero ^b

Nombre coautores:

Enrique Carlos Ramos Clason^c

Margarita María Ochoa-Díaz ^d

Stella Patricia Ortega Buelvas ^e

^a Residente de tercer año, Universidad Del Sinú, Clínica Oftalmológica de Cartagena, Cartagena, Colombia. Email: jdbautista_84@hotmail.com Autor para correspondencia: Dirección postal: Diagonal 105 # 104 E - 196, Torre 9 apto 203 Bucaramanga, Colombia.

^b Departamento de Glaucoma, Clínica Oftalmológica de Cartagena, Cartagena, Colombia. Email: oscarteheran@hotmail.com

^c GIBACUS Líder del grupo de investigación, Escuela de Medicina, Universidad del Sinú seccional Cartagena, Cartagena, Colombia. Email: drramosclason@gmail.com

^d Grupo de investigación GIBACUS, Escuela de Medicina, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Cartagena, Colombia. Email: mdochoadiaz@gmail.com

^e Medico oftalmólogo, director departamento de imágenes diagnosticas Clínica Oftalmologica de Cartagena – Cartagena – Colombia. Email: ortegabuelvas@gmail.com

RESUMEN

Introducción

El glaucoma se caracteriza por la pérdida lenta y progresiva de la capa de fibras nerviosas (RNFL) (1), lo que conlleva una alteración del campo visual que puede o no estar relacionada con un aumento de la presión intraocular (PIO); su primera línea de intervención ha sido el control de la PIO; se han descrito otras medidas de acción como la neuroprotección, la cual busca proteger las fibras nerviosas que aún no han sufrido daño (2).

En la patogénesis de la neuropatía óptica glaucomatosa cada vez más el estado microvascular del NO ha adquirido un valor importante como factor relacionado con cambios en la RNFL (3, 4); con el advenimiento de nuevas tecnologías incluida la OCTA, es posible evaluar cuantitativa y objetivamente los cambios microvasculares y relacionarlos con el estado de la RNFL; midiendo la preservación de estas células como mecanismo de neuroprotección; aspecto evaluado en el presente estudio con el uso de brimonidina.

Objetivo

Evaluar el uso de la brimonidina y su propiedad neuroprotectora con los parámetros vasculares y nerviosos valorados por la OCTA (densidad vasculatura peripapilar y grosor de RNFL del NO) comparando los resultados clínicos frente al uso de timolol o sus combinaciones.

Material y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal, donde se realizó el ingreso de pacientes con diagnóstico de sospecha de glaucoma, glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y glaucoma primario de ángulo cerrado (GPAC) tratados con brimonidina,

timolol y la combinación de ambas previo cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de octubre de 2019 a junio del 2020 con posterior seguimiento a un año; estos fueron agrupados según el tipo de medicación utilizado. La medida de resultado fue la preservación de la densidad vascular y de RNFL correlacionado con la presión intraocular (PIO), perfusión ocular y diastólica registrado al ingreso del estudio, a los 6 meses y al año.

Resultados

Se evaluaron 62 ojos, de los que se excluyeron 18 porque durante el seguimiento tuvieron cambio en la medicación; la distribución de grupos fue, brimonidina con 18 ojos, timolol con 18 ojos y la combinación de ambos con 8 ojos. La PIO en el grupo de brimonidina mostro una disminución durante el seguimiento similar al grupo de timolol de -1.0 mmhg (12.5 – 13,5 mmhg respectivamente) siendo este dato estadísticamente significativo al ser comparado en el segundo y tercer control (p:0,0340). La presión de perfusión ocular (PPO) en el grupo de brimonidina tuvo un aumento al comparar el segundo y el tercer control, dato estadísticamente significativo; en el análisis intergrupar se comprobó que la PPO era mayor en el grupo de brimonidina, al contrario que en el grupo de timolol, lo cual fue estadísticamente significativo.

El promedio de RNFL durante el seguimiento registro un aumento en el grupo de brimonidina en su segundo control de 1%, el cual retorno cercano a su valor inicial; dato que al ser comparado entre grupos fue el más alto en la combinación de brimonidina + timolol con 114,5 micras al finalizar el estudio. La densidad vascular total registró el mayor índice en el grupo de brimonidina con 55,7 %, lo que fue estadísticamente significativo cuando se comparó con el grupo de brimonidina + timolol (0,0518); lo que se relacionó con una mayor capacidad de preservación de las fibras nerviosas y tejido vascular.

Conclusión

La brimonidina en nuestro estudio demostró la capacidad de preservar la densidad vascular por sectores con una distribución variable y asimétrica en el NO, aspecto que puede ser medido en el tejido vascular a través de la OCTA, relacionando estos hallazgos con el mantenimiento del porcentaje de la capa de fibras nerviosas a lo largo del tiempo y con un aumento de la presión de perfusión ocular.

Palabras clave

Angiografía tomográfica de coherencia óptica (OCTA)

Brimonidina.

Densidad de los capilares peripapilares radiales (RPC)

Grosor de la capa de fibras nerviosas (RNFL)

SUMMARY

Introduction

Glaucoma is characterized by the slow and progressive loss of the nerve fiber layer (RNFL) (1), which leads to an alteration of the visual field that may or may not be related to an increase in intraocular pressure (IOP); its first line of intervention has been the control of IOP; other measures of action have been described such as neuroprotection, which seeks to protect nerve fibers that have not yet suffered damage (2).

In the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy, the microvascular state of NO has increasingly acquired an important value as a factor related to changes in the RNFL (3, 4); with the advent of new technologies including OCTA, it is possible to quantitatively and objectively evaluate microvascular changes and relate them to

the state of the RNFL; measuring the preservation of these cells as a mechanism of neuroprotection; an aspect evaluated in the present study with the use of brimonidine.

Objective

To evaluate the use of brimonidine and its neuroprotective property with the vascular and nervous parameters assessed by OCTA (peripapillary vasculature density and NO RNFL thickness) comparing the clinical results against the use of timolol or its combinations.

Material and methods.

Descriptive cross-sectional study, where patients with a diagnosis of suspected glaucoma, primary open angle glaucoma (POAG) and primary angle-closure glaucoma (POAG) treated with brimonidine, timolol and the combination of both after meeting the inclusion and exclusion criteria in the period from October 2019 to June 2020 with subsequent follow-up at one year were admitted; these were grouped according to the type of medication used. The outcome measure was preservation of vascular and RNFL density correlated with intraocular pressure (IOP), ocular perfusion and diastolic recorded at study entry, 6 months and 1 year.

Results

Sixty-two eyes were evaluated, of which 18 were excluded because they had a change in medication during follow-up; the distribution of groups was, brimonidine with 18 eyes, timolol with 18 eyes and the combination of both with 8 eyes. The IOP in the brimonidine group showed a decrease during follow-up similar to the timolol group of -1.0 mmhg (12.5 - 13.5 mmhg respectively), this data being statistically significant when compared in the second and third control (p: 0, 0340).

The ocular perfusion pressure (PPO) in the brimonidine group had an increase when comparing the second and third controls, statistically significant data; In the intergroup analysis, it was found that the PPO was higher in the brimonidine group, in contrast to the timolol group, which was statistically significant.

The average RNFL during follow-up registered an increase in the brimonidine group in its second control of 1%, which returned close to its initial value; This data, when compared between groups, was the highest in the combination of brimonidine + timolol with 114.5 microns at the end of the study. The total vascular density registered the highest index in the brimonidine group with 55.7%, which was statistically significant when compared with the brimonidine + timolol group (0.0518); which was related to a greater preservation capacity of nerve fibers and vascular tissue.

Conclusion

Brimonidine in our study demonstrated the ability to preserve vascular density by sectors with a variable and asymmetric distribution in NO, an aspect that can be measured in vascular tissue through OCTA, relating these findings to the maintenance of the percentage of the nerve fiber layer over time and to an increase in ocular perfusion pressure.

Keywords.

Optical coherence tomographic angiography (OCTA).

Brimonidine.

Radial peripapillary capillary density (RPC).

Nerve fiber layer thickness (RNFL)

INTRODUCCION

El glaucoma es una neuropatía óptica caracterizada por la pérdida gradual de la capa de fibras nerviosas y ganglionares (5), relacionado con escotomas y disminución del campo visual; es consecuencia de la alteración en la producción y drenaje del humor acuoso; su primera línea de intervención es el control de la presión intraocular (PIO); se ha descrito otra medida de acción y es la neuroprotección con brimonidina, la cual busca proteger las fibras nerviosas que aún no han sufrido daño (2).

En la patogénesis de la neuropatía óptica glaucomatosa cada vez más el estado microvascular del nervio óptico (NO) ha adquirido un valor importante como factor relacionado con posibles cambios en la capa profunda parapapilar que pueden predisponer a procesos isquémicos locales (3, 4); tomando el OCTA una participación para su registro y seguimiento de los mecanismos mecánicos y vasculares de la lesión glaucomatosa (6) medidos a través de las velocidades de flujo y densidad vascular. La brimonidina ha sido considerada como un medicamento neuroprotector, del cual en estudios invitro se describe la inducción del ARNm del factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) relacionado con la disminución de pérdida de células ganglionares de la retina (7).

La determinación de un efecto neuroprotector en el nervio óptico aplicando brimonidina en pacientes con diagnóstico de neuropatía glaucomatosa aporta información relacionada con el tratamiento de una entidad en la cual los daños del NO son irreversibles, y el efecto neuroprotector proveería una opción de intervención que disminuya la progresión de la enfermedad, lo que reduciría la carga de la enfermedad y el nivel de discapacidad experimentado por los pacientes. El estudio de la brimonidina y esta propiedad adicional de neuroprotección a describir, da lugar a la realización de proyectos dirigidos a evaluar nuevos métodos de aplicación que faciliten su biodisponibilidad y absorción, con el fin de mejorar los resultados esperados; siendo este un tema de interés científico debido a las utilidades atribuidas a esta molécula y el nivel de

intervención que se puede desarrollar para enfermedades neurodegenerativas (8, 9).

MATERIALES Y METODOS

Este estudio descriptivo de corte transversal se realizó en la Clínica oftalmológica de Cartagena Colombia. El estudio fue aprobado por el respectivo comité de ética médica. Todos los procedimientos del estudio se adhirieron a los principios de la Declaración de Helsinki. Antes de la inscripción en el estudio, los candidatos firmaron un formulario de consentimiento informado.

Diseño – Población

Los pacientes fueron reclutados entre octubre de 2019 y junio del 2020. Los criterios de inclusión fueron sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años, que no tuvieran patologías de base que induzcan cambios microvasculares sistémicos como microangiopatías autoinmunes y enfermedades metabólicas como la DM; Se excluyeron del estudio los pacientes con complicación del glaucoma con cambio repentino de medicación de base y requerimiento quirúrgico, que reciban manejo sistémico con bloqueadores de canales de calcio y tengan patología retiniana.

Los pacientes que pasaron todos los criterios de inclusión y exclusión tenían diagnóstico de sospecha de glaucoma, GPAA y GPAC; fueron divididos en tres grupos; el primero uso brimonidina; el segundo uso brimonidina - timolol; y el tercer grupo utilizó solo timolol; se les realizó OCTA al ingreso del estudio, a los 6 meses y al año de seguimiento; se evaluó densidad vascular y grosor de RNFL del NO (10); correlacionando estos hallazgos con la presión de perfusión ocular, presión de perfusión diastólica y PIO.

Selección de pacientes.

La clasificación y diagnóstico de glaucoma se realizó de acuerdo a las guías Americanas de oftalmología; teniendo como criterio de requerimiento de medicación la presencia de cambios en el nervio óptico que se reproduzcan en el

campo visual, correlacionados con una presión intraocular fuera de la meta establecida para su grado de glaucoma; y en el caso de sospecha de glaucoma se indicó medicación en aquellos en que se consideró sospecha de glaucoma moderada por sumatoria de 3 o más factores de riesgo mayores con capas de fibras nerviosas al límite, que se correlacionaban con OCT de nervio óptico e hipertensión ocular.

A los sujetos con indicación de brimonidina se aplicó a una concentración de 0,2% dos veces al día; los de brimonidina + timolol se les indicó usar a una concentración de brimonidina 0,2% y timolol 0,5% dos veces al día, y los de solo timolol se aplicó a una concentración de 0,5% dos veces al día. Todos tuvieron seguimiento durante 1 año y fueron citados a su control de toma de PIO, presión arterial y OCTA en intervalos de 6 meses; para posterior hacer la descripción del efecto de brimonidina, timolol y la combinación de ambas en la vasculatura del NO, correlacionando variables hemodinámicas como la presión de perfusión ocular, presión de perfusión diastólica y presión intraocular, así como variables estructurales como la medición de RNFL a nivel del NO.

A todos los pacientes se les tomó la presión intraocular con tonómetro de aplanación de Goldman Ref. AATM 5001 marca APPASAMY de la siguiente manera: el paciente posicionado en la lámpara de hendidura, se le aplicó Benoxinato HCl al 0.4% marca OQ-SEINA (Oftalmoquímica LTDA) en ambos ojos y se tomó la PIO con el paciente en posición primaria de la mirada; previa toma de la presión arterial sistémica con un tensiómetro digital con indicación de medición en posición sentado después de 5 minutos de descanso; posterior a ello se realizó la aplicación de tropicamida + fenilefrina 8 mg/50mg/ml en ambos ojos; después de 30 minutos se realiza con tomógrafo marca Optovue OCT la angiografía por tomografía de coherencia óptica OCTA con el software Avanty XR™.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, mientras que el de las cuantitativas mediante

medidas de tendencia central tipo mediana (Me) con su rango inter cuartílico para las variables con distribución no normal, de acuerdo a los criterios de normalidad estimado por la prueba de Kolmogorov Smirnov. Para comparar la distribución de variables cualitativas entre los ojos con brimonidina, timolol y la combinación de ambos con los controles de OCTA, presión intraocular (PIO), perfusión ocular y diastólica se empleó el χ^2 o el test de Fisher. La comparación de las variables cuantitativas utilizó la prueba U de Mann Whitney, un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico Epi Info™ 7.2.0.1.(Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in Atlanta, Georgia, US).

RESULTADOS.

Se incluyeron 62 ojos, de los cuales se obtuvo un total de 44 ojos, distribuidos por tipo de medicación en tres grupos, el primero de brimonidina con 18 ojos, el segundo de timolol con 18 ojos y la combinación de ambos con 8 ojos. La distribución por género fue de un 54.5% mujeres y 45.45% hombres con una edad promedio de 58 (54 – 64) años. La distribución por diagnóstico fue 63,63 % sospecha de glaucoma, 31,82 % GPAA y 4,55 % GPAC. (tabla 1).

Al ingreso del estudio la presión intraocular promedio en los tres grupos estaba dentro del rango de normalidad, en el segundo control mostro variabilidad para el grupo de brimonidina y la combinación de esta con timolol, contrario al grupo timolol que se mantuvo estable; en el grupo de brimonidina se evidencio una reducción, siendo mayor en el tercer control (14 vs 12,4 mmHg, p:0,0340) tanto en pacientes con sospecha de glaucoma y GPAA. (Tabla 2, 3 y 4).

En el grupo de brimonidina, la PIO durante el estudio disminuyó entre el segundo y el tercer control, lo que fue estadísticamente significativo. La presión de perfusión ocular (PPO) tuvo un aumento al comparar el segundo y el tercer control, estadísticamente significativo. El promedio de grosor de la capa de fibras nerviosas (RNFL) fue similar durante el estudio, con un aumento en el segundo control y un retorno cercano a la línea de base para el tercer control. La densidad vascular total registró una variación del 0,4% durante el seguimiento, con un aumento en el tercer control cercano al valor basal, siendo mayor en el sector superior del nervio óptico. (Tabla 2).

En el grupo de brimonidina + timolol, la PPO y la presión de perfusión diastólica (PPD) disminuyeron en el tercer control. La capa media de fibras nerviosas (RNFL) fue similar durante el estudio, con un aumento en el tercer control que superó el valor basal (112,5 a 114,5 micras) respectivamente. La densidad vascular total disminuyó en el segundo control, pero en su tercer control, registro un incremento cercano al valor basal, mayor en el sector superior y nasal del nervio óptico. (Tabla 3).

En el grupo de timolol, la PPO y la presión de perfusión diastólica aumentaron en el segundo control, lo que se mantuvo en comparación con el valor de referencia durante todo el estudio. El porcentaje de la capa de fibras nerviosas registró un aumento en el segundo y tercer control. La densidad vascular total disminuyó durante el seguimiento, superando el valor basal cuando se comparó con el segundo y el tercer control. (Tabla 4).

Al comparar el tercer control entre cada grupo, se comprobó que la presión de perfusión ocular era mayor en el grupo de brimonidina, al contrario que en el grupo de timolol, lo cual era estadísticamente significativo. El promedio más alto de la capa de fibras nerviosas al final del seguimiento se registró en el grupo de brimonidina + timolol. La densidad vascular total registró el mayor porcentaje en el grupo de brimonidina, lo que fue estadísticamente significativo cuando se comparó con el grupo de brimonidina + timolol; demostrando una mayor capacidad de preservación en relación con la base normativa. (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La neuroprotección en glaucoma es una línea de intervención dirigida a prevenir y detener la pérdida funcional por un mecanismo independiente de la disminución de la PIO; se ha descrito la relación existente con cambios microvasculares que potencialmente pueden ser estudiados incluyendo cualquier parte de la célula ganglionar retiniana, la glía, especialmente los astrocitos o las células de Müller (11); donde la anatomía vascular del nervio óptico influye en la perfusión del tejido prelaminar y laminar (12).

La evolución de la OCTA ha permitido la evaluación anatómica de los vasos coroideos y retinales, visualizando las arteriolas desde la coroides peripapilar hasta la cabeza del nervio óptico in vivo(13). La correlación del estado del tejido vascular con cambios en el grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (RNFL) inducido por el componente isquémico local (13) y la conjugación de factores como grado de apertura del ángulo camerular, variación de la PIO y cambios morfológicos en el nervio óptico (14) son de gran interés en el diagnóstico y seguimiento del glaucoma (15). Este aspecto fue evaluado en el presente estudio a través del estado del grosor de RNFL seguido en el tiempo, donde encontramos en el grupo de brimonidina el registro de su incremento en el segundo control y se mantuvo preservado hasta el final del seguimiento, con un rango promedio de 108,5 a 110 micras, demostrando la limitación del daño estructural, aumentando su capacidad de suprimir el estrés oxidativo e inhibición de la apoptosis(16).

Estudiar la propiedad neuroprotectora a través del registro de la preservación de la densidad vascular peripapilar, con el uso de la brimonidina en comparación con timolol, establece una relación de los cambios que pueden ser medidos a través del tiempo en su estado vascular (17). Se han descrito revisiones donde esta molécula ha sido comparada con otras, como es el caso del Ripasudil, concluyendo que la brimonidina no ejercía un cambio estadísticamente significativo en la microcirculación (18). Este resultado no coincide con los reportados en el presente estudio, ya que la densidad vascular registró una

variación del 0,4% durante el seguimiento, con un aumento en el tercer control cercano al valor basal en el grupo de brimonidina y su combinación con timolol; contrario al grupo de solo timolol que registro una disminución en los dos controles posteriores (56,7 vs 54 %). Consideramos que este efecto se pudo medir de mejor manera a través de un seguimiento más largo (1 año), si lo comparamos con otros estudios en los cuales se realizó un seguimiento menor a 6 meses.

Hou H, Moghimi S y colaboradores mostraron que los sospechosos de glaucoma tienen una asimetría de densidad de vasos significativamente mayor que los ojos sanos (19), este aspecto fue encontrado en los resultados del presente estudio, al ser medida la densidad vascular por sectores; donde se observo un patrón de preservación del tejido vascular en los grupos de brimonidina y su combinación con timolol de manera asimétrica, siendo mayor en el sector superior (54 %) y temporal (53,5 %); observando que la menor variación en el tiempo fue en los pacientes con uso de brimonidina, siendo esta una variable relacionada con la progresión del glaucoma y que al ser controlada puede influir en la protección del componente nervioso del nervio óptico.

Con relación al timolol y su posible capacidad como medicamento antiglaucoma para mejorar la hemoperfusión ocular, ha sido de igual manera estudiado(20). También se han estudiado otro tipo de medicamentos como los análogos de prostaglandinas en la presión ocular pulsante, la cual refleja principalmente la perfusión coroidea y representa el volumen de sangre que llega al ojo durante cada ciclo cardíaco, mejorando la perfusión ocular (21). Evidenciamos en los resultados del presente estudio, que el uso del timolol mostró una menor perfusión ocular al ser comparado con la brimonidina durante el año de seguimiento, lo cual coincide con el estudio de Seo y colaboradores que también mostro una disminución de la perfusión con su uso. Estos resultados podrían ser útiles, o ser tenidos en cuenta, en aquellos pacientes que cursen con Glaucoma de Tensión Normal (GTN), ya que una de las teorías que explican el deterioro de la capa de fibras nerviosas en este tipo de pacientes, es la disminución de la PPO, que puede

ser dada entre otras cosas en pacientes hipertensos polimedificados y en pacientes con síndrome de apnea o hipoapnea del sueño.

Estudios hemodinámicos en modelo animal han recopilado cambios vasculares con el uso de alfa 2 agonista como la brimonidina; aspecto relacionado con el control de la PIO, a través de la disminución del humor acuoso y coincidente con una perfusión ocular estable en el tiempo; Chihara y colaboradores describieron una reducción en la PIO con el uso de brimonidina de 21.8% y aumento en la PPO; datos similares a los observados en los resultados del presente estudio, comparados con el segundo y tercer control, con una disminución de 1,5 mmhg, dato estadísticamente significativo ($p: 0,0340$), atribuyendo esto a los efectos sobre la circulación ocular, particularmente a nivel de la arteriola terminal (22).

Harris, Tippke y colaboradores al evaluar la relación de la hipercapnia con el uso de la acetazolamida y el control del índice de flujo, mencionan un dato interesante donde establecen que una adecuada velocidad de flujo arterial retrobulbar es el resultado de cambios en la dilatación vascular y disminución del índice de resistencia vascular (23); aspecto que fue observado en nuestro estudio al asociar una PPO con menos variabilidad en el tiempo con el uso de brimonidina; con un incremento al comparar el segundo con el tercer control (46,2 vs 48,5) y variabilidad de 2,3 ml/min; contrario al uso de timolol donde se registró un descenso al comparar el segundo con el tercer control (50 vs 45,7) y una variabilidad de 4,3 ml/min respectivamente; observando una tendencia similar con la presión de perfusión diastólica (PPD).

Estos resultados conducen a nuevas líneas de investigación de la neuroprotección, teniendo la brimonidina un papel importante en la preservación de la densidad vascular y en el mantenimiento de la RNFL, lo cual puede ser monitorizado en el tiempo y ser considerado como un indicador de respuesta al manejo médico, medido a través de OCTA del nervio óptico, además del control de la PIO y valoración de la cabeza del nervio óptico durante la visualización del polo posterior.

CONCLUSIONES

La brimonidina en el presente estudio demostró la capacidad de mantener la capa de fibras nerviosas (RNFL) y preservar la densidad vascular del nervio óptico, correlacionando este efecto con la inhibición de la señalización mitocondrial proapoptótica a su propiedad neuroprotectora, con una distribución variable y asimétrica en el nervio óptico medido a través de OCTA, lo cual se hace más evidente en un seguimiento más amplio en el tiempo.

El timolol en comparación con la brimonidina disminuye la PPO generando un mayor rango de variabilidad, siendo indicado idealmente para aquellos pacientes que no tengan historial de fluctuación marcada de su presión arterial; y contraindicado en patologías de base que generen una disminución abrupta del índice de flujo vascular por fenómenos hipóxicos agudos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Acheampong AA, Shackleton M, John B, Burke J, Wheeler L, Tang-Liu D. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug metabolism and disposition*. 2002;30(4):421-9.
2. Lindsey JD, Duong-Polk KX, Hammond D, Chindasub P, Leung CK-s, Weinreb RN. Differential protection of injured retinal ganglion cell dendrites by brimonidine. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(3):1789-804.
3. Yamamoto T, Kitazawa Y. Vascular pathogenesis of normal-tension glaucoma: a possible pathogenetic factor, other than intraocular pressure, of glaucomatous optic neuropathy. *Progress in retinal and eye research*. 1998;17(1):127-43.
4. Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzosi HJ, Martin B. Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Survey of ophthalmology*. 1999;43:S43-S50.
5. Behnammanesh G, Khalilpour S, Majid ASA, Majid AMSA. Pharmacological actions and potential neuroprotective effects of *Rhus coriaria* L. And *Echium amoenum* L.: a brief review. 2015.
6. Suh MH, Zangwill LM, Manalastas PIC, Belghith A, Yarmohammadi A, Medeiros FA, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2309-17.
7. Wheeler L, Tatton N, Elstner M, Chalmers-Redman R, Tatton W, editors. Alpha-2 adrenergic receptor activation by brimonidine reduces neuronal apoptosis through Akt (protein kinase B) dependent new synthesis of BCL-2. *Investigative ophthalmology & visual science*; 2001: ASSOC RESEARCH VISION OPHTHALMOLOGY INC 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD
8. Marangoz D, Guzel E, Eyuboglu S, Gumusel A, Seckin I, Ciftci F, et al. Comparison of the neuroprotective effects of brimonidine tartrate and melatonin on retinal ganglion cells. *International ophthalmology*. 2018;38(6):2553-62.
9. Levin LA, Peeples P. History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma. *Am J Manag Care*. 2008;14(1 Suppl):S11-4.
10. Ortin-Martinez A, Valiente-Soriano FJ, Garcia-Ayuso D, Alarcon-Martinez L, Jimenez-Lopez M, Bernal-Garro JM, et al. A novel in vivo model of focal light emitting diode-induced cone-photoreceptor phototoxicity: neuroprotection afforded by brimonidine, BDNF, PEDF or bFGF. *PLoS One*. 2014;9(12):e113798. doi: 10.1371/journal.pone.0113798. eCollection 2014.

11. Levin LA, Crowe ME, Quigley HA, Cordeiro MF, Donoso LA, Liao YJ, et al. Neuroprotection for glaucoma: Requirements for clinical translation. *Experimental eye research*. 2017;157:34-7.
12. Lee KM, Kim JM, Lee EJ, Kim T-W. Anterior optic nerve Head perfusion is Dependent on Adjacent parapapillary choroidal perfusion. *Scientific reports*. 2019;9(1):10999.
13. Na KI, Lee WJ, Kim YK, Jeoung JW, Park KH. Evaluation of optic nerve head and peripapillary choroidal vasculature using swept-source optical coherence tomography angiography. *Journal of glaucoma*. 2017;26(7):665-8.
14. Gise R, Gaier ED, Heidary G, editors. *Diagnosis and imaging of optic nerve head drusen*. Seminars in ophthalmology; 2019: Taylor & Francis.
15. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2010;149(5):704-12.
16. Bhandari A, Cioffi GA, Van Buskirk EM, Orgül S, Wang L. Effect of brimonidine on optic nerve blood flow in rabbits. *American journal of ophthalmology*. 1999;128(5):601-5.
17. Mesa EV, Goyeneche HFG, Malo LCMJRSCdO. Angiografía por tomografía de coherencia óptica: una nueva herramienta diagnóstica. 2018;51(1):63-71.
18. Chihara E, Dimitrova G, Chihara T. Increase in the OCT angiographic peripapillary vessel density by ROCK inhibitor ripasudil instillation: a comparison with brimonidine. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(7):1257-64.
19. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Manalastas PIC, et al. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. *American journal of ophthalmology*. 2018;190:69-77. Epub 2018/03/28.
20. Seo DR, Ha SJ. Comparison of ocular pulse amplitude lowering effects of preservative-free tafluprost and preservative-free dorzolamide-timolol fixed combination eyedrops. *BioMed research international*. 2015;2015.
21. Siesky B, Harris A, Kagemann L, Stefansson E, McCranor L, Miller B, et al. Ocular blood flow and oxygen delivery to the retina in primary open-angle glaucoma patients: the addition of dorzolamide to timolol monotherapy. *Acta ophthalmologica*. 2010;88(1):142-9.

22. Liu CJ-I, Ko Y, Cheng C, Chou J, Hsu W-M, Liu J. Effect of latanoprost 0.005% and brimonidine tartrate 0.2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *British journal of ophthalmology*. 2002;86(11):1236-9.
23. Harris A, Tippke S, Sievers C, Picht G, Lieb W, Martin B. Acetazolamide and CO₂: acute effects on cerebral and retrobulbar hemodynamics. *Journal of glaucoma*. 1996;5(1):39-45.

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas, distribución por medicamentos y diagnósticos en sospecha de glaucoma, GPAA y GPAC de pacientes a estudio.

	N	%
Edad Me (RIC)	58 (54 – 64)	
Sexo		
F	24	54.55
M	20	45.45
Ojo		
Derecho	22	50.0
Izquierdo	22	50.0
Diagnóstico		
Sospecha de glaucoma	28	63.64
GPAA	14	31.82
GPAC	2	4.55
Grupo de medicamento		
Brimonidina	18	40.91
Timolol	18	40.91
Brimonidina + Timolol	8	18.18

Tabla 2. Características hemodinámicas y registros de OCTA (% de RNFL y densidad vascular total) grupo brimonidina en su primer, segundo y tercer control.

	BRIMONIDINA N=18			Valor p*	Valor p [†]	Valor p [‡]
	Primera Toma	Segunda toma	Tercera toma			
TAS	120 (120 - 130)	120 (117 – 122)	120 (120 – 125)	0,6006	0,8944	0,5565
TAD	75 (70 - 85)	80 (76 – 80)	76 (70 – 80)	0,7483	0,7979	0,2987
TAM	93,3 (86,6 – 96,6)	93,3 (91 – 93,3)	91,6 (86,6 – 93,3)	0,8475	0,7497	0,7977
PIO	13 (12 – 16)	14 (12 – 16)	12,5 (10 – 14)	0,2046	0,4406	0,0340
PPO	48,6 (45,7 – 51,4)	46,2 (44,2 – 48,4)	48,5 (46,5 – 49,7)	0,1937	0,8369	0,0495
PPD	64 (58 – 72)	63 (60 – 64)	62,5 (60 – 66)	0,6685	0,7273	0,9620
Área del disco	2,34 (2,11 – 2,64)	2,31 (2,11 – 2,53)	2,30 (2,12 – 2,64)	0,9243	0,9874	0,9747
Promedio de RNFL	109 (95 – 113)	110 (100 – 113)	108,5 (98 – 116)	0,8117	0,8368	1,0000
Densidad Vascular Total	56 (53,8 – 57,5)	55,6 (52,4 – 57,9)	55,7 (54,2 – 58,4)	0,5689	0,7396	0,7041
Superior	52 (48 – 54)	52 (48 – 55)	54 (49 – 55)	0,9492	0,4639	0,4451
Inferior	53,5 (52 – 56)	54 (51 – 56)	50 (53,5 – 57)	0,7991	0,7994	0,7630
Nasal	49 (45 – 52)	49,5 (45 – 52)	48,5 (45 – 52)	0,8486	0,7872	0,9367
Temporal	54 (53 – 55)	52,5 (52 – 54)	53,5 (51 – 55)	0,1749	0,7017	0,4255

* valor p comparando primera toma con segunda toma; † valor p comparando primera toma con tercera toma; ‡ valor p comparando segunda toma con tercera

Tabla 3. Características hemodinámicas y registros de OCTA (% de RNFL y densidad vascular total) grupo combinación brimonidina + timolol en su primer, segundo y tercer control.

	BRIMONIDINA + TIMOLOL N=8			Valor p*	Valor p [†]	Valor p [‡]
	Primera Toma	Segunda toma	Tercera toma			
TAS	120 (108 - 125)	118,5 (105 - 127)	119 (111 - 122)	1.0000	0.6650	0.6708
TAD	75 (61,5 - 80)	80 (70 - 82,5)	75 (68 - 80,5)	0.1768	0.5134	0.6650
TAM	91,6 (78,8 - 93,3)	88,3 (84,5 - 94,5)	90,6 (83,3 - 93,3)	0.8307	1.0000	1.0000
PIO	11,5 (9,5 - 15)	15,5 (13,5 - 16)	13,5 (11,5 - 15,5)	0.1385	0.3696	0.2206
PPO	49,6 (38,6 - 51,6)	43,3 (40,3 - 49,5)	46,4 (41,3 - 48,9)	0.5992	0.3994	0.5987
PPD	64 (48 - 68,5)	64,5 (54 - 69)	60,5 (54,5 - 67)	0.6740	0.7515	0.4599
Área del disco	2,55 (2,38 - 2,79)	2,63 (2,33 - 2,83)	2,57 (2,39 - 2,79)	0.9580	0.9580	0.9578
Promedio de RNFL	112,5 (97,5 - 118,5)	110 (97- 121)	114,5 (99 - 117,5)	0.8333	0.9162	1.0000
Densidad Vascular Total	53,6 (51,5 - 56,7)	52,8 (51,4 - 54)	53,1 (51,5 - 55,7)	0.4005	0.7525	0.7920
Superior	51 (47,5 - 55,5)	49,5 (48,5 - 53)	54 (50,5 - 55,5)	0.6728	0.4939	0.1018
Inferior	54 (50 - 57)	53 (49 - 55)	52,5 (49,5 - 56)	0.4929	0.6735	0.9578
Nasal	45 (43 - 47)	45 (43 - 47)	46,5 (45,5 - 50,5)	0.8608	0.3970	0.2206
Temporal	55 (50 - 56)	51 (47,5 - 53)	50 (47 - 55,5)	0.0919	0.3413	0.7511

* valor p comparando primera toma con segunda toma; † valor p comparando primera toma con tercera toma; ‡ valor p comparando segunda toma con tercera

Tabla 4. Características hemodinámicas y registros de OCTA (% de RNFL y densidad vascular total) grupo timolol en su primer, segundo y tercer control.

	TIMOLOL N=18			Valor p*	Valor p [†]	Valor p [‡]
	Primera Toma	Segunda toma	Tercera toma			
TAS	110 (120 - 122)	120 (110 - 120)	120 (110 - 120)	0.8686	0.6718	0.6497
TAD	72,5 (70 - 80)	80 (70 - 81)	75 (70 - 80)	0.6674	0.8686	0.3637
TAM	88,3 (83,3 - 95,0)	90 (83,3 - 97,6)	89,3 (86,6 - 91,3)	0.4988	0.8482	0.6558
PIO	12 (10 - 16)	12 (11 - 16)	12,5 (12 - 17)	0.7981	0.3540	0.5321
PPO	45,1 (35,5 - 45,8)	50 (42,5 - 51,1)	45,7 (43 - 48,2)	0.4859	0.6124	0.1734
PPD	60 (58 - 66)	65,5 (56 - 70)	63 (56 - 68)	0.7391	0.6007	0.3099
Área del disco	2,66 (2,13 - 3,22)	2,71 (2,19 - 3,18)	2,78 (2,47 - 3,15)	1.0000	0.7288	0.7413

Promedio de RNFL	104 (95 – 118)	107 (94 – 115)	110 (96 – 117)	0.7916	0.8688	0.7174
Densidad Vascular Total	56,7 (52,4 – 58,8)	55,9 (54,2 – 57,3)	54 (52,2 – 57,1)	0.6237	0.1757	0.3553
Superior	52,5 (50 – 56)	51,5 (50 – 55)	50 (48 – 53)	0.7509	0.1912	0.3538
Inferior	55,5 (52 – 58)	54,5 (51 – 57)	52 (50 – 56)	0.4650	0.1011	0.2588
Nasal	50 (46 – 52)	51 (46 – 52)	49 (46 – 51)	0.7272	0.6192	0.5224
Temporal	54 (52 – 56)	54 (52 – 57)	53 (50 – 56)	0.9585	0.5076	0.5510

* valor p comparando primera toma con segunda toma; † valor p comparando primera toma con tercera toma; ‡ valor p comparando segunda toma con tercera

Tabla 5. Características hemodinámicas y registros de OCTA (% de RNFL y densidad vascular total) comparados al finalizar el estudio entre los grupos de brimonidina, la combinación de brimonidina + timolol y solo timolol.

	VALORES NORMALES	BRIMONIDINA	BRIMONIDINA +	TIMOLOL	Valor p*	Valor p [†]	Valor p [‡]
		N=18	TIMOLOL	N=18			
		Tercera toma	Tercera toma	Tercera toma			
TAS	<120 mmhg	120 (120 – 125)	119 (111 – 122)	120 (110 – 120)	0,1693	0,1329	0,8211
TAD	<80 mmhg	76 (70 – 80)	75 (68 – 80,5)	75 (70 – 80)	0.8201	0.6034	0.9096
TAM	90 mmhg	91,6 (86,6 – 93,3)	90,6 (83,3 – 93,3)	89,3 (86,6 – 91,3)	0.4975	0.3714	0.6538
PIO	16,9 +/- 3,9 mmhg	12,5 (10 – 14)	13,5 (11,5 – 15,5)	12,5 (12 – 17)	0.4003	0.3869	0.9550
PPO	>50	48,5 (46,5 – 49,7)	46,4 (41,3 – 48,9)	45,7 (43 – 48,2)	0.1478	0.0380	0.8674
PP Diastólica	>50	62,5 (60 – 66)	60,5 (54,5 – 67)	63 (56 – 68)	0.5211	0.4641	0.9777
Área del disco	2.12 +/-0,4	2,30 (2,12 – 2,64)	2,57 (2,39 – 2,79)	2,78 (2,47 – 3,15)	0.1644	0.1510	0.3820
Prom Cap Fib Nerv	89,62 +/-9,70	108,5 (98 – 116)	114,5 (99 – 117,5)	110 (96 – 117)	0.4867	0.7789	0.7266
Dens Vasc Tot	57.01 +/-3,58	55,7 (54,2 – 58,4)	53,1 (51,5 – 55,7)	54 (52,2 – 57,1)	0.0518	0.2687	0.6409
Superior	55.2 +/- 3,8	54 (49 – 55)	54 (50,5 – 55,5)	50 (48 – 53)	0.6344	0.2080	0.1888
Inferior	54,54 +/-3,73	50 (53,5 – 57)	52,5 (49,5 – 56)	52 (50 – 56)	0.6757	0.5618	0.9766
Nasal	<120 mmhg	48,5 (45 – 52)	46,5 (45,5 – 50,5)	49 (46 – 51)	0.5394	0.8037	0.4473
Temporal	<80 mmhg	53,5 (51 – 55)	50 (47 – 55,5)	53 (50 – 56)	0.1903	0.8425	0.3067

* valor p comparando grupo brimonidina versus brimonidina+timolol; † valor p comparando grupo brimonidina versus timolol; ‡ valor p comparando grupo brimonidina+timolol versus timolol.