

2022

## **Extractos naturales como método terapéutico complementario en el manejo del glaucoma. Una revisión sistemática cualitativa**

Andrés David Bejarano Rocha  
*Universidad de La Salle, Bogotá, abejarano00@unisalle.edu.co*

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria>



Part of the [Optometry Commons](#)

---

### **Citación recomendada**

Bejarano Rocha, A. D. (2022). Extractos naturales como método terapéutico complementario en el manejo del glaucoma. Una revisión sistemática cualitativa. Retrieved from <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/1923>

This Trabajo de grado - Pregrado is brought to you for free and open access by the Facultad de Ciencias de la Salud at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Optometría by an authorized administrator of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

*EXTRACTOS NATURALES COMO MÉTODO TERAPÉUTICO COMPLEMENTARIO EN  
EL MANEJO DEL GLAUCOMA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA.*

**ANDRÉS DAVID BEJARANO ROCHA**

**Código: 50162000**

**Estudiante**

**DIRECTORA**

**SANDRA CAROLINA DURÁN CRISTIANO**

**Optómetra, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas**

**UNIVERSIDAD DE LA SALLE**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE OPTOMETRIA BOGOTÁ, COLOMBIA**

**2022**

Nota de aceptación:

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

---

## **Dedicatoria y agradecimientos**

Dedico este proyecto de grado principalmente a mi padre, persona que con esfuerzo diario me permitió realizar una carrera profesional, con todo el amor y fe de que se culminaría de forma exitosa y que se le respondería a su esfuerzo con buenos resultados y con un hijo profesional como resultado.

Adicionalmente, a mis mamás que han estado en cada etapa de mi vida y en esta etapa universitaria aún más, son mi ejemplo a diario y las mujeres más importantes en mi vida, el esfuerzo y dedicación de este proyecto también para ellas.

Sin falta agradecer a mi tutora de proyecto de grado, la docente Sandra Carolina Duran, que desde la fase 0 estuvo atenta y me guio para darle forma y buen manejo a esto que hoy se materializa, la persona que desde el inicio idealizó un proyecto muy interesante y con alcance internacional del cual me hacía parte, pero como a muchos, la pandemia estropeo su fluido desarrollo y se tuvo que modificar con una misma premisa que de todas formas resulto ser un tema interesante y de provecho; fuera de ser una gran tutora , una gran docente que durante las veces que me impartió conocimiento en el aula, me inspiró para tomarle aún más cariño a esta profesión, a la farmacología, y en general a la optometría clínica.

## Tabla de contenido

1. <b>Introducción</b> .....	7
2. <b>Objetivo</b> .....	8
3. <b>Metodología</b> .....	8
3.1 Criterios de inclusión.....	9
3.2 Criterios de exclusión .....	9
3.3 Proceso de extracción .....	10
4. <b>Resultados</b> .....	10
4.1 Glaucoma como enfermedad neurodegenerativa.....	11
4.2 Extractos naturales como posibles blancos terapéuticos en el glaucoma....	18
4.2.1 Extractos naturales con efecto neuroprotector.....	23
4.2.2 Extractos naturales con efecto antiinflamatorio.....	24
4.2.3 Extractos naturales con efecto antioxidante.....	25
4.2.4 Extractos naturales con efecto anti-apoptótico.....	27
5. <b>Discusión</b> .....	28
6. <b>Conclusiones</b> .....	31
7. <b>Bibliografía</b> .....	32

## Índice de figuras

<i>Figura 1. Diagrama que plasma la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática cualitativa.....</i>	<i>11</i>
--	-----------

## Índice de tablas

<i>Tabla 1. Orden cronológico de los artículos científicos seleccionados y revisados.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 2. Características de los extractos naturales .....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 3. Artículos científicos de extractos naturales con efecto neuroprotector para glaucoma.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 4. Artículos científicos de extractos naturales con efecto antiinflamatorio del glaucoma.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 5. Artículos científicos de extractos naturales con efecto antioxidante del Glaucoma.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 6. Artículos científicos de extractos naturales con efecto anti apoptosis del Glaucoma.....</i>	<i>28</i>

## Resumen

**Introducción:** Existen extractos naturales que han sido estudiados en los últimos años, que surgen como una alternativa para tratar el glaucoma, el ginkgo biloba, arándano, cannabis y otros, surgen como método terapéutico para su manejo y contribuir como una terapia anti neuro generativa, antiinflamatoria, y hasta anti apoptótica. **Objetivo:** Describir las propiedades de los extractos naturales en el manejo del glaucoma, en la literatura disponible. **Métodos:** Se llevo a cabo una revisión sistemática cualitativa, basada en artículos disponibles en bases de datos como: Pubmed, ELSEVIER, Scopus, Scielo, Science Direct, EBSCO realizando un listado de las referencias encontradas y utilizadas para cumplir con el objetivo de este artículo. Para la evaluación de la calidad de los resultados, se realizó un análisis temático del contenido encontrado. **Resultados:** Se revisaron 31 estudios y se encontraron las siguientes temáticas: extractos naturales con acción antioxidante, antiapoptótica, antiinflamatorio y neuroprotector, acciones atribuidas al ginkgo biloba, cannabis, arándano y azafrán. **Conclusiones:** El ginkgo biloba tiene mayores efectos positivos en prevenir la muerte celular, así mismo el azafrán otorgando neuroprotección y poder antioxidante, y en lo que respecta al cannabis, bilberry, arándano, poseen una afinidad por estructuras oculares, dando protección celular, evitando apoptosis y la permeabilidad vascular que dan paso a procesos inflamatorios.

**Palabras claves:** *glaucoma, medicina alternativa, extractos naturales, neuro protección, medicina natural.*

## Abstract

**Introduction:** There are natural extracts that have been studied in recent years, which emerge as an alternative to treat glaucoma, ginkgo biloba, bilberry, cannabis and others, emerge as a therapeutic method for its management and contribute as an anti neuro generative, anti-inflammatory, and even anti-apoptotic therapy. **Objective:** To describe the properties of natural extracts in the management of glaucoma in the available literature. **Methods:** A qualitative systematic review was carried out, based on articles available in databases such as: Pubmed, ELSEVIER, Scopus, Scielo, Science Direct, EBSCO, making a list of the references found and used to fulfill the objective of this article. For the evaluation of the quality of the results, a thematic analysis of the content found was carried out. **Results:** 31 studies were reviewed and the following themes were found: natural extracts with antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory and neuroprotective action, actions attributed to ginkgo biloba, cannabis, bilberry and saffron. **Conclusions:** Ginkgo biloba has greater positive effects in preventing cell death, likewise saffron granting neuroprotection and antioxidant power, and regarding cannabis, bilberry, bilberry, they possess an affinity for ocular structures, giving cell protection, avoiding apoptosis and vascular permeability that give way to inflammatory processes.

**Keywords:** glaucoma, alternative medicine, natural extracts, neuro protection, natural medicine.

## 1. Introducción

La fisiopatología del glaucoma se centra en la pérdida progresiva de las células ganglionares, mediada por apoptosis y otros procesos biológicos, por lo anterior es que se ha catalogado desde hace bastante tiempo como una enfermedad de tipo neurodegenerativa. Actualmente el glaucoma es catalogado mundialmente como una de las enfermedades que más podría llegar a afectar la visión de forma permanente, además se plantea que es una de las principales causas de ceguera, con unos índices de prevalencia de 80 millones de personas padecen esta alteración en todo el mundo (1).

Son varios los procesos patológicos que pueden desencadenar en el glaucoma, y actualmente son varias las alternativas que se contemplan para su manejo o tratamiento, dentro de esa lista se encuentran las intervenciones quirúrgicas y el manejo farmacológico, pero al momento de hablar de su manejo con terapia alternativa no prevalece en esta lista, tanto así, que ni iguala a las opciones anteriormente nombradas. Por ejemplo, para el 2001 solo el 5% de los pacientes eran tratados con medicinales natural (2), aunque es importante resaltar que estos métodos no pueden ser usados como método principal, sino también puede ser usado como un tratamiento adicional, o como un tratamiento paralelo al sugerido inicialmente, es decir, ser complementarios a las dosis farmacológicas y/o intervención quirúrgica (1). Algunas investigaciones sugieren el uso de medicina tradicional como estrategia terapéutica que año tras año, logra demostrar avances sobre nuevas alternativas que pueden otorgar soluciones a los pacientes, dando manejo a su condición y hasta poder lograr que se disminuya la rápida progresión de esta, evitando cronicidad, la pérdida irreversible de la visión, y aún más cuando de una enfermedad neurodegenerativa se trata (3).

Por todo lo anterior, es que uno de los objetivos de este trabajo es lograr expandir el panorama de la terapéutica, anexando a la lista de opciones, el uso de medicina tradicional o medicina natural al momento de controlar y tratar el glaucoma, aportando a que su evolución se detenga, pues se conoce que, en los casos más crónicos o avanzados, resulta con daños irreversibles a nivel estructural y funcional (2). “La presión intraocular (PIO) es el único factor de riesgo de glaucoma modificable y es el objetivo de la mayoría de los tratamientos que se utilizan actualmente. Sin embargo, el control de la PIO no siempre previene la neurodegeneración glaucomatosa, que es irreversible” (3), por ello es aún más importante exponer los beneficios que esta medicina podría traer al ser usada, y evitar que cifras como las siguientes no se logren, ya que se estima que, en el 2040 esta enfermedad la podrían llegar a padecer unos 111.8 millones de personas alrededor del mundo (5).

La terapia alternativa basada en ciertos extractos de algunas plantas se presenta como un refuerzo a la terapéutica del glaucoma, el ginkgo biloba, la marihuana, arándanos y otros (2), demuestran en ciertos estudios que pueden respaldar su efecto terapéutico sobre los eventos biológicos relacionados a la patogénesis de la

enfermedad, destacando claramente sus posibles efectos secundarios. De igual manera, este trabajo contempla destacar cada uno de los extractos, especificar uno a uno su evento terapéutico, efectos adversos y relación con actividad anti glaucomatosa, y así



otorgar en la lista de opciones del paciente y del especialista tratante un ítem adicional, el de la terapia alternativa usando extractos naturales (3).

Son varios los estudios donde se ha puesto a prueba el uso de extractos naturales a nivel ocular, por ejemplo, en la Universidad de New Castle experimentaron con Toronjil (Melissa) donde descubrieron su efecto sobre acetilcolina y señales nerviosas a nivel cerebral, otro ejemplo es en Maryland Medical Center con el Ginkgo Biloba y su efecto positivo sobre el flujo sanguíneo y de oxígeno hacia el cerebro, otorgando beneficios sobre sus células y del sistema en general (9).

Ahora bien, para adentrarse más sobre el glaucoma y su los extractos naturales que lo podrían beneficiar, se ha revelado que los eventos biológicos que generan un glaucoma no son aún muy claros (11), sin embargo, se conocen sus posibles mecanismos para generar la afección y el daño progresivo, entre ellos: el estrés oxidativo, excitotoxicidad del glutamato y desregulación de la actividad colinérgica y los daños por isquemia, son algunos de los eventos biológicos descritos en esta patología (4), y son estos mecanismos los que resultan ser el objetivo a intervenir, por parte de las diferentes extractos según sea su función, en cuanto a su presentación o forma farmacéutica puede variar, los extractos naturales o en fusiones pueden ser en bebidas, pomadas, gotas, o incluso la aplicación directa de la planta sobre la zona que lo requiere. Esto es solo un ejemplo más de cómo la naturaleza puede brindar variedad de alternativas cuando de tratamiento de enfermedades se trata, incluso, lo más sencillo en el día al día actual, como lo es beber una infusión con bolsas de té con variedades de plantas, que tiene en la mayoría de los casos un fin terapéutico con un mecanismo de acción basado en el efecto medicinal que posee una o varias plantas (20).

Basado en lo anterior, este trabajo se centra puntualmente en la recolección de información científica en donde se reportó el uso de algunos extractos naturales, específicamente en aquellos que logran tener un mecanismo de acción que favorezca el tratamiento de enfermedades a nivel ocular, para este caso: el glaucoma, pues ya se conoce que la terapia actual se basa en procesos quirúrgicos y terapia farmacológica hasta la fecha (19), que contribuyen a la disminución de la presión intraocular (PIO), siendo ambas terapias que no involucran el uso de extractos naturales.

## **2. Objetivo**

Describir las propiedades de los extractos naturales en el manejo del glaucoma, en la literatura disponible.

## **3. Metodología**

Se realizó una revisión sistemática cualitativa, que consiste en un tipo de investigación de una misma temática, para este caso abordando el tema del uso de extractos naturales como alternativa para el tratamiento de glaucoma, se consultaron fuentes bibliográficas principales de otros autos o investigadores que enfatizaron en el mismo tema principal y

reportaron información sobre ello, dando a lugar que en la revisión se sintetice tal información en este trabajo.

Para tal síntesis de información, se realizó la búsqueda en diferentes bases de datos como ScienceDirect, ELSEVIER, Scopus, PUBMED y bibliotecas electrónicas como SCIELO en texto completo entre otras con base en el término "Glaucoma" con operadores booleanos AND, OR, NOT, y la ecuación complementaria es Glaucoma AND Traditional medicine NOT Medicine Chinese Traditional, estas ecuaciones fueron construidas con la finalidad de descartar desde un inicio la literatura que no era aplicable al objetivo principal de la revisión, teniendo en cuenta que la medicina tradicional o natural tiene un campo muy amplio alrededor del mundo y varía en métodos según su ubicación, creencias y demás aspectos no aplicables a la revisión.

Se utilizaron términos MESH tales como Medicine Traditional, Phytotherapy, Glaucoma open angle, Glaucoma angle-closure, Ocular Hypertension, Low tension Glaucoma.

### **3.1 Criterios de inclusión**

Tipos de estudios como revisiones de caso, reportes de caso, artículos científicos, estudios clínicos, estudios in vitro e in vivo, publicados en el periodo comprendido entre 2.003 y 2.021, siendo el mes de junio de 2.021 la fecha donde se cerró la realización de las búsquedas. Adicionalmente se incluyeron solo literatura expuesta en idioma español e inglés.

### **3.2 Criterios de exclusión**

Artículos científicos, reportes de caso, estudios clínicos que no aborden la terapéutica del glaucoma desde el ámbito de la medicina natural o medicina tradicional o que no toquen el tema de los extractos naturales, sus usos y mecanismos de acción, también aquellos que no estén dentro del rango de año de búsqueda entre 2.003 -2.021, además de aquellas publicaciones que no estén expuestas en bases de datos científicas, y aquellas que posean información asociada al tema principal, pero que no sean artículos científicos o que no hayan sido publicados en revistas científicas o bases de datos.

Adicionalmente, se descartaron aquellos estudios donde el tema principal era nombrado en el título, pero que a lo largo del documento no haya cobrado en ningún momento protagonismo y donde se haya dejado de lado ese ítem, otorgando muy poca información al respecto, y aquellos que solo hayan enfatizado en el uso de extractos, pero orientados a patologías diferentes al glaucoma.

### **3.3 Proceso de extracción y selección de los estudios**

Inicialmente, se realizó la ejecución de las ecuaciones en la búsqueda de literatura en las diferentes bases de datos ya expuestas, aplicando posteriormente filtros que logren seleccionar de formas más precisa la posible información útil ligada al objetivo, como rango de tiempo de publicación de los artículos, posteriormente se llevó a cabo la selección principalmente por título de cada publicación, siendo cada uno de ellos llevados al gestor bibliográfico Mendeley, ya enlistados en el gestor, se realizó el análisis temático, donde se llevó a cabo la lectura exhaustiva y repetida en dos ocasiones en cada uno de los artículos, con el fin de precisar en aspectos relevantes y que los hacían seleccionables o no para la síntesis final. La lectura individual se realizó inicialmente en el siguiente orden: título, resumen y texto completo, para al finalizar incluir o no tal publicación, basado en los criterios expuestos anteriormente.

## **4. Resultados**

Se realizó una revisión sistemática cualitativa, donde se seleccionaron 40 publicaciones en bases de datos, y de esa cantidad solo 31 publicaciones fueron seleccionados para la evaluación detallada del texto completo y posterior inclusión para realizar la síntesis cualitativa.

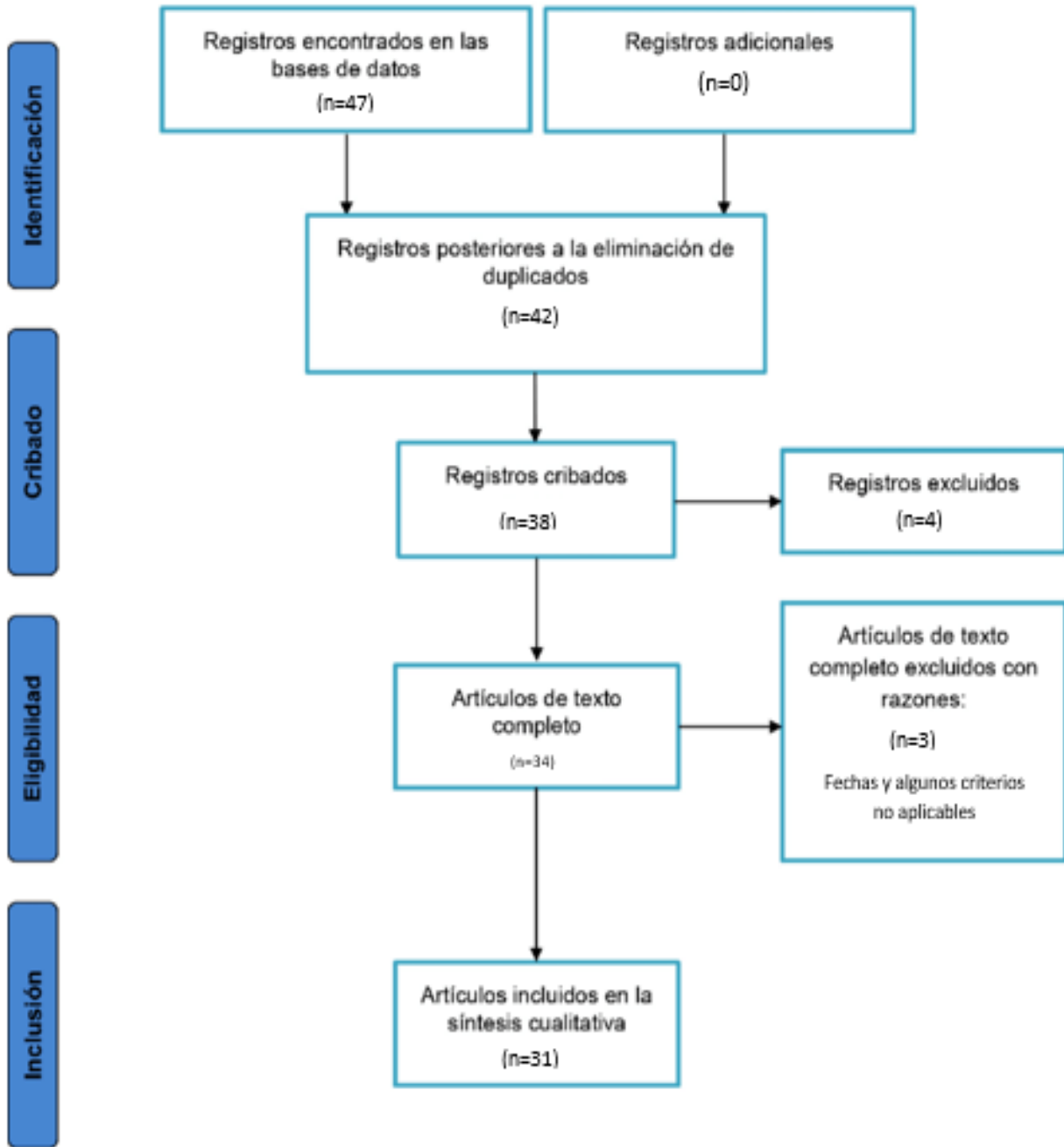


Figura 1. Diagrama que plasma la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática cualitativa.

#### 4.1 Glaucoma como enfermedad neurodegenerativa.

Los componentes que poseen los diferentes extractos naturales nombrados anteriormente son importantes para entender el glaucoma como una enfermedad que

con el pasar del tiempo y el avance de sus etapas es cada vez más crítica, y allí la importancia de saber dónde podrían ser útiles esos componentes específicos de los diferentes extractos para intervenir y tratar el progreso nocivo de la enfermedad. Basado en lo anterior, se ha reportado que el signo distintivo del glaucoma se centra en la pérdida de células ganglionares en la retina y neurodegeneración progresiva a nivel del nervio óptico (12), que, desde el punto de vista patológico, presenta disfunción sináptica, estrés oxidativo, daño mitocondrial, excitotoxicidad por glutamato, activación glial, que trabajando en conjunto terminan generando muerte celular por apoptosis en la estructura nerviosa. Lo anterior, son algunos de los mecanismos neurodegenerativos que comparte incluso con otras enfermedades degenerativas como el Parkinson y Alzheimer, en otros estudios estas enfermedades también hace parte de ciertas investigaciones asociadas con el glaucoma, algunos autores aseguran que la edad avanzada de las personas que las padecen es otro factor que los hacen semejantes (21), pero para el caso del glaucoma, se sabe que no solo lo padecen personas de tercera edad o de edades avanzadas en general, lo cual si es un factor que se puede tener en cuenta pero no es una regla general para los que la padecen o son diagnosticados con glaucoma (30),

Una de las primeras manifestaciones del glaucoma es la pérdida de la visión periférica y las fibras arqueadas de forma selectiva, pero las fibras de la visión central se mantienen hasta la fase final (41).

También se ha descrito como un grupo de trastornos oculares conjugados, en otras palabras, multifactorial y de evolución progresiva, que desencadenan pérdida de la visión y eventualmente en ceguera. Esta patología se caracteriza también por la degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina hasta la muerte celular, atrofia del nervio óptico, afección severa de la función visual con énfasis en el campo visual y la pérdida de neuronas en el núcleo geniculado lateral y corteza visual primaria (13).

Por otro lado, es importante resaltar los cambios proteicos que se dan en la etapa temprana de un glaucoma, como bien se sabe, el proceso inflamatorio, la reacción glial, la producción de especies de oxígeno, el estrés oxidativo y las anomalías en la base energética de la célula, son procesos que en conjunto se encaminan hacia la muerte celular, generando la progresión y aparición de procesos fisiopatológicos que desencadenan en un glaucoma, que puede o no, ir paralelo a una PIO elevado (13).

Ahora centrandolo hacia el daño que sufren las células ganglionares de la retina, hace que vuelven a tomar protagonismo los extractos expuestos en la Tabla 2, por ejemplo, el extracto de bilberry Anthocyanins ha sido expuesta como un agente polivalente, donde los tejidos oculares y vasculares son sus objetivos principales, y su mecanismo es capaz de contener la expresión de mediadores inflamatorios, que en este proceso patológico son agentes nocivos y que se involucran en la afección causada a nivel estructural en el glaucoma.

Actualmente se conoce que la afección sufrida en células ganglionares, está procedida por un reacomodamiento del circuito retiniano, el eje dendrítico de las células ganglionares de la retina y la atrofia axonal; aun así, no es muy claro el panorama cuando se quiere dar explicación concisa sobre por qué inicia la muerte de las células ganglionares, pero los estudios que buscan hallar tal respuesta, hasta el momento han

reportado que se debe a la alteración funcional causada por el deterioro de la sinapsis, es decir, un proceso general pero a la vez muy complejo (15).

Retomando el papel clave que juega presión intraocular en el glaucoma, se ha contemplado que la presión ocular elevada podría llegar a inducir péptido beta-amiloide ( $A\beta$ ) en la retina, logrando acumulación, y siendo esta la consecuencia de varios estímulos estresantes causado en la fase temprana reversible de la degeneración de la retina, provocando disfunción sináptica progresiva en la retina interna, logrando incluso afectar las respuestas visuales (13); es tan relevante el papel del ( $A\beta$ ), que aun estando pendiente su investigación a fondo, se asocia también a que su elevada producción sea la causante de la muerte celular, es decir, la causa de la degeneración progresiva de las células ganglionares (16).

Sin embargo, identificar que cada paciente padece de un tipo de glaucoma diferente, ayuda a darle un manejo adecuado y más preciso, incluso haría que lo plasmado en la Tabla 2, fuera aún más relevante al dar a conocer detenidamente cada uno de los extractos y sus características que pueden tener accionar terapéutico en el glaucoma, y los pueda hacer posibles participantes al momento de evaluar y decidir la conducta para el paciente según su fase y tipo de glaucoma, para dar un ejemplo, un extracto como el azafrán, tiene un mecanismo que se centra en dar protección a los tejidos oculares mientras se dan las variadas alteraciones patológicas en un proceso de glaucoma, igual que lo se plasma al momento de nombrar al cannabis, que su efecto neuroprotector jugaría un papel clave para evitar o contener la apoptosis celular, además de aportar cierta estabilidad en la presión intraocular, no bajando sus niveles, sino logrando que no sufra incrementos que con el tiempo harán que se produzca daño celular severo. Dando continuidad a la importancia de conocer el tipo de glaucoma y fase en que se encuentra el paciente, es relevante entender que los signos y síntomas entre un tipo y otro pueden variar; ahora bien, se conoce que el glaucoma de presión ocular normal o incluso baja, es el tipo de glaucoma menos frecuente, ya que sigue predominando a nivel mundial con un 60-70% de los casos (14), el glaucoma de presión elevada (GPPA). Es decir que, la hipertensión ocular representa el principal factor de riesgo de presencia y progresión de un glaucoma.

A continuación, algunos de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo del glaucoma:

- Factores genéticos y epigenéticos:

El glaucoma como en otras enfermedades se puede contar con un factor hereditario, este se ha estudiado en varias investigaciones y se estima que en más del 50% de los casos cuenta con antecedentes familiares, también se ha llegado a concluir que el riesgo en los familiares de los pacientes con glaucoma es de un 22%; los factores genéticos aunque existentes y variados, no son aún muy claros, pero se ha reportado que se trate de un trastorno genéticamente heterogéneo resultante de la interacción de múltiples genes y factores ambientales, que desencadenan en un glaucoma, esta interacción se

ha demostrado que resulta creando una predisposición genética de un fenotipo clínico (22).

El gen miocilina (MYOC) localizado en el cromosoma 1, es el gen que se ha descubierto que puede llegar a sufrir una mutación, recalando en un glaucoma, específicamente en un tipo primario de ángulo abierto juvenil (GPAAJ) o en uno de tipo primario de ángulo abierto de inicio en el adulto, adicional a este, el gen optineurina (OPTN), es otro que se asocia al glaucoma, localizado en el cromosoma 10, y se ha identificado en familias con glaucoma primario de ángulo abierto de inicio en el adulto (GPAA), y en el glaucoma de tensión normal (GTN) con herencia autosómica dominante (23).

Basado en lo anterior, se ha podido concluir que los mecanismos genéticos que provocan un glaucoma no son muy claras, pero se ha llegado a documentar que esta mutación genética altera la función de ciertas proteínas, generando un aumento en la PIO y una posterior afección a células retinianas.

- Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

El daño que genera el estrés oxidativo sobre el ojo tiene repercusiones severas, desde el daño a nivel de nervio óptico, hasta la función visual, que incluso puede conducir a la ceguera ocasionado por un sostenido e intenso estrés oxidativo sobre las células oculares que componen la zona retinal y sus procesos habituales, esto se genera gracias a una deficiente producción de glutatión (GSH) en las células, pues su función se basa en neutralizar los radicales libres oxigenados, que funciona como proteína antioxidante de producción endógena, y sin el correcto accionar de este, la afección es un proceso inminente (24).

Un déficit notorio de esta proteína se ha relacionado con afecciones incluso a nivel trabecular, específicamente a las células endoteliales que posee, las cuales son vías de drenaje del humor acuoso en el ojo, que con el pasar del tiempo ayuda a su envejecimiento causando esclerosis y dificultad en el flujo del líquido, lo que desencadena en el aumento de la PIO (24).

De igual manera, la proteína GSH es supremamente importante no solo para el ojo y su fisiología, sino para todo el sistema en general, ya que este se distribuye en todos los fluidos orgánicos, con el fin de protegerlos de la oxidación a nivel celular y de la misma manera evitar su deterioro que recale en alguna enfermedad. Adicionalmente, se ha comprobado en estudios que los niveles de GSH si son considerablemente más bajos en pacientes con glaucoma, tanto a nivel sistémico o plasmático, como en humor acuoso, estos siendo comparado con grupos de control sanos y con niveles de GSH promedios (24).

Por otro lado, la función mitocondrial celular en el glaucoma ha sido descrita como un elemento en la fisiopatología de la enfermedad, para esto, se debe comenzar explicando lo fundamental que resulta esta para el funcionamiento celular, ya que es una función que ejecuta en el resto de células a lo largo del sistema del cuerpo, por ende, también a nivel ocular y las células que lo componen; esta sirve como organelo que almacena y

produce adenosina trifosfato, pero en los últimos años se le ha asignado una función adicional a esta, ya que se ha visto involucrada en procesos apoptóticos, ya que no produce solamente (ATP) como durante mucho tiempo se pensó y reportó, sino que al intervenir como regulador de vida celular, este posee proteínas específicas que son participantes esenciales cuando de generar proceso apoptóticos se trata (31). Lo anterior es para resaltar y dejar en claro las funciones que desempeña esta porción en las células, y que cuando esta función energética que proporciona la mitocondria se ve gravemente afectado en procesos de glaucoma, existe perdida de la homeostasis de las mitocondrias que se hallan en los axones de las células ganglionares de la retina, debido a la reducida disponibilidad de nutrientes y oxígeno (25).

La función celular se ve interrumpida debido a una afección mitocondrial, esto se puede presentar en etapas iniciales de la enfermedad o *“también se podría presentar secundariamente hasta llevar a la muerte de las células ganglionares por diferentes estímulos nocivos, un ejemplo de lo anterior, es, cuando se produce menos ATP para la función normal mitocondrial y por ende celular, se puede generar producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) que culmina en estrés oxidativo y muerte celular”* (25).

- Activación de factores apoptóticos

La apoptosis celular es también conocida como la muerte programada de las células, que tiene el propósito de dar cumplimiento a los procesos y tiempos naturales, donde debe haber un límite de crecimiento de células y su vida útil en periodos de tiempos específicos, este proceso se ve alterado cuando se presentan de forma más frecuentes y sin control por algún factor ajeno a la célula como tal, esto podría desencadenar en enfermedades de tipo degenerativo dejando secuelas en los tejidos, todo lo contrario a su accionar normal, pues solo se trata de una muerte programada y fisiológica, que en estados normales no debe dejar secuelas o afecciones sobre los diferentes tejidos, ni generar inflamaciones considerables (32). Ahora, es clave conocer qué relación tiene el proceso apoptótico, el envejecimiento natural de las células y el accionar de los radicales libres, esto se basa en un mecanismo colectivo que podría terminar incluso en procesos de muerte celular acelerado, es decir, ciclo apoptótico anómalo que desencadena en patologías, en esto tiene mucha responsabilidad los radicales libres, pues cuentan con una notoria capacidad de alterar o cambiar composiciones químicas en el sistema biológico del cuerpo humano, al ser derivados en gran parte de moléculas de oxígeno o diferentes tipos de moléculas (33).

El factor más importante que presentan los radicales libre y su efecto oxidante, se debe en su mayoría a la inestabilidad que presenta en su composición, ya que se trata de átomos desapareados y por esta razón se catalogan como químicamente inestables, pues los que si están en condiciones estables están apareados de a dos electrones en cada uno de sus orbitales, lo que no sucede en el orbital más externo de un átomo con radical libre (33).



Ahora bien, enfocados en los procesos que podrían llevar a la apoptosis celular, estos se generan por varios procesos específicos que desencadenan en la muerte y pérdida funcional de las células ganglionares, iniciando por el daño que se puede ocasionar en la lámina cribosa consecuencia de la evolución del glaucoma, donde las células ganglionares sufren un cambio en su forma, específicamente en la zona donde se plantan los axones, ya que toman una forma anómala muy similar a un resorte a medida que cruzan esa capa o estructura que es la lámina cribosa. La consecuencia de esta alteración se centra en que los axones modifican su flujo o transporte axoplásmico en ambas direcciones, impidiendo llegar las proteínas de apoyo por parte del cerebro, como por ejemplos a las neurotrofinas, e iniciando un proceso apoptótico a causa de falta de recursos esenciales para su óptimo y normal funcionamiento (27).

Por otro lado, el factor isquémico es clave al momento de provocar la apoptosis, en este caso la pérdida axonal en el glaucoma es el resultado de una isquemia, siendo la activación de apoptosis celular su consecuencia más marcada y significativa en este proceso vascular. La afección de la perfusión en la cabeza del nervio óptico causado por la PIO elevada, son consecuencias del daño isquémico, que posteriormente recae en apoptosis (26).

Adicionalmente, algunos estudios reportan que existe un fenómeno que denominan como “degeneración secundaria”, el cual consiste en daño sobre células sanas o en células previamente no alteradas, pues las células en apoptosis producen algunas sustancias neurotóxicas que recaen sobre las no involucradas, generando afecciones que activan factores apoptóticos también en ellas, por lo tanto, *“cualquier daño puede ser propagado más allá de su extensión original por degeneración secundaria”* (27).

- Excitotoxicidad del glutamato

El glutamato es un neurotransmisor inhibitorio, que modula funciones en la retina, en áreas subcorticales y en la corteza visual, cuando este neurotransmisor es sobreestimulado se genera la excitotoxicidad, lo que significa que inicia un proceso de muerte celular, específicamente muerte de células nerviosas vitales, las neuronas. La hiperactivación de los receptores de glutamato desencadena en la excitotoxicidad, puesto que el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Las neuronas en las que se encuentra se llaman neuronas de glutamato o también glutamatérgicas; tras la estimulación de las mismas, la liberación de glutamato sináptico activa las neuronas postsinápticas y de esta forma, se transfiere la excitabilidad de las células nerviosas y se conduce el impulso nervioso (34).

Son varias los mecanismos que pueden darse cuando los niveles de glutamato están elevados, como la acumulación de glutamato en los espacios extracelulares ya sea por un aumento inusual en su emisión, o por una disminución en su desplazamiento dentro de las células, o una anómala composición de proteínas en receptores y su cantidad, y adicional a estos también puede darse por una persistente concentración de calcio libre dentro de las células nerviosas (35). La absorción y paso de calcio a mediano y largo plazo al interior de la célula, conduce a la pérdida de control de los niveles de calcio y la

acumulación exacerbada en el interior en las células y en sus mitocondrias, activa varias reacciones dentro de la célula que lo logran encaminar a muerte celular, además de crear radicales libres, que resultan ser actores principales con función antagónica, en este proceso patológico (35).

El proceso que se genera en la retina, exactamente en las células ganglionares, puede darse también por la excitotoxicidad del glutamato, dañando la función normal de los axones de estas células por aminoácidos excitatorios de glutamato, para enfatizar un poco más, son los subtipos de receptores de glutamato (N-methyl – D-asparto) que son sobre estimulados provocando tal proceso patológico (27).

Aquellos procesos que afectan y dañan las células retinales se divide en 2 fases: inicialmente se presenta la liberación de glutamato y sodio en la zona, posteriormente entra en las células allí presentes, cuando ingresa la concomitante de ion de cloro y agua tiene como respuesta la inflamación de la célula, la cual, puede recuperarse o empezar un proceso crónico donde pierde sus funciones generando apoptosis, a esto se le denomina en la literatura como un trauma neuronal (27).

En cuanto a la segunda fase, se presenta circulación de calcio en la zona afectada, y al haber una variación o inestabilidad en la homeostasis del mismo, se generan en cadena reacciones bioquímicas múltiples, que terminan formando un círculo vicioso conformado por enzimas catabólicas, fosfolipasas, superóxidos, radicales libre y cinasas, las que en conjunto estimulan aún más producción de ácido glutámico, todo esto concluye en una constante afección celular por medio de la neurotoxicidad crónica, por ende, en muerte celular. (28)

Lo anterior podría llegar a generar un proceso colateral que fue nombrado en un apartado inicial, la degeneración secundaria, otra reacción en cadena que afecta células no involucradas desde un principio, consecuencia de la muerte celular y la producción de sustancias neurotóxicas que secretan las células al morir por procesos patológicos como la excitotoxicidad de glutamato; es por eso que la terapéutica actual busca enfocarse en la neuroprotección, pues cualquier camino o proceso fisiopatológico que involucre el sobre estímulo de glutamato, termina en muerte celular (27), en conclusión, su objetivo se enfoca en lograr retardar o disminuir al máximo la apoptosis celular.

- Pérdida de factores neurotróficos

Los factores neurotróficos son un grupo de proteínas que aportan a la supervivencia de las células neuronales, que se unen en determinados receptores aportando a su crecimiento, sostenimiento y supervivencia. Algunos factores que hacen parte de esta familia son factores de crecimiento que proviene del cerebro, otro como (BFGF) que es del factor de crecimiento básico fibroblástico, otras más son las neutrofinas 3,4 y 5 (NT 3/4/5) que al verse alteradas producen muerte en las células de la retina, específicamente las células ganglionares, que al generarse en una reacción progresiva y que afecta cada vez más al resto de células, logra lesionar la lámina cribosa, estropeando el flujo axoplasmico, pues adicional al daño en la lámina, las células sufren

un cambio de forma (tipo resorte, ya mencionado), que impide transporte y conexión entre estas capas, es decir, esos factores neurotróficos o también llamadas neurotrofinas (29), no logran llegar al cuerpo celular, dando inicio a un proceso apoptótico múltiple.

Lo expuesto anteriormente es fundamental, pues resulta siendo la profundización del glaucoma como enfermedad degenerativa, que va ir directamente relacionada con el objetivo de este trabajo, ya que al exponer los usos de extractos naturales, es más claro sus mecanismo de acción, tanto del proceso fisiopatológico del glaucoma, como del que tienen los componentes de cada extracto sobre estos procesos, otorgando neuroprotección, función antioxidante, antiapoptótica y antiinflamatoria, según sea el extracto y su accionar.

#### 4.2 Extractos naturales como posibles blancos terapéuticos en el glaucoma.

Muchos son los extractos naturales que se han estudiado en los últimos años para contrarrestar los efectos negativos que conlleva el padecer glaucoma, algunas de los más relevantes que han sido registrado y revisados, se plasman a continuación por categorías, iniciando con la literatura revisada, exponiendo sus autores, el extracto revisado y otras características, para posteriormente ser expuestas en diferentes tablas según su acción principal.

En cuanto a la literatura revisada, hubo algunas que fueron plasmadas, leídas y analizadas para ser tenidas en cuenta en el desarrollo de la revisión, y otras descartadas por una u otra razón, en total fueron enlistadas (40), fueron seleccionadas en total (31), las cuales están expuestas en la siguiente tabla.

*Tabla 1. Orden cronológico de los artículos científicos seleccionados y revisados.*

<b>Tipo de publicación</b>	<b>Autores</b>	<b>Revista</b>	<b>Extracto estudiado</b>
<b>Artículo científico</b>	Quarantana L, Detelli S, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. (2003)	American Academy of Ophthalmology.	Ginkgo biloba (49)
<b>Artículo científico</b>	Exposito C. (2003)	Revista de la facultad de medicina UCV.	Cannabis. (50)
<b>Artículo científico</b>	Khoury R, Cross J, Girkin C, et al. (2009)	Journal of glaucoma	Ginkgo biloba (51)
<b>Artículo científico</b>	Cybulska-Heinrich A, Mozaffarieh M, Flammer J.(2012)	Molecular Vision.	Ginkgo biloba (10)
<b>Artículo científico</b>	Hee Shim S, Mo Khim J, Young Choi C, et al. (2012)	Journal of medicinal food	Ginkgo biloba & arándano (43)
	Lee J, Sohn S, Kee	Journal of glaucoma,	Ginkgo biloba (52)

<b>Artículo científico</b>	C.(2013)	Vol 22.	
<b>Artículo científico</b>	Mi X, Zhong J, Chang R, et al. (2013)	Journal of Integrative Medicine	Ginkgo biloba (4)
<b>Artículo científico</b>	Della Santina L, Inman D, Lupien C, et al. (2013)	The Journal of Neuroscience.	Ginkgo biloba (15)
<b>Artículo científico</b>	Guo X, Kong X, Huang R, et al.(2014)	Investigative ophthalmology & visual science	Ginkgo biloba (53)
<b>Artículo científico</b>	Quaranta L, Riva I, Floriani I. (2014)	Investigative ophthalmology & visual science	Ginkgo biloba (54)
<b>Estudio clínico</b>	Hossein M, Bonyadi J, Yazdani S, et al.(2014)	BMC Complementary & Alternative	Saffron (40)
<b>Artículo científico</b>	Doozandeh A, Yazdani S. (2016)	Journal of ophthalmic & vision research	Ginkgo biloba (55)
<b>Revisión científica</b>	Criscuolo C, Fabiani C, Cerri E, et al.(2017)	Frontiers in Cellular Neuroscience.	Ginkgo biloba (13)
<b>Artículo científico</b>	He S, Stankowska D, Ellis D, et al.(2018)	Journal of ocular pharmacology and therapeutics	Ginkgo biloba (12)
<b>Artículo científico</b>	Kang J & Lin S.(2018)	Current Opinion in Ophthalmology	Ginkgo biloba (38)
<b>Revisión sistemática y meta-análisis</b>	Yang Y, Ma Q, Yang Y, et al.(2018)	Medicine OPEN.	Hierba china (56)
<b>Artículo científico</b>	Fernández-Albarral J, Ramírez A, De Hoz R, et al.(2019)	International Journal of Molecular Sciences /MDPI	Saffron (32)
<b>Artículo científico</b>	Cho H. Kim S, Lee E, et al. (2019)	Journal of Medial Food.	Ginkgo Biloba (57)
<b>Revisión de artículo</b>	Bungau S, Abdel-Daim M, Tit D, et al. (2019)	Hindawi: Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2019	Polyphenols and Carotenoids (58)
<b>Artículo científico</b>	Fernandez J, Ramirez A, De Hoz R, Lopez-Villarin N, et al. (2019)	International Journal of Molecular Sciences	Saffron (59)
<b>Artículo</b>	Marquez-Buitrago N.(2020)	Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y	Cannabis (60)

<b>científico</b>		<i>Ocular Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular</i>	
<b>Revisión científica</b>	<i>Fei Fei, Ning S, Xia Li, Zhou F. (2020)</i>	<i>Neural regeneration research</i>	<i>Ginkgo biloba (61)</i>
<b>Artículo científico</b>	<i>Labkovich M, Jacobs E, Bhargava S et al.(2020)</i>	<i>Asia-Pacific journal of ophthalmology</i>	<i>Ginkgo Biloba (46)</i>
<b>Revisión científica</b>	<i>Ige M, Liu J, et al. (2020)</i>	<i>Yale journal of biology and medicine / YJBM</i>	<i>Ginkgo Biloba (1)</i>
<b>Revisión científica</b>	<i>Adornetto A, Romnola L, Morrene LA, Nucci C, Corasaniti M, Bagetta G, Russo R. (2020)</i>	<i>Nutrients / MDPI</i>	<i>Ginkgo Biloba (62)</i>
<b>Artículo científico</b>	<i>Weldy E, Stanley J, Koduri V, et al.(2020).</i>	<i>Ophthalmology Glaucoma</i>	<i>Cannabis (63)</i>
<b>Artículo científico</b>	<i>Molinari C, Ruga S, Farghali M et al. (2021)</i>	<i>Foods / MDPI</i>	<i>Combination of Natural Extracts (64)</i>
<b>Revisión científica</b>	<i>Stasilowicz A, Tomala A, Podolak L, et al. (2021)</i>	<i>International Journal of Molecular Sciences / MDPI</i>	<i>Cannabis (65)</i>
<b>Artículo científico</b>	<i>Fernandez-Albarral J, Martinez Lopez M, Marco E, et al. (2021)</i>	<i>Journal of Clinical Medicine / MDPI</i>	<i>Saffron (66)</i>
<b>Revisión científica</b>	<i>Valero Vello M, Peris-Martinez C, Garcia-Medina J, et al.(2021)</i>	<i>Foods / MDPI</i>	<i>Ginkgo biloba (67)</i>
<b>Revisión científica</b>	<i>Sim R, Sirasanagandla S, Das S et al.(2021)</i>	<i>Nutrients / MDPI</i>	<i>Ginkgo biloba (68)</i>

En la Tabla 2, podemos encontrar las características principales de los extractos naturales hallados a partir de la síntesis de la información reportada en los artículos, además, se expone su efecto, nombre con el que se identifica y el origen del extracto natural expuesto.

**Tabla 2.** Características de los extractos naturales

<b>Efecto / Extracto natural</b>	<b>Características</b>
Neuroprotector, Antiinflamatorio, Antioxidante/Ginkgo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posee resultados en estudios donde se evidencia mejoría notable en el flujo sanguíneo</li> </ul>

biloba	<p>por su efecto vaso dilatador.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aun no se cuenta con significativa evidencia sobre su beneficio a la conservación del campo visual.</li> <li>• Los múltiples extractos que posee el Ginkgo han demostrado otorgar electrones a los radicales libres, evitando la oxidación causada por estos.</li> <li>• Uno de sus valores agregados, se centra en la capacidad que tiene para actuar dentro de las mitocondrias.</li> <li>• Otorga estabilidad a la célula y a su mitocondria, dando continuidad a la correcta producción de ATP, dando la demanda necesaria a las células y evitar la vulnerabilidad por poca oxigenación y bajos niveles energéticos.</li> <li>• Preservación de la malla trabecular, al tener estrés oxidativo controlado y por ende la PIO en niveles óptimos no patológicos.</li> <li>• Se ha evidenciado su buen accionar en el glaucoma de presión intraocular normal, pues al aportar estabilidad vascular, evitando las anomalías en nervio óptico debido a la irregularidad vascular, que genera defectuoso riego sanguíneo y glaucomas de presión normal.</li> </ul>
Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contiene más de 400 componentes químicos y 60 cannabinoides.</li> <li>• Tienen una estructura carbocíclica con 21 carbonos, conformado por tres anillos: ciclohexano, tetrahidropirano y benceno.</li> <li>• Principal psicoactivo es el 9-tetrahidrocannabinol(9-THC).</li> <li>• Se ha evidenciado que, tras inhalarlo, vía oral, forma intravenosa, sublingual produce disminución de la presión intraocular.</li> <li>• Positivo para neuro protección.</li> <li>• Mantienen la presión intraocular en la retina.</li> <li>• Además, se produce un efecto relajante vascular a través de la activación de canales k+, por la vía GMP-c y del óxido nítrico.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se están realizando diferentes estudios para saber cómo se comporta el cannabis con la aplicación tópica.</li> </ul>
Bilberry Anthocyanins	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiene afinidad por los ojos y los tejidos vasculares.</li> <li>• Contiene antocianinas que son fuertes propiedades antioxidantes.</li> <li>• estabilizan las fibras de colágeno y tienen una forma positiva de trabajar que hacen biosíntesis de colágeno.</li> <li>• Disminuyen la permeabilidad y fragilidad capilar.</li> <li>• Inhiben la agregación de plaquetaria.</li> <li>• Previenen la liberación y síntesis de compuestos proinflamatorios como histamina, prostaglandinas y leucotrienos.</li> <li>• Ayudan a tener niveles bajos de glucosa en la sangre.</li> </ul>
Hydrophilic saffron extract	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protege las células de la retina de la hipertensión ocular.</li> <li>• Evita la muerte de los celulares ganglionares de la retina.</li> <li>• Diferentes estudios han demostrado que este extracto puede producir un efecto protector en la patología glaucomatosa.</li> </ul>
Polifenoles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son algunos alimentos que tienen un grupo de fenol en su molécula (flavonoides, quercetina, ligninas y lígandos, entre otros).</li> <li>• Son compuestos que no tienen función nutritiva, no tienen calorías como las vitaminas o minerales, pero que impactan de alguna forma al cuerpo y su funcionamiento.</li> <li>• Aspecto negativo: reducen la absorción de minerales como el hierro o el calcio.</li> <li>• Algunos estudios demuestran que son antioxidantes, antiinflamatorios y antitrombótica.</li> </ul>

#### 4.2.1 Extractos naturales con efecto neuroprotector.

**-Ginkgo Biloba:** Las membranas celulares resultan ser afectadas cuando de un radical libre se trata, el uso de este extracto ha demostrado que funciona para prevenir este daño dando estabilidad química a ese radical que al ser “químicamente inestable” es hostil para la función celular.

En otros estudios se ha evidenciado como el Ginkgo favorece los factores sanguíneos, que terminan teniendo resultados positivos en la circulación efectiva y las presiones diastólicas, en este caso en la circulación de la arteria oftálmica, adicionalmente los estudios han reportado una mejora en el glaucoma de hámster y ratones en etapas iniciales. A pesar de no mostrar mejoras en niveles de presión intraocular, si manifestó mejora en resultados de sensibilidad al campo visual (10).

*Tabla 3. Artículos científicos de extractos naturales como efecto neuroprotector del glaucoma*

<i>Extracto</i>	<i>Acción</i>	<i>Tipo de artículo</i>
<i>Cannabis (50)</i>	<i>- Antioxidante</i> <i>-Neuroprotector</i> <i>-Antiinflamatoria</i> <i>-Modulador del sistema inmunitario</i>	<i>Artículo de revisión.</i>
<i>Ginkgo Biloba (51)</i>	<i>-Ayudante a la mejor supervivencia celular</i> <i>-Regeneración células ganglionares</i> <i>-Favorecimiento en flujo y estabilizador del flujo sanguíneo</i>	<i>Ensayo clínico</i>



<p><i>Ginkgo Biloba (10)</i></p>	<p><i>-Aporta mejora en enfermedades circulatorias.</i></p> <p><i>-Dos componentes específicos, flavonoides y terpenoides</i></p> <p><i>-Trabaja de la mano con los efectos antioxidantes en la mitocondria; aporta neuroprotección evitando y protegiendo la toxicidad.</i></p>	<p><i>Artículo de revisión</i></p>
----------------------------------	--	------------------------------------

**Cannabis:** Las evidencias de beneficios a nivel sistémico por parte del cannabis aumenta año tras año, involucrando su efecto a favor de tratamiento del glaucoma aportando una acción neuro protectora, pues cuenta con uno de muchos compuestos activos que se encargaría de generar un efecto sobre los tejidos nerviosos, y retrasar o tratar la degeneración que conlleva el glaucoma y la pérdida de células nerviosas en las estructuras del nervio óptico (50,60).

Este compuesto activo específico es el Cannabinol, que en los diferentes estudios se identifica con las siglas CBN, y se enfatiza en este ya que los otros 400 compuestos poseen mecanismos de acción favorables a nivel sistémico para tratar distintas enfermedades, pero es este en específico el que genera el accionar sobre los efectos nocivos del glaucoma, otorgando viabilidad aun tratamiento coadyuvantes del glaucoma retrasando y dando neuroprotección a las estructuras directamente afectadas a nivel ocular (50).

#### 4.2.2 Extractos naturales con efecto antiinflamatorio

- **Arándano:** Así como sucede con el ginkgo, el arándano también posee unos flavonoides o fitonutrientes que aportan a la prevención, evitando que se desencadenen procesos inflamatorios en un glaucoma, pues a lo largo de los años se ha encontrado que sus componentes poseen cierta afinidad con los tejidos oculares y vasculares, el nombre de esta es antocianina, que aporta a la no liberación de compuestos pro inflamatorios (histamina, prostaglandinas y leucotrienos), adicionalmente posee componentes que otorga incluso cierta protección vascular general, evitando permeabilidad de vasos y que actúa en pro de la síntesis de colágeno en los tejidos que requieren tal proteína (39).

El alto contenido de la vitamina A lo hace como un alimento indicado para cuidar la salud visual, en algunas investigaciones ayuda a prevenir el ojo seco y rebaja la fatiga ocular, ya que, tiene como competentes importantes los flavonoides antoclaninas, y reparan las células nerviosas de la retina. Además, tiene como una propiedad importante de que protegen el colágeno es el que crea los tejidos oculares, es decir, que cuando en los ojos hay flacidez hace que se acelere el glaucoma y las cataratas. (45)

**Tabla 4.** Artículos científicos de extractos naturales como efecto antiinflamatorio del glaucoma.

<i>Extracto</i>	<i>Acción</i>	<i>Tipo de artículo</i>
<i>Arándano (46)</i>	<i>Antiinflamatorio</i> <i>Hipoglucémico</i> <i>Muco-estimulante</i> <i>Vasodilatador</i> <i>Agente reductos de lípidos</i>	<i>Tesis de grado</i> <i>Optometría</i>
<i>Arándano (69)</i>	<i>Antiinflamatorio</i>	<i>Revista brasileira de fruticultura</i>

#### 4.2.3 Extractos naturales con efecto antioxidante

**-Ginkgo Biloba:** Los componentes que tiene este extracto, han dado opción de ser usado también para la afección oxidante que posee esta enfermedad, en especial por los radicales libres que lo ocasionan, lo anterior se logra gracias al accionar de los fitonutrientes que el ginkgo posee y logra gestionar el refuerzo del sistema inmunológico, además de otorgar electrones faltantes a los radicales libres, es decir, reduce los agentes que alteran y generan oxidación, pues al otorgar esos electrones (38), estabilizan esos átomos que sin esos electrones son químicamente inestables y gestores de afecciones

oxidativas (33).

Actúan como protector a nivel celular los ácidos grasos como el omega-3 que juegan un papel fundamental, ya que, los pacientes que tienen glaucoma tienen niveles reducidos de estos ácidos. (46)

**-Extracto de azafrán:** Múltiples son las propiedades que se le atribuyen al extracto de azafrán, además cuenta con cierta polivalencia que le permite ser beneficioso para varios procesos biológicos, pero uno de los más resaltables, es su poder antioxidante, que va acompañado de su capacidad para la eliminación de radicales libres e incluso efecto antitumoral (40).

El uso de azafrán y en específico sus componentes ha sido blanco de varios estudios que permitan la eficacia de este usando los elementos correctos, es decir, al azafrán poseer varios componentes y ser parte de una familia de semejantes, se ha descubierto que no es ninguno más efectivo y usable que el "azafrán fresco de primer calidad de grado sargol", pues este cuenta con efectos más notorios que sus hermanos que pertenecen también a la misma familia, que poseen características de tamaño, color y poder de coloración indiferentes, se podría decir que son variantes al azafrán más efectivo ya mencionado (40).

La exposición con la que cuenta a malla trabecular, lo pone en una situación compleja cuando de radicales libres, estrés oxidativo y de futuro glaucoma se trata, ya que este al ser afectada por el estrés oxidativo recala en más una disfunción celular y mitocondrial, dando inicio a la apoptosis celular en la malla trabecular; el efecto que ejerce el azafrán sobre la malla y su composición celular, genera que a futuro se evite esa muerte celular generada por la oxidación y que las células que están afectadas pero aun funcionales, generen un proceso de rehabilitación sobre ellas al muy poco tiempo después de iniciado el tratamiento, que para el estudio revisado, se manejó por medio de capsulas (40).

**Tabla 5.** Artículos científicos de extractos naturales como efecto antioxidante del Glaucoma.

<i><b>Extracto</b></i>	<i><b>Acción</b></i>	<i><b>Tipo de artículo</b></i>
<i>Ginkgo Biloba (10)</i>	<i>Los flavonoides polifenólicos otorgan complemento a los radicales libres, reteniendo su efecto nocivo.</i>  <i>Estos extractos superan en efectividad a la vitamina E, pues</i>	<i>Revisión, ensayo clínico, reporte o experimental</i>

	<i>actúan sobre mitocondria, algo que no realiza la vitamina.</i>	
<i>Ginkgo Biloba (70)</i>	<i>Estado antioxidante disminuye el glaucoma.</i>  <i>Protege la función de las células ganglionares de la retina.</i>  <i>Vasoregulador y reológico.</i>	<i>Artículo</i>

El estudio revisado ha contado con personas que contaban con PIO normal o al menos controlada, además de ya haber sido pasado por tratamiento de timolol o dorzolamida, aun así, demuestra que existe un efecto antioxidante muy marcado, adicional a algunos componentes específicos que generan un efecto hipotensor que se le atribuye a ellos, a la crocina y crocetina (40).

Este extracto contiene carotenoides como la crocina y el crociten que son fuertes antioxidantes. En algunas investigaciones científicas por vía oral se consiguió reducir la presión intraocular en poco tiempo comparado con los pacientes que se trataron con placebo.

#### **4.2.4 Extractos naturales con efecto anti-apoptótico**

- **Ginkgo Biloba:** Se ha evidenciado que el flujo sanguíneo en personas con glaucoma de presiones intraoculares normales, reportan mejoría con el uso de extracto del árbol de ginkgo biloba, pues incrementa este flujo sanguíneo que es reducido en este casos, adicionalmente es importante resaltar que se ha encontrado que este efecto no se involucra con otros procesos sistémicos, es decir, no altera ritmo cardiaco, no altera la presión intraocular ni la presión arterial sistémica; su beneficio viene centrándose en prevenir procesos isquémicos o de hipoxia que recalen en apoptosis celular, en este caso en células nerviosas que se pierden progresivamente en un glaucoma ocasionando futura alteración visual (38).

El uso de este ha demostrado favorecer la tolerancia o cierta resistencia en procesos de hipoxia, logrando ejercer un proceso sobre el metabolismo neuronal, evitando que estas sufran fuertemente los efectos de un proceso isquémico y de hipoxia, favoreciendo notablemente a las neuronas y sus funciones naturales (39).

Este efecto se ha relacionado con el estrés oxidativo relacionado con ROS endógenas y

exógenas, también aumenta el flujo sanguíneo ocular, sin ser el campo visual concluyente (47).

Adicional a esta información protege del daño retiniano por radicales libres o peroxidación lipídica mediante flavonoides y terpenoides. En pacientes con el nervio óptico o de los fotorreceptores por daño lumínico se ha visto que mejora la supervivencia de las células ganglionares, acción protectora retiniana en modelos de isquemia reperfusión o disminución de la inflamación en animales con diabetes estreptozotocina, estos son los resultados de algunas investigaciones.

### **-Extracto de azafrán:**

La apoptosis es la vía que conduce a la muerte celular de un tipo inicialmente, como lo son los fotorreceptores y posteriormente a esto al resto de todas las células de la retina; lo que se busca que es que con el extracto de azafrán se pueda reducir esta degeneración celular asociada al glaucoma. (48)

Los ingredientes activos de este extracto: azafrán como el safran y las crocinas son carotenoides que tienen propiedades antioxidantes que se han demostrado en la retina. Se ha demostrado además que disminuye la degeneración celular retiniana que han sido expuesto a la luz, inhibir daño retiniano isquémico o la pérdida de células ganglionares en modelos de isquemia reperfusión, disminuir la degeneración de fotorreceptores o prevenir otro cierto tipo de daños.

*Tabla 6. Artículos científicos de extractos naturales como efecto apoptosis del Glaucoma.*

<i>Extracto</i>	<i>Acción</i>	<i>Tipo de artículo</i>
<i>Azafrán (48)</i>	<i>Apostosis-muerte celular</i>	<i>Revista: Guía de alimentación para enfermedades de la retina.</i>

## **5. Discusión**

La literatura existente desde el 2003, ha dejado al descubierto una gran posibilidad de dar paso a el uso de medicina natural o extractos naturales y sus componentes para

tratar el glaucoma, pero de la misma manera deja aun latente la duda sobre su efectividad y su uso seguro, aclarando que depende del extracto que se use, pues algunos han demostrado efectos secundarios que en muchos grupos poblacionales seria rechazada de forma inmediata (3), pero por otra parte también se ha demostrado que se podrían realizar aún más investigaciones al respecto, ya que en mucha de la literatura revisada, se ha concluido con que no es un estudio para ser tenido en cuenta en muchos ámbitos, por su pobre muestra o resultados apenas notables, pues si logran su objetivo, pero al final no son representativos para dar certeza sobre esta problemática a nivel general, generando que se plantee aun más la discusión de su uso, sin tener grandes respaldos de la parte científica.

Adentrados ya en los resultados arrojados, resalta algo supremamente importante, y es el efecto neuroprotector que tienen diferentes extractos revisados, porque si se ha evidenciado en los diferentes pruebas su protección sobre tejido celular nervioso, teniendo afinidad con tejido ocular, algo que es muy alentador en cuanto a la prosperidad del objetivo, ya que se ha nombrado que se busca detener, retrasar o tratar los efectos nocivos del glaucoma sobre las células ganglionares que al final son las más afectadas en ese proceso; por otra parte no se ha logrado evidenciar grandes beneficios en el control o disminución de la presión ocular, ya que esta sufre cambios mínimos, que es lo que los estudios resultan siendo estadísticamente no significativos, pero por otra parte, si se han visto beneficiados la preservación de la visión y del campo visual (13), donde la periferia no sufre daños significativos con la aplicación de los extractos estudiados, lo que arroja idea de su efecto directo sobre las células nerviosas y la anulación de la apoptosis celular de forma anómala (14,16).

Se ha notado una mejoría en el flujo sanguíneo cuando se habla de extracto ginkgo biloba, tomando en conjuntos los datos encontrados en los artículos a partir de esta revisión (tabla 5.), el glaucoma es una de las condiciones donde es válido y útil hacer uso del Ginkgo, puesto que ayuda a proteger el tejido nervioso del nervio óptico, evitando su deterioro y la apoptosis celular, ralentizando su evolución y evitando pérdida importante del componente celular y por ende de la función visual, adicionalmente cuenta con propiedades que dan protección evitando la oxidación mitocondrial, que con varios estudios se ha descubierto que disminuye en casi un 21% la oxigenación de las mitocondrias en pacientes con glaucoma, y así, afectando directamente a la función y estabilidad celular en general (10).

Sin embargo, no hay una evidencia significativa, por lo que se han hecho otros estudios o investigaciones con otros extractos como el cannabis que al ingerirlo de diferentes maneras produce una disminución de la presión intraocular y que también es neuro protector. Por otro lado, el Bilberry Anthocyanins no tiene estas propiedades anteriormente mencionadas (38), pero si disminuye la permeabilidad y fragilidad capilar, además de tener altos niveles de antioxidantes que ayudan a tener niveles bajos de azúcares en la sangre que es una propiedad muy importante ya que las enfermedades como la diabetes si no se tiene bajo supervisión, puede producir disminución en la visión,

al igual que los polifenoles también tienen altos niveles de antioxidantes. Por último, el extracto hydrophilic saffron extract evita la muerte de los celulares ganglionares de la retina protegiendo del glaucoma (59).

Por otro lado, el arándano según la tabla 4, pone en evidencia que es un extracto natural funcional para ser tenido en cuenta al momento de tratar el glaucoma, teniendo en cuenta que los flavonoides son los responsables de ello, todo eso debido a la afinidad que poseen por los tejidos vasculares y oculares para ser precisos, dando cierta estabilidad estructural que evite desde un inicio a que se elabore un proceso inflamatorio, se dice que a nivel estructural porque interviene en las paredes de los vasos sanguíneos, dando como resultado estabilidad, ya que posee componentes adicionales que son partícipes de la estimulación de la síntesis de colágeno en las zonas vasculares que requieren de esta proteína, además se presta como un estabilizador dando impermeabilidad a los mismos vasos (39), esto con el único fin de evitar la apertura de los mismos y dar paso a la cascada inflamatoria que tanto caracteriza a el glaucoma; tomando en conjunto estos datos, es posible pensar que dichos extractos podrían ser una prometedora terapia para el glaucoma.

Es decir que cada uno de los extractos que se han investigado tiene fuertes y grandes propiedades a la hora de tratar el glaucoma, esto muestra que muchas sustancias que se encuentran en la naturaleza pueden servir para tratar diferentes enfermedades como lo son el *Helianthus annuus* (semillas de girasol) ya que contienen alto grado de omega 3 que es un protector para la visión y evitar enfermedades oculares, o como *brassica itálica* que es un antioxidante como lo es el *Bilberry Anthocyanins* (38,42).

Por otra parte, durante toda la revisión se identificaron ciertas limitaciones para su desarrollo, entre ellas resalta la falta de información actualizada, pues a pesar de que se halló literatura de años muy recientes, se ha evidenciado que su contenido repite muchos aspectos generales que son básicos y que ya se conocen, adicionalmente resultan ser estudios que no refuerzan los artículos más antiguos que estaban a espera de más pruebas que validaran su teoría del uso indiscutible de extractos naturales.

Por otra parte, se evidenciaron varios estudios donde resaltaban que tal investigación no era estadísticamente significativa, y que requería de futuros estudios con mayor tamaño en la muestra para así tener una ratificación y poder concluir la efectividad de extractos naturales en el manejo del glaucoma.

Enfatizando en uno de los extractos, es importante discutir sobre el cannabis y su literatura hallada, ya que esta tuvo un punto en común en varios de los artículos revisados, y es sobre la ideología que poseen varias culturas, que desmeritan o prohíben el uso de este en cualquier ámbito, incluso el de su posible beneficio a la salud, todo lo anterior debido a sus efectos alucinógenos que son vistos como uno de sus efectos

secundarios más controversial y que lo sentencian aún más, a ser descartado por muchos grupos poblacionales.

## **6. Conclusiones**

Es posible concluir de la revisión realizada, que los extractos naturales expuestos tienen un gran potencial para ser contemplados para el tratamiento del glaucoma, aun carente de estudios que refuercen y los ratifiquen, pero con información hasta el momento que da una buena idea sobre su uso y la necesidad de seguir investigando.

Basado en la literatura revisada, se concluye con contundencia que el ginkgo biloba surge como uno de los extractos más relevantes, pues ha sido investigado en más ocasiones arrojando resultados múltiples y comprometedores, pues su efecto neuroprotector destaca respecto a los otros que fueron evaluados en la revisión.

Existen algunos extractos que carecen de investigación al ser comparados con otros, es el caso del azafrán y arándano, los cuales han sido investigados, pero de manera no tan amplia ni repetitiva como el ginkgo biloba y cannabis, lo que hace concluir su falta de respaldo científico reportado, para ser contemplado de la misma manera que ya se está haciendo con el cannabis o ginkgo.

El azafrán por su parte ha demostrado tener efectos antioxidantes y funciones neuroprotectoras, dando cierto blindaje a las células retinales, específicamente a las ganglionares, evitando ser afectadas por radicales libres y posteriormente evitar la apoptosis.

En lo que respecta al ginkgo biloba, que sin duda se cataloga como uno de los extractos más reportados en la literatura, se podría concluir su efecto va orientado hacia el flujo sanguíneo y su intervención para mejorarlo, dando como resultado un aliado para combatir procesos isquémicos, de hipoxia y de muerte celular, incluso en pacientes con glaucoma de presión intraocular normal.

El ginkgo es rico en fitonutrientes, agentes vegetales que han demostrado en algunos estudios favorecer al sistema inmunológico para poder combatir el proceso inflamatorio, además de otorgar electrones y evitar alteración química que resultan en radicales libres, que como se sabe, son nocivos y supremamente hostiles contra las células ocasionando un deterioro progresivo de las mismas y finalizando en apoptosis, eventos biológicos que se presentan en el glaucoma.

Para darle continuidad y concluir con los fitonutrientes, se ha demostrado que en el arándano también se cuenta con estos activos vegetales, que otorgan igualmente protección a las estructuras nerviosas, en especial las que se localizan en los tejidos oculares y vasculares, evitando la liberación de mediadores pro-inflamatorios y otorgando cierta estabilidad a las estructuras vasculares, evitando su permeabilidad.



Según la información revisada, el cannabis es importante resaltar que es el compañero del ginkgo biloba en lo que respecta a su investigación, ya que es parte del grupo de los extractos que hasta el día se ha investigado más, por lo menos frente al arándano y azafrán, que son los que más carecen de pruebas científicas que los validen.

La revisión colectiva de artículos científicos, han permitido concluir que tanto los registrados a principio de siglo y los más modernos tienen aún insuficiencias marcadas, tanto así, que no es prudente concluir de forma determinante que los extractos naturales poseen un efecto relevante y de grandes resultados, por lo cual se hacen necesarios más estudios desde la parte experimental como clínica para reconocer el impacto de los extractos naturales sobre el glaucoma.

Algunos resultados de investigaciones muestran que el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa como hay otros que mencionan que no lo es, así como los diferentes extractos y como podría ayudar a mejorar el glaucoma, cada extracto presenta diferentes características como hay unas en específicas que pueden estar en dos extractos como por ejemplo el Bilberry Anthocyanins y los polifenoles que son buenos antioxidantes ayudando a prevenir esta clase de enfermedades neurodegenerativas.

## 7. Bibliografía

1. Ige M, Liu J. Herbal Medicines in Glaucoma Treatment. *Yale J Biol Med*. 2020 Jun 29;93(2):347-353.
2. Rhee DJ, Katz LJ, Spaeth GL, Myers JS. Complementary and alternative medicine for glaucoma. *Surv Ophthalmol [Internet]*. 2001 Jul-Aug;46(1):43-55.
3. Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, de Hoz R, López-Villarín N, Salobar-García E, López-Cuenca I, Licastro E, Inarejos-García AM, Almodóvar P, Pinazo-Durán MD, Ramírez JM, Salazar JJ. Efectos neuroprotectores y antiinflamatorios de un extracto de azafrán hidrofílico en un modelo de glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2019 Ago; 20 (17): 4110.
4. Mi X-S, Zhong J-X, Chang RC-C, So K-F. Research advances on the usage of traditional Chinese medicine for neuroprotection in glaucoma. *J Integr Med [Internet]*. 2013;11(4):233–40.
5. World Glaucoma Association. ¿Qué es el glaucoma? ASOCIACIÓN MUNDIAL DEL GLAUCOMA [Internet]. 2021. Disponible en: <https://wga.one/wga/what-is-glaucoma/>.
6. Ansari Niloufar, Fariba Khodagholi. Natural Products as Promising Drug Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease: Molecular Mechanism Aspect. *Curr. Neuropharmacol[Internet]*.2013;11 (4): 414-429.
7. Araya JA, Ramírez AE, Figueroa-Aroca D, Sotes GJ, Pérez C, Becerra J, Saez-Orellana F, Guzmán L, Aguayo LG, Fuentealba J. Modulation of neuronal nicotinic receptor by quinolizidine alkaloids causes neuroprotection on a cellular Alzheimer model. *J Alzheimers Dis [Internet]*. 2014;42(1):143-55.
8. Gavilan J, Mennickent D, Ramirez-Molina O, Triviño S, Perez C, Silva-Grecchi T, Godoy PA, Becerra J, Aguayo LG, Moraga-Cid G, Martin VS, Yevenes GE, Castro PA, Guzman

- L, Fuentealba J. 17 Oxo Sparteine and Lupanine, Obtained from *Cytisus scoparius*, Exert a Neuroprotection against Soluble Oligomers of Amyloid- $\beta$  Toxicity by Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Alzheimers Dis*[Internet]. 2019;67(1):343-356.
9. Gomez J, Hernandez C, Iparraguirre A. Tratamiento paliativos en el Enfermedad de Alzheimer [Internet].2020;59(275)e727.
  10. Cybulska-Heinrich M, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: una terapia adyuvante para el glaucoma progresivo en tensión normal y alta [Internet]. 2012;18 390-402.
  11. Díaz Águila Y Obret Mendive I, Chaviano León G, Fumero González F, Domínguez Randulfe M. El glaucoma y las enfermedades sistémicas con compromiso vascular. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2020. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762020000400010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762020000400010)
  12. He S, Stankowska DL, Ellis DZ, Krishnamoorthy RR, Yorio T. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Jan/Feb;34(1-2):85-106.
  13. Criscuolo C, Fabiani C, Cerri E, Domenici L. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease and Glaucoma: From Common Degenerative Mechanisms Toward Neuroprotection. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017 Feb;27;11:53. doi: 10.3389/fncel.2017.00053.
  14. Coleman AL, Brigatti L. The glaucomas. *Minerva Med* [Internet]. 2001 Oct;92(5):365-79.
  15. Della Santina L, Inman DM, Lupien CB, Horner PJ, Wong RO. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J Neurosci*[Internet]. 2013 Oct 30;33(44):17444-57.
  16. McKinnon SJ, Lehman DM, Kerrigan-Baumrind LA, Merges CA, Pease ME, Kerrigan DF, Ransom NL, Tahzib NG, Reitsamer HA, Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Zack DJ. Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2002 Apr;43(4):1077-87.
  17. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol*[Internet]. 2001 Jan;119(1):89-95.
  18. Pérez Díaz Leonardo. El glaucoma: un problema de salud mundial por su frecuencia y evolución hacia la ceguera. *MEDISAN* [Internet]. 2014 Feb; 249-262. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014000200015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000200015&lng=es).
  19. Vila Duart Francesc. Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto. Generalitat de Catalunya Departament de Salut [Internet]. 2008. Disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2332/BIT\\_2008\\_20\\_03\\_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2332/BIT_2008_20_03_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
  20. Sabina MC, Menis Candela F, Beoletto V. Historia de las plantas medicinales. *UNA FARMACIA EN EL MONTE*. [Internet]. 2019.Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/126065>
  21. Ramírez S. The eye a window to the brain. Instituto de investigaciones oftalmológicas Ramon Castroviejo [Internet]. 2017.
  22. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. [Internet].1998.
  23. Xiao Z, Meng Q, Tsai JC et al. A novel optineurin genetic mutation associated with open-angle glaucoma in a chinese family. [Internet].2009.

24. Borrás J. El estrés Oxidativo en el Glaucoma: una carrera a contrarreloj. PMFarma. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.pmfarma.es/articulos/3119-el-estres-oxidativo-en-el-glaucoma-una-carrera-a-contrarreloj.html>
25. Del Olmo Aguado S. Papel de la mitocondria en la patogénesis del glaucoma y neuroprotección. Universidad de Oviedo. [Internet]. 2016. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=207747>
26. Stefansson E, Pederson DB, Jensen PK, La Cour M, Kilgaard JF, Bang K et al. Optic nerve oxygenation. Prog Retin Eye Res. [Internet]. 2005.
27. Labrada Y. Algunas consideraciones sobre la fisiopatología del glaucoma. Hospital Pediátrico Docente Provincial "Mártires de Las Tunas"[Internet]. 2007. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762007000200018](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762007000200018)
28. Tanuj D, Shalini M, Ramannjit S. Pathogenesis of glaucoma. In: Garg A, Relamed SH, Mortensen J, Bovett JJ, Marchini G, Carassa RG et al. Mastering the techniques of Glaucoma Diagnosis & Management. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. [Interne]. 2006.
29. Garrido G. El glaucoma, neuropatía óptica. Universidad de Salamanca. [Internet]. 2011.
30. National eye institute. ¿Quién corre el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto?[Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/en-espanolx/ojos-sanos/el-glaucoma/lo-que-usted-debe-saber>
31. Luna-Ortiz P y cols. La función mitocondrial y la cardio protección. Instituto Nacional de Cardiología. [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cma134g.pdf>
32. Jordan J. Apoptosis: muerte celular programada. Centro Regional de Investigaciones Biomedicas. Universidad de Castilla-La Mancha. [Internet]. 2003. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112>
33. Fernando Paredes Salido, Juan José Roca Fernández. Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. DESFARMA. [Internet]. 2002. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-influencia-los-radicales-libres-el-13034834>
34. Ortega Gutierrez, S. Excitotoxicidad y muerte de las neuronas, BIOLOGIA MOLECULAR. Investigación y ciencia: Mente y Cerebro. [Internet]. 2005. Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/creatividad-394/excitotoxicidad-y-muerte-de-las-neuronas-4065>
35. Beas Zarate, C. EL GLUTAMATO: DE NUTRIENTE CEREBRAL A NEUROTÓXICO. CIENCIA. [Internet]. 2005. Disponible en: [https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56\\_3/glutamato.pdf](https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_3/glutamato.pdf)
36. Abengochea B, Parrado ML. Glaucoma y Técnicas Quirúrgicas en el tratamiento del Glaucoma. Papel de enfermería. Universidad de Valladolid IOBA, España. [Internet]. 2015.
37. Gomez F, Toquica J, Hernandez P, Sarmiento D. Efecto hipotensor de la trabeculopastia láser. SOCIEDAD COLOMBIANADA DE OFTALMOLOGÍA. Colombia. [Internet]. 2017. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904878/efecto-hipotensor.pdf>

38. Rohini S, Rakshagan V, Jain AR. Natural remedies for management of glaucoma. Drug Invention Today [Internet]. 2018 Oct;10(10):2111–4. Disponible en: <https://search-ebSCOhost-com.hemeroteca.lasalle.edu.co/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,url,uid&db=asn&AN=131602211&lang=es&site=ehost-live>
39. Seong Hee Shim, Joon Mo Kim, Chul Young Choi, Chan Yun Kim, Ki Ho Ginkgo. Biloba Extract and Bilberry Anthocyanins Improve Visual Function in Patients with Normal Tension Glaucoma. Department of Ophthalmology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea [Internet]. 2012.
40. Mohammad Hossein Jabbarpoor Bonyadi, Shahin Yazdanid, Saeed Saada. The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma: a pilot study. BMC Complementary and Alternative Medicine. [Internet]. 2014;14:399.
41. Syed S. Hasnain, M. Ahmad Iqbal, Salma Iqbal O.D, Abbas D. Hasnain J.D. ¿Es el Glaucoma una enfermedad neurodegenerativa? Jphmedical [Internet]. 2012.
42. S. Pinar-Sueiro, R. Rodríguez-Puertas y E. Vecino. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. Elsevier [Internet]. 2011.
43. Seong Hee Shim, Joon Mo Kim, Chul Young Choi, Chan Yun Kim and Ki Ho Park. Ginkgo biloba Extract and bilberry anthocyanins improve visual function on patients with normal tension glaucoma. Journal of medicinal [Internet]. 2012.
44. Gabriela Gottau. Polifenoles: cuáles son sus beneficios en la prevención del glaucoma. Webedia. [internet]. 2021.
45. Eusebio Frutos Bravo. Arándanos: por qué es bueno comer arándanos para la vista. Laservision. [internet]. 2020.
46. Rojas Mejía Angela-M. Plantas medicinales en el manejo de enfermedades oculares. Universidad la salle. [internet]. 2007.
47. Margarita Labkovich, Erica B.. Jacobs. Ginkgo Biloba extract in ophthalmic and systemic disease, with a focus on normal-tension glaucoma. Pumed central [internet]. 2020.
48. Isabel Pinilla, Laura Campello, Pedro Lax, Nicolas Cuenca. Actualización sobre investigación con modelos animales de degeneración retiniana e influencia de la suplementación con neuro protectores. Guía sobre alimentación en las enfermedades de la retina [internet]. 2017.
49. Quarantana L, Detelli S, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Efecto del extracto de Ginkgo biloba sobre el daño preexistente del campo visual en el glaucoma de tensión normal. American Academy of Ophthalmology. [Internet]. 2003.
50. Expósito CL. El Cannabis en la práctica Clínica. RFM [Internet]. 2003 ; 26( 2 ): 127-130. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692003000200010&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692003000200010&lng=es).
51. Khoury R, Cross JM, Girkin CA, Owsley C, McGwin G Jr. The association between self-reported glaucoma and ginkgo biloba use. J Glaucoma. [Internet]. 2009.
52. Lee J, Sohn SW, Kee C. Efecto del extracto de Ginkgo biloba en la progresión del campo visual en el glaucoma de tensión normal. Glaucoma J. [Internet]. 2013.
53. Guo X, Kong X, Huang R, Jin L, Ding X, He M, Liu X, Patel MC, Congdon NG. Effect of Ginkgo biloba on visual field and contrast sensitivity in Chinese patients with normal

- tension glaucoma: a randomized, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. [Internet].2014.
54. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. [Internet].2003.
  55. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. [Internet].2016.
  56. Yang Y, Ma QY, Yang Y, et al. Evidence-based practice guideline of Chinese herbal medicine for primary open-angle glaucoma (qingfeng -neizhang). *Medicine (Baltimore)*. [Internet].2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29595636/>
  57. Cho HK, Kim S, Lee EJ, Kee C. Efecto neuroprotector del extracto de Ginkgo Biloba contra la degeneración hipóxica de las células ganglionares de la retina *in vitro* e *in vivo* . *Comida J Med* . [Internet].2019.
  58. Bungau S, Abdel-Daim MM, Tit DM, et al. Beneficios para la salud de los polifenoles y los carotenoides en las enfermedades oculares relacionadas con la edad. *Oxid Med Cell Longev* . [Internet]. 2019.
  59. Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Efectos neuroprotectores y antiinflamatorios de un extracto hidrofílico de azafrán en un modelo de glaucoma. *Int J Mol Sci* . [Internet].2019.
  60. Márquez N. El sistema endocannabinoide y su relación con el glaucoma, implicaciones terapéuticas: revisión de tema. *Salud visual y ocular* Vol. 17. [Internet].2019.
  61. Fei F, Su N, Li X, Fei Z. Neuroprotección mediada por productos naturales y sus derivados químicos. *Neural Regen Res* . [Internet].2020.
  62. Adornetto A, Rombolà L, Morrone LA, et al. Productos naturales: evidencia de que la neuroprotección se puede explotar en el glaucoma. *Nutrientes*. [Internet].2020.
  63. Weldy EW, Stanley J, Koduri VA, et al. Percepciones del uso de marihuana para el glaucoma de pacientes, minoristas de cannabis y especialistas en glaucoma. *Glaucoma Oftalmol* . [Internet].2020.
  64. Molinari C, Ruga S, Farghali M, et al. Effects of a New Combination of Natural Extracts on Glaucoma-Related Retinal Degeneration. *Foods*. [Internet].2021.
  65. Stasiłowicz A, Tomala A, Podolak I, Cielecka-Piontek J. *Cannabis sativa* L. as a Natural Drug Meeting the Criteria of a Multitarget Approach to Treatment. *Int J Mol Sci*. [Internet].2021.
  66. Fernández-Albarral JA, Martínez-López MA, Marco EM, et al. ¿Puede el azafrán prevenir la desregulación de las citoquinas retinales inducida por la hipertensión ocular en ratones? *J Clin Med* . [Internet].2021.
  67. Valero-Vello M, Peris-Martínez C, García-Medina JJ, et al. Buscando el Potencial Antioxidante, Antiinflamatorio y Neuroprotector de los Alimentos Naturales y Complementos Nutricionales para la Salud Ocular en la Población Mediterránea. *Alimentos*. [Internet].2021.
  68. Sim RH, Sirasanagandla SR, Das S, Teoh SL. Treatment of Glaucoma with Natural Products and Their Mechanism of Action: An Update. *Nutrients*. [Internet].2022.
  69. Fachinello JC. Blueberry. Scielo Brasil. [Internet]. 2008. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbf/a/7fR3MYFJZPqJ4pYF3hvFt9h/?lang=en>

70. García JJ, Rubio-Velazquez E, López-Bernal MD, Cobo-Martinez A, Zanon-Moreno V, Pinazo-Duran MD, del-Rio-Vellosillo M. Glaucoma and Antioxidants: Review and Update. *Antioxidants*. [Internet].2020. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/11/1031/htm>