

**Losartán tópico como tratamiento en defectos epiteliales corneales: una Revisión
Sistemática de la Literatura**

Laura Estefany Silva García y Juan David Suarez Prada

Director

Olivia Margarita Narváez Rumie

Doctorado en Ciencias de la Salud

Universidad Santo Tomas, Bucaramanga

División de Ciencias de la Salud

Especialización en Segmento Anterior y Lentes de Contacto

2025

Contenido

Introducción	8
1. Losartán tópico como tratamiento en defectos epiteliales corneales: una revisión sistemática de la literatura	12
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Justificación.....	15
1.3. Objetivos.....	16
1.3.1. Objetivo general.....	16
1.3.2. Objetivos específicos	17
2. Marco teórico.....	17
2.1. Uso del losartán tópico en defectos epiteliales corneales.....	18
2.1.1. Fisiopatología de los defectos epiteliales corneales	18
2.1.2. Mecanismos de acción del losartán a nivel ocular	19
2.2. Marco conceptual	21
2.3. Marco legal.....	22
3. Métodos	23
3.1. Población y criterios de selección de documentos	23
3.1.1. Criterios de inclusión.....	24
3.1.2. Criterios de exclusión	24
3.2. Variables.....	24
3.3. Procedimiento.....	26
3.3.1. Estrategia pico	26

3.3.2. Estrategia de búsqueda	26
3.3.3. Selección de artículos	26
3.4. Plan de análisis.....	27
3.5. Evaluación de sesgos.....	27
3.6. Consideraciones éticas	27
4. Resultados.....	28
4.1. Síntesis de resultados.....	29
5. Discusión	30
6. Conclusión.....	33
Referencias.....	35

Lista de tablas

Tabla 1. *Operacionalización de variables* 24

Tabla 2. *Descripción de las características bibliométricas* 29

Lista de figuras

Figura 1. *Mapa conceptual defectos epiteliales corneales* 17

Figura 2. *Diagrama de flujo de selección de estudios* 28

Resumen

Objetivo: caracterizar bibliográficamente y analizar los efectos terapéuticos y la seguridad del losartán tópico en córnea, a partir de la evidencia publicada en los últimos diez años. **Metodología:** revisión sistemática de literatura en bases de datos indexadas Embase, ProQuest, Scielo, ClinicalKey, PubMed y Scielo, haciendo uso de descriptores MeSH y DeCS en español e inglés, en combinación con operadores booleanos, incluyendo estudios de entre 2015 y 2025, con método de diseño experimental in vivo, reportes clínicos humanos o serie de casos, en texto completo en español o inglés. Fueron excluidos artículos con método in vitro, sin datos metodológicos, duplicados o con más de 10 años de antigüedad. Finalmente fueron incluidos 7 artículos. **Resultados:** los estudios incluidos se publicaron entre 2022 y 2025, todos en idioma inglés. Tres de estos se desarrollaron con modelos experimentales en conejos y cuatro con estudios clínicos en humanos. La concentración más empleada fue de 0,8 mg/ml con una frecuencia de 6 veces al día, cumpliendo esquemas de reducción progresiva en tratamientos prolongados. En los modelos animales el losartán logró disminuir la generación de miofibroblastos atenuando la fibrosis corneal, teniendo mayor eficacia en lesiones tempranas o de menor complejidad. En fibrosis establecidas dio muestra de apoptosis de miofibroblastos y tendencia a aclaramiento del estroma, teniendo una reducción del hazo modesta en corto plazo. En casos clínicos humanos los pacientes experimentaron mejoría en transparencia de la córnea y agudeza visual aun cuando el tratamiento con esteroides había fracasado. No hubo reporte de eventos adversos. **Conclusiones:** el losartán tópico es una posible alternativa a los tratamientos de fibrosis y cicatrices corneales, dando muestra de eficacia en estudios en animales y humanos.

Palabras clave: losartán tópico, córnea, fibrosis corneal, defectos epiteliales, transparencia corneal

Abstract

Objective: To bibliographically characterize and analyze the therapeutic effects and safety of topical losartan in the cornea, based on evidence published in the last ten years. **Methodology:** Systematic literature review in indexed databases Embase, ProQuest, Scielo, ClinicalKey, PubMed, and Scielo, using MeSH and DeCS descriptors in Spanish and English, in combination with Boolean operators, including studies from 2015 to 2025, with in vivo experimental design method, human clinical reports, or case series, in full text in Spanish or English. Articles with in vitro method, without methodological data, duplicates, or older than 10 years were excluded. Finally, 7 articles were included. **Results:** The included studies were published between 2022 and 2025, all in English. Three of these were developed with experimental models in rabbits and four with clinical studies in humans. The most commonly used concentration was 0.8 mg/ml with a frequency of 6 times a day, following progressive reduction schemes in prolonged treatments. In animal models, losartan managed to decrease the generation of myofibroblasts, attenuating corneal fibrosis, having greater efficacy in early or less complex lesions. In established fibrosis, it showed apoptosis of myofibroblasts and a tendency to stromal clearing, having modest haze reduction in the short term. In human clinical cases, patients experienced improvement in corneal transparency and visual acuity even when steroid treatment had failed. There were no reports of adverse events. **Conclusions:** Topical losartan is a possible alternative to the treatments of corneal fibrosis and scarring, showing efficacy in studies in animals and humans.

Keywords: topical losartan, cornea, corneal fibrosis, epithelial defects, corneal transparency

Introducción

El epitelio corneal es la capa más externa de la córnea, compuesta por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, este desempeña funciones de protección y estabilidad de la superficie ocular, actúa como una barrera frente a agentes externos, participa en la homeostasis de la película lagrimal y en el proceso de regeneración celular. Sin embargo, estas condiciones pueden verse alteradas a causa de traumatismos, quemaduras químicas, infecciones, procedimientos quirúrgicos, y defectos epiteliales persistentes; en este contexto el losartán tópico surge como una posible solución (1).

Por su parte, los defectos epiteliales de la córnea se definen como una falla de la epitelización corneal en los siguientes diez días posteriores a una lesión, en donde se compromete la integridad del epitelio corneal y estromal. La incidencia exacta de los defectos epiteliales no está establecida, sin embargo, se calcula que hay menos de 200.000 casos anuales en EE.UU. (2), donde se ha estimado una prevalencia de opacidad corneal del 6.5% entre 2013 y 2020, las causas más comunes fueron distrofias corneales 64.66%, edema 18,25%, úlceras 7,78%, queratoconjuntivitis 7,18%, degeneración 5.62%, neovascularización 6,27% y traumas 5,28% (3).

Aun cuando los datos globales exactos acerca de su prevalencia son variables, por lo general confluyen en que la pérdida visual causada por opacidades corneales secundarias y defectos epiteliales terminan siendo una carga considerable, más aún en contextos en los que se presenta incidencia alta de queratitis infecciosa, como por ejemplo la bacteriana por *Pseudomonas*, casos en los que las cicatrices corneales que se derivan persisten incluso durante meses, aun después de tratamiento antimicrobiano, lo que deteriora la visión dejando a los profesionales sin opciones terapéuticas distintas al trasplante (4).

Ante estas alteraciones el losartán tópico ha demostrado disminuir la inflamación corneal al bloquear los receptores AT1, inhibiendo la fibrosis corneal que forman miofibroblastos, células responsables de generar opacidades en respuesta a alguna lesión, además modula la regeneración epitelial mejorando la cicatrización y reduciendo el riesgo de generar defectos epiteliales persistentes (5).

De acuerdo con estudios previos, estos cuadros clínicos en tratamiento con lágrimas artificiales convencionales no representan avances significativos y retrasan el mecanismo adecuado de regeneración, sin embargo, se ha evidenciado que la línea de tratamiento con losartán ofrece resultados prometedores. En una investigación sobre el losartán tópico ocular en ensayos clínicos para la prevención y el tratamiento de la fibrosis por cicatrices corneales y otras enfermedades y trastornos oculares se demostró que su uso tópico tiene el potencial de tratar numerosas patologías de la córnea y el segmento anterior del ojo que están mediadas por miofibroblastos debido a sus efectos en la transducción (1).

Por otro lado, también disminuye los depósitos corneales en las distrofias corneales, así mismo, se habla del losartán tópico como un candidato potencial para el tratamiento más efectivo en el cierre de los defectos epiteliales corneales y para disminuir la fibrosis cicatricial en las córneas con defecto epitelial persistente, independientemente de su etiología (1).

La aplicación tópica del losartán se asocia en la inhibición del factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), citoquina presente en la diferenciación de miofibroblastos y la producción de matriz extracelular desorganizada, la cual se encuentra involucrada tanto en la fibrosis estromal como también en la alteración de la regeneración epitelial. Algunos estudios preclínicos han demostrado que el losartán tópico reduce la densidad de miofibroblastos y favorece

la reestructuración tisular, lo que sugiere que su efecto antifibrótico puede tener implicaciones terapéuticas en defectos epiteliales (5).

Sumado, la evidencia clínica en humanos indica algunos casos clínicos de éxito en el tratamiento de opacidad corneal, pacientes post Cross-Linking, post Lasik, Post Queratotomía radial y con cicatrices post infecciones han mostrado mejoría en la agudeza visual y una reducción de las opacidades corneales tras iniciar tratamiento con losartán tópico (3). Así mismo, se evidenció que el tratamiento tópico con losartán redujo de forma más eficaz la opacidad corneal y la formación de miofibroblastos estromales tras una lesión corneal (6).

Además, se ha comprobado clínicamente en un estudio controlado en una paciente con trauma ocular que desarrolló opacidad corneal y se abordó farmacológicamente con losartán tópico, demostrando como su efecto minimiza las neovascularizaciones y preserva la transparencia corneal, reduciendo el depósito de matriz extracelular y la fibrosis corneal (7). De igual manera, en un estudio realizado en conejos con haze corneal post quirúrgico, se evidenció la inhibición que tiene el losartán en la generación de miofibroblastos, así como también disminuye el colágeno estroma tipo IV dando como resultado una mejora significativa en la cicatrización del haze corneal (8).

De hecho, en múltiples estudios se habla sobre el efecto o mecanismo bifásico en el tratamiento de la fibrosis estromal corneal con losartán tópico en donde desencadena inicialmente la apoptosis de los miofibroblastos seguida por una migración de los fibroblastos corneales al tejido fibroso en donde se organizan y reabsorben la matriz extracelular (9). En un estudio que explora la eficacia y seguridad del losartán tópico, en la profilaxis y el tratamiento de la fibrosis corneal en animales, demostró que el losartán tópico a 0,8 mg/ml en solución salina equilibrada aplicado seis veces al día fue eficaz en el tratamiento de la fibrosis estromal producida por la lesión

por quemaduras alcalinas, la densidad de miofibroblastos estromales disminuyó y aumentó la apoptosis de células estromales (10).

Así mismo, se ha demostrado en una serie de casos de cicatrices corneales inducidas por el virus del herpes simple o la varicela-zóster en tratamiento ~~tópico~~ con losartán tópico ocular es potencialmente una alternativa efectiva en el tratamiento de la fibrosis estromal causada por estos agentes (11). En humanos también se han documentado casos en los que el losartán tópico a 0,8 mg/mL con administración de 6 veces diarias mejora la opacidad corneal tras queratitis bacteriana, recuperando agudeza visual (4), aunque la recomendación en otros estudios es utilizar concentraciones de 0,2 mg/mL cuando se presentan defectos epiteliales, evitando así toxicidad hasta la manifestación de la cicatrización inicial (11).

Esta revisión sistemática busca proporcionar una evaluación crítica y actualizada de la literatura disponible sobre el uso del losartán tópico en el tratamiento de defectos epiteliales corneales. El epitelio corneal tiene una gran capacidad de regeneración, sin embargo, cuando este proceso se ve alterado se compromete la integridad corneal, ante la necesidad de opciones terapéuticas se inicia una exploración al uso del losartán tópico como una alternativa para estimular la regeneración epitelial, por ello surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la posología en los diferentes usos del losartán tópico en defectos epiteliales corneales?

1. Losartán tópico como tratamiento en defectos epiteliales corneales: una revisión sistemática de la literatura

1.1. Planteamiento del problema

La córnea constituye una de las más relevantes estructuras para la visión ya que funciona como la primera superficie refractiva del ojo, manteniendo la transparencia que se requiere para que ingrese luz; el epitelio se compone de varias de capas de células escamosas no queratinizadas, cumpliendo funciones críticas que protegen de agentes externos, además dan mantenimiento a la homeostasis de la película lagrimal. Sin embargo, a pesar de su capacidad de autorrenovación, algunos factores tienden a causar interrupción en su equilibrio fisiológico, lo que causa defectos epiteliales corneales persistentes. Este tipo de lesiones ocurren en caso de que el epitelio no cicatrice adecuadamente luego de 10 días luego de la afectación, conduciendo a la exposición del estroma subyacente, aumentando la vulnerabilidad a opacidades, infecciones e incluso fibrosis (3).

Estos defectos epiteliales representan un desafío clínico debido a que sus etiologías son múltiples, incluyendo queratitis infecciosa, traumatismos mecánicos, quemaduras químicas, enfermedades sistémicas que afectan la superficie ocular y complicaciones postquirúrgicas (como tras queratotomía radial o PRK). Algunos datos recientes dan muestra de que la opacidad corneal que deriva de estos procesos es una de las causas principales de ceguera evitable, la cual solo es superada por las cataratas (3). En otros contextos como el asiático y el latinoamericano la queratitis infecciosa por causa de pseudomonas o por virus del herpes simple tiene mayor prevalencia, los defectos epiteliales retrasan la recuperación visual además que predisponen a que las cicatrices se hagan permanentes, impactando de forma directa la calidad de vida del paciente (4).

Aun cuando la magnitud del problema es grave, los tratamientos convencionales entre los que se encuentran los lubricantes oculares, esteroides tópicos, lentes de contacto terapéuticos y mitomicina C en algunos casos, no logran generar los resultados deseados. Al utilizar prolongadamente esteroides se aumenta el riesgo de retraso de la cicatrización además que se abren las puertas a infecciones oportunistas; en cuanto a la mitomicina C, a pesar de su función antifibrótica ha sido asociada con complicaciones estromales y toxicidad epitelial (12). Es por esto por lo que se considera aun no resuelta en muchos escenarios la necesidad clínica del abordaje de los defectos epiteliales, justificando así la investigación en cuanto a nuevas alternativas farmacológicas.

En este sentido, el losartán, que se ha conocido siempre como antagonista de los receptores de angiotensina II, ahora ha sido visto como una opción terapéutica que promete. Los estudios básicos han dejado ver que este inhibe la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), citoquina clave para diferenciar entre fibroblastos a miofibroblastos, los cuales son responsables de la fibrosis corneal y de la pérdida de transparencia (1). Algunos estudios en animales han dejado ver que al aplicarlo de forma tópica este reduce considerablemente la densidad de miofibroblastos, además de favorecer la reorganización de la matriz extracelular, promoviendo la cicatrización ordenada del epitelio (12).

Recientemente se ha despertado interés en documentar esta función en estudios de caso e incluso de series pequeñas, tal como es el caso de la paciente con cicatriz corneal secundaria a queratitis por pseudomonas que presentó reducción de la opacidad y mejoría visual a los nueve meses de tratamiento aplicando losartán tópico a 0.8 mg/mL en conjunto con vitamina C oral (4). Resultados que se asemejan a algunos en casos de fibrosis post-LASIK y en pacientes con cicatrices a causa de infecciones virales (12). Aun cuando esta evidencia es preliminar, estos

descubrimientos apuntan hacia un papel dual del losartán, como facilitador de reepitelización y como modulador antifibrótico.

No obstante, el nivel de eficacia terapéutica del losartán depende de manera estrecha de su dosificación y seguridad, el consenso apunta hacia bajas concentraciones de unos 0,2 mg/mL para casos de defectos epiteliales abiertos, minimizando así la toxicidad, también resaltan la posibilidad de aumentar la dosis hasta 0,8 mg/mL cuando se completa la cicatrización inicial (1) (13). A diferencia de estas dosis mínimas, las concentraciones de entre (8–40 mg/mL suelen provocar intensa irritación e incluso defectos epiteliales persistentes en modelos animales (14). Dichos hallazgos dejan en claro la necesidad de que se definan protocolos que permitan un uso clínico específico, maximizando la eficacia y reduciendo el riesgo de eventos adversos.

Aun cuando ya se ha recorrido camino en su estudio, el losartán tópico en este uso se encuentra en fase exploratoria, los modelos disponibles responden a reportes de casos aislados o modelos preclínicos, limitando así la posibilidad de llegar a conclusiones definitivas. Aun no existen ensayos clínicos controlados a gran escala que gocen de la robustez necesaria para comprobar la eficacia y seguridad de su uso en humanos (3).

Por último, la relevancia de este problema recae sobre el hecho de que los defectos epiteliales persistentes son una causa que aporta gran número a la discapacidad visual prevenible, al tiempo, representan también la oportunidad de introducir terapias y mecanismos ajenos a los tratamientos convencionales. El losartán, modulando la fibrosis y favoreciendo la reestructuración tisular, merece ser revisado a fondo antes de su implementación clínica, esto haciendo uso de una revisión sistemática en la que la evidencia se encuentre sintetizada, identificando los escenarios clínicos en que ha sido usado y le de valor a los resultados que se han obtenido, discriminándolos en términos de transparencia corneal, cicatrización y seguridad.

1.2. Justificación

Los defectos epiteliales corneales son una alteración que genera un impacto significativo en la salud visual, comprometiendo potencialmente la transparencia de la córnea y a su vez la agudeza visual, lo que suele generar discapacidad temporal o permanente en muchos de los sujetos quienes la sufren. Con base en reportes recientes, las enfermedades de la córnea en general y de manera particular las opacidades que se generan por defectos epiteliales son de las principales causas de ceguera evitable mundialmente, aportando una carga de enfermedad que afecta desproporcionadamente la salud de países de bajos y medianos ingresos (15). Dichas alteraciones encuentran su causa en quemaduras químicas, traumatismos, procesos infecciosos, entre otros, y al no solucionarse espontáneamente se consideran un reto terapéutico exigente.

El uso de tratamientos convencionales como antibióticos tópicos, procedimientos quirúrgicos o aplicación de corticoides poseen aun importantes limitaciones. El uso de forma prolongada de este tipo de tratamiento que reducen la inflamación, se han asociado a graves efectos adversos entre los que se encuentran el retraso de la cicatrización epitelial o el aumento de la presión intraocular. De igual manera, agentes antifibróticos como por ejemplo la mitomicina C presentan una eficacia parcial, ya que tienen un perfil de toxicidad que afecta su seguridad clínica (16). Las anteriores limitaciones en los agentes explorados impulsan a la indagación de distintas alternativas farmacológicas que cumplan de manera más efectiva en términos de seguridad y eficacia.

Ante este escenario, el losartán tópico ha aparecido en la escena como una innovadora estrategia. Se ha documentado que este inhibe la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) lo que bloquea la diferenciación entre fibroblastos y miofibroblastos, los cuales son responsables de la fibrosis estromal y la pérdida de transparencia (6). Adicionalmente favorece la

reorganización de la matriz extracelular, promoviendo también la reepitelización corneal (1). Se han realizado pruebas en modelos animales en los que se ha demostrado reducción significativa de la cicatrización fibrosa posterior a quemaduras alcalinas y cirugías refractivas, para el caso de humanos, algunos casos clínicos dan muestra de reducción de opacidades corneales y mejoría visual en pacientes con tratamiento de colirios de losartán (4) (12).

La pertinencia del presente estudio responde a la inexistencia de guías clínicas y consensos internacionales que definan las concentraciones adecuadas y seguras, las precisas indicaciones o esquemas de dosificación óptimos para el uso del losartán en este tipo de defectos, este vacío de conocimiento permite justificar el lugar de una revisión sistemática que permita contrastar y sintetizar la evidencia disponible, identificando así limitaciones y beneficios, aportando al desarrollo de protocolos estandarizados para la administración del medicamento en esta patología.

Sumado a lo anterior, el reposicionamiento de un medicamento que goza de amplia disponibilidad y de un costo relativamente bajo como lo es el losartán, abre nuevas posibilidades aportando ventajas significativas en términos sociales y económicos, de manera especial en contextos en los que los recursos son limitados y poseen alta prevalencia de ceguera evitable. Este estudio, no solo busca contribuir a la generación de conocimiento científico actualizado, sino que busca también impactar de forma práctica la atención clínica, abriendo nuevas líneas de investigación en los campos de oftalmología y optometría.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Describir la posología en los diferentes usos del losartán tópico en defectos epiteliales corneales mediante una revisión sistemática.

1.3.2. Objetivos específicos

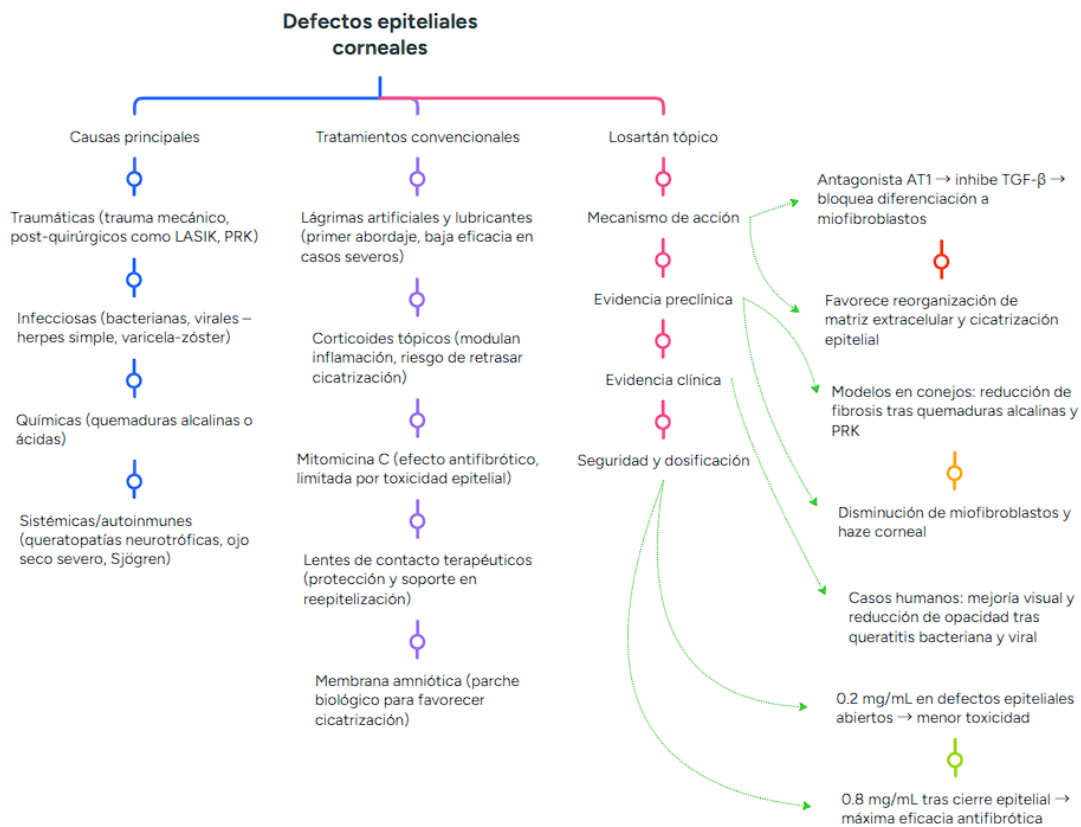
Caracterizar bibliográficamente los artículos que tratan el tema de interés.

Examinar el mecanismo de acción del losartán tópico en defectos epiteliales corneales, así como sus efectos terapéuticos.

Analizar los efectos adversos del uso del losartán tópico en los defectos epiteliales corneales.

2. Marco teórico

Figura 1. Mapa conceptual defectos epiteliales corneales



2.1. Uso del losartán tópico en defectos epiteliales corneales

2.1.1. Fisiopatología de los defectos epiteliales corneales

La córnea es una ventana delicada que permite la entrada de luz a través del ojo, su primera línea de defensa es el epitelio corneal, esta es una capa de células escamosas que se organizan en 5 a 7 niveles, no solo protegiendo sino también colaborando en la precisión óptica de la visión. Este se renueva constantemente debido a las células madre que se ubican en la periferia corneal, estas generan células basales que migran hacia el centro, se diferencian en células superficiales y aladas, finalmente, son descamadas al film lagrimal (2).

Tras sufrir una lesión superficial se produce la activación de un proceso complejo para la cicatrización epitelial, esto sucede de 7 a 14 días, influyendo en estos distintos factores de crecimiento como EGF, KGF, HGF, IGF-1, entre otros, y algunas citocinas como IL-1 y TNF- α se encargan de la coordinación de la migración, proliferación y remodelación de la matriz extracelular que trabaja en la restauración de la continuidad del epitelio (2).

Durante esta respuesta, la integridad de la membrana basal epitelial es crucial, si esta permanece intacta el epitelio nuevo es adherido de manera firme al estroma en una semana aproximadamente; caso contrario, cuando las lesiones comprometen membrana basal y estroma subyacente su reparación es más prolongada, en algunos casos de 8 semanas (2).

En orden a lo anterior, los defectos epiteliales persistentes suelen incluir daño estromal, conllevando a riesgo de necrosis y opacidades corneales debido a fibrosis (16); un defecto epitelial corneal persistente también conocido como *persistent epithelial defect*, PED, es una lesión del epitelio corneal que no se reepiteliza a los 10 - 14 días a pesar de ser tratado con el manejo estándar de soporte (2). Se diferencia de las abrasiones corneales agudas pues estas sanan en la primera

semana, para el caso de los PED la falla en la cicatrización termina por exponer el estroma subyacente prolongadamente, predisponiéndolo a complicaciones graves como úlceras estromales, vascularización, infección secundaria, perforación e intensa cicatrización con pérdida visual significativa (15).

Es por lo anterior que se hace necesaria tanto la identificación como el tratamiento temprano de las causas subyacentes que aportan al entorpecimiento de la regeneración epitelial, estos mecanismos que encausan al defecto epitelial crónico involucran por lo general alteraciones en la adhesión de células basales, inflamación descontrolada, déficit de células madre limbares o inervación corneal deficiente, entre otros males, entre las causas más comunes de defectos epiteliales persistentes suelen incluirse traumatismos y cirugías corneales, enfermedades de la superficie ocular, infecciones corneales severas, factores iatrogénicos o tóxicos y neuropatía corneal (15).

2.1.2. Mecanismos de acción del losartán a nivel ocular

El losartán es un selectivo antagonista del receptor AT1 de angiotensina II, el cual se usa ampliamente para el tratamiento de la hipertensión arterial por vía sistémica. Además de sus efectos cardiovasculares esta posee actividad antifibrótica potente que es mediada por la inhibición de la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (17), propiedad que es particularmente relevante en el contexto ocular debido a que el rol central que cumple la TGF- β en la cicatrización corneal patológica. Luego de una lesión corneal profunda comprometiendo el epitelio y su membrana basal, cantidades enormes de TGF- β 1 y TGF- β 2 que provienen del epitelio lesionado, el humor acuoso, la lagrime y células inflamatorias son difundidas hacia el estroma, activándose de manera local (1).

El influjo de citocinas causa diferenciación de los queratocitos residentes, además de fibroblastos infiltrantes derivados de médula ósea en miofibroblastos corneales, estas últimas son células efectoras claves en el desarrollo de fibrosis ya que producen matriz extracelular desordenada, siendo menos transparentes que los queratocitos normales, estos forman físicamente parte del Haze o nubosidad corneal, característica de las cicatrices. Cuando se presentan condiciones ideales, la regeneración de la membrana epitelial de manera oportuna causa limitación del paso de TGF- β al estroma, provocando regresión de miofibroblastos, lo que restaura la transparencia (1).

Cuando la membrana basal no se regenera en el tiempo necesario, la señal TGF- β persiste, perpetuando los miofibroblastos, consolidando una cicatriz estromal densa además de duradera. Este proceso explicó desde hace mucho tiempo lo inevitable de algunas opacidades corneales características de injurias severas. Es aquí donde entra a la ecuación el losartán, modulando la respuesta fibrosa corneal, penetrando el estroma, actuando en distintos niveles de la vía de TGF- β , bloquea el receptor AT1/angiotensina II, secuestrando al TGF- β por colágeno IV, pasando a la apoptosis/reversión de miofibroblastos (1).

A manera de resumen, el losartán tópico modula de manera integral la cicatrización ocular, bloqueando la cascada angiotensina/TGF- β a nivel molecular, facilitando la reconstrucción de la membrana basal que se encarga de secuestrar las citocinas, conduciendo a la regresión de las células que causan la fibrosis, lo que devuelve al estroma su capacidad de aclaramiento (4).

2.2. Marco conceptual

Losartán tópico: es el antagonista del receptor AT_1 de angiotensina II el cual se formula como colirio, has sido investigado en modelos animales y en estudios clínicos como tratamiento para la fibrosis corneal por lesiones, quemaduras químicas o cirugía refractiva (18).

Fibrosis corneal: es la opacidad estromal que tiene por causa la acumulación desorganizada de matriz y miofibroblastos, por lo general se presenta por causa de lesiones profundas o cirugía refractiva, alterando la transparencia y la calidad visual (19).

Señalización TGF- β : es la principal vía celular en la inducción de miofibroblastos y en la producción de matriz extracelular. El losartán la inhibe y reduce la formación de cicatrices corneales (3).

Miofibroblastos corneales: son células que se derivan de queratocitos o fibroblastos que expresan α -SMA generando matriz opaca (20).

Penetración corneal completa: es una condición que se hace necesaria para la actuación sobre fibrosis profunda, esta característica ha sido observada en el losartán, capaz de alcanzar toda la profundidad corneal (10).

Concentración terapéutica (0,8 mg/mL): es la dosis más eficaz en estudios preclínicos para la inhibición de la fibrosis en ausencia de toxicidad relevante, además de ser la dosis más utilizada, es la recomendada también en humanos (14).

Reversibilidad de cicatrices establecidas: Es el notable aclaramiento de la fibrosis corneal crónica, esta se ha dado mediante el uso de losartán tópico incluso después de meses o años de su presencia en la córnea (20).

Tolerabilidad y seguridad tópica: es la capacidad de ser tolerado de un medicamento en ausencia de efectos adversos graves o complicaciones (19).

2.3. Marco legal

Uso off-label: en Colombia este se denomina "Uso No Incluido en el Registro Sanitario" (UNIRS), esto se define como la administración de un medicamento en indicaciones diferentes a las que se encuentran aprobadas por la autoridad sanitaria (INVIMA), lo que incluye variaciones en dosis, población, duración y vía de administración respecto a lo autorizado en la ficha técnica que se encuentra en el medicamento (21) (22).

Procedimiento formal requerido: al utilizar un fármaco off-label se hace necesario desde el manual farmacéutico de instituciones como la policía y las fuerzas armadas de un formulario específico en el que se debe incluir registro médico del solicitante, consentimiento informado del paciente, datos clínicos que justifiquen la necesidad y bibliografía respaldatoria (evidencia científica) (21).

Consentimiento informado obligatorio: dado que es inusual la administración no aprobada, es necesario que se documente un consentimiento informado escritos, que el paciente o su representante legal firmen y quede anexado a su historia clínica (23).

Sentencia T-1214 de 2008: establece la característica de criterio no excluyente sobre la idoneidad médica del registro de INVIMA. Dotando al médico tratante de la capacidad para considerar indicaciones no registradas con base en su juicio clínico (24).

Sentencia T-425 de 2013: sostiene la prevalencia del criterio médico respecto a tratamientos, aun cuando un Comité Técnico-Científico presente oposición si cuenta con fundamentos médicos plenos (25).

Sentencia T-302 de 2014: afirma que la validación de un medicamento se puede realizar por medio del registro sanitario o bien por consenso de la comunidad científica (26).

Resolución 1885 de 2018: reglamenta el mecanismo de nominación, evaluación y aprobación de medicamentos con usos UNIRS. Establece criterios y procedimientos formales para legitimar su uso (27).

Decreto 481 de 2004: sirve como base normativa para interpretar aspectos de acceso compasivo y modificaciones al registro. Se complementa con evaluaciones del IETS cuando INVIMA debe decidir modificaciones (como ampliación de indicaciones) basadas en evidencia científica y salud pública (28).

3. Métodos

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura, su propósito es la identificación, análisis y síntesis de evidencia científica disponible acerca del uso de losartán tópico en defectos epiteliales corneales. Se tuvo en cuenta estudios clínicos en humanos e investigaciones preclínicas en modelos animales, de igual forma se incluyeron tesis de maestría y doctorados relevantes para el tema. La elección de este método se da por la necesidad de reunir la información dispersa en distintas fuentes con rigor metodológico, describiendo los mecanismos de acciones, perfil de seguridad y eficacia clínica del fármaco en el contexto ocular.

3.1. Población y criterios de selección de documentos

La población se constituye por los artículos publicados en revistas indexadas y tesis de posgrado que abordan el uso de losartán en formulación tópica ocular, considerando estudios realizados en distintas zonas geográficas y en poblaciones animales y humanas. Siempre que su diseño permitiera extraer información sobre eficacia terapéutica, seguridad o mecanismos de acción.

3.1.1. Criterios de inclusión

- Publicaciones comprendidas entre 2015 y 2025.
- Estudios observacionales, experimentales y series de casos.
- Publicaciones en idioma inglés o español.
- Investigaciones que reportan variables clínicas como transparencia corneal, reepitelización o agudeza visual, o relacionadas con efectos adversos y toxicidad.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Estudios in vitro sin aplicación en tejido vivo.
- Publicaciones sin disponibilidad de texto completo.
- Investigaciones duplicadas sin datos metodológicos claros.
- Artículos con más de 10 años de antigüedad.

3.2. Variables

Se definieron tres grupos de variables que se presentan en la

Tabla 1

Tabla 1. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Escala
Caracterizar bibliográficamente los estudios sobre losartán tópico en córnea	Año de publicación	Fecha en que el estudio fue divulgado.	Últimos 5–10 años (2015–2025).	Cualitativa	Nominal politómica

Objetivo	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Escala
	País de origen	Lugar donde se realizó o publicó la investigación.	País de procedencia del estudio.	Cualitativa	Nominal politómica
	Idioma	Lengua en que fue publicado el documento.	Español o inglés.	Cualitativa	Nominal politómica
	Tipo de estudio	Diseño metodológico empleado en la investigación.	Experimental, observacional, revisión sistemática, serie de casos, tesis.	Cualitativa	Nominal politómica
Analizar los efectos terapéuticos del losartán tópico	Concentración del losartán	Cantidad del principio activo en la formulación tópica.	mg/mL (0,2 – 0,8 mg/mL).	Cuantitativa	Escala de razón
	Frecuencia de aplicación	Número de instilaciones diarias.	Veces por día (ej. 4–6 veces/día).	Cuantitativa	Escala de razón
	Tiempo de cicatrización	Periodo necesario para la reepitelización corneal.	Número de días hasta cierre epitelial documentado.	Cuantitativa	Escala de razón
	Resultado visual	Medida de la capacidad visual tras el tratamiento.	Agudeza visual postintervención (ej. LogMAR, Snellen).	Cuantitativa	Escala de intervalo
	Transparencia corneal	Grado de claridad del estroma posterior al tratamiento.	Presencia/ausencia de haze o mejoría clínica reportada.	Cualitativa	Ordinal
Examinar la seguridad y efectos adversos	Eventos adversos	Reacciones no deseadas derivadas del tratamiento.	Irritación ocular, retraso en cicatrización, toxicidad epitelial.	Cualitativa	Escala de razón
	Tolerabilidad clínica	Aceptación y seguridad del tratamiento.	Reportes clínicos de buena/mala tolerancia en pacientes o modelos animales.	Cualitativa	Escala de razón

3.3. Procedimiento

3.3.1. Estrategia pico

Población: pacientes diagnosticados con alteraciones epiteliales corneales persistentes tratados convencionalmente sin éxito.

Intervención: tratamiento con losartán tópico formulado en colirio, en concentraciones entre 0,2 mg/mL y 1,0 mg/mL disuelto en solución salina o lagrimas artificiales.

Comparación: uso de lubricantes oculares.

Outcome: eficacia del tratamiento en la reepitelización corneal.

3.3.2. Estrategia de búsqueda

La revisión de la calidad metodológica se tuvo en cuenta para definir la pertinencia de los artículos teniendo en cuenta los criterios de selección, exclusión y metodología. Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, ClinicalKey, Science Direct, ProQuest, Scielo, Embase, y otras de búsqueda libre usando los descriptores DeCS y MeSH en español e inglés: “Losartán tópico”, “Colirio de losartán”, “Defecto epitelial corneal”, “Fibrosis corneal”, “Haze corneal”, “Reepitelización corneal”.

Se aplicaron además operadores booleanos para realizar las combinaciones entre términos, OR y AND.

3.3.3. Selección de artículos

Los resultados se exportan a un gestor de referencias y se depuran al eliminar duplicados, luego se efectúa una revisión de títulos y resúmenes, para luego leer el texto completo de los

artículos que cumplen. El proceso es documentado mediante metodología PRISMA para garantizar transparencia y trazabilidad en la selección.

3.4. Plan de análisis

La información recolectada se organiza en tablas de síntesis para clasificar los estudios de acuerdo con sus características bibliométrica y clínicas. Posteriormente se lleva a cabo un análisis descriptivo de los hallazgos en busca de diferencias y similitudes entre estudios clínicos y prácticos. Los resultados se comparan en términos de mecanismos de acción reportados, eficacia terapéutica y seguridad.

3.5. Evaluación de sesgos

Se evalúan los posibles sesgos en los estudios que se incluyen, teniendo en cuenta el sesgo de publicación, metodológico y de reporte, valorando así los estudios con herramientas de evaluación críticas para revisiones sistemáticas adaptadas al diseño metodológico de cada uno.

3.6. Consideraciones éticas

El presente estudio cumple con los principios de la declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, la cual regula la investigación en salud. El estudio no involucra pacientes de forma directa por lo que no se hace necesaria la aprobación de un comité de ética, sin embargo, se respeta la integridad académica, haciendo uso de fuentes confiables, con su correcta cita, evitando sesgos interpretativos.

4. Resultados

Al emplear los criterios de inclusión y exclusión a los artículos hallados en las bases de datos Scopus, PubMed, Science Direct, ovid, Lilacs, Dialnet, Scielo, Redalyc, SpringerLink, ProQuest y otras de búsqueda libre, haciendo uso de las ecuaciones de búsqueda planteadas, se hallaron 4.306 registros que tras aplicarles los criterios de elegibilidad fueron reducidos a 7 artículos, tal como queda en evidencia en Figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de estudios



La evidencia disponible acerca del uso de losartán tópico en córnea se conforma por el total de 7 publicaciones recientes, de entre 2019 y 2025, reflejando que es un campo de estudio emergente en el área de investigación en oftalmología, la mayoría de estos concentrados en los

últimos tres años, siendo una línea de investigación en expansión con un alto potencial para la generación de ensayos clínicos a mayor escala en el corto plazo. Lo anterior se presenta en la Tabla

2. Error! Reference source not found.

Tabla 2. Descripción de las características bibliométricas

Autores	Año	País	Idioma	Diseño	Tipo de estudio
D'Ancona F, y otros.	2025	Italia	Inglés	Prospectivo	Caso clínico humano (cicatriz corneal post-queratitis por Pseudomonas)
Min H, Ambati B	2025	EE. UU.	Inglés	Prospectivo	Caso clínico humano (fibrosis corneal post-queratectomía superficial + vitamina C)
Mohammad M, Qassem A, Darwish T	2025	Siria	Inglés	Prospectivo	Caso clínico humano (cicatriz corneal post-queratitis infecciosa)
Sampaio LP, Hilgert GSL, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE	2022	Brasil / EE. UU.	Inglés	Prospectivo	Experimental in vivo en conejos (PRK + losartán para inhibir miofibroblastos)
Sampaio LP, Villabona V, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE	2023	Brasil / EE. UU.	Inglés	Prospectivo	Experimental in vivo en conejos (PTK irregular simulando blast + losartán)
Villabona V, Dutra B, Santhiago MR, Wilson SE	2024	Brasil / EE. UU.	Inglés	Prospectivo	Experimental in vivo en conejos (fibrosis establecida post-quemadura alcalina + losartán)
Dutra B et. Al.	2025	Brasil / EE. UU.	Inglés	Prospectivo	Serie de casos clínicos en humanos (cicatrices corneales secundarias a HSV o VZV + losartán tópico)

4.1. Síntesis de resultados

La evidencia recolectada acerca del uso de losartán tópico en cornea se conforma finalmente de 7 publicaciones de entre 2019 y 2025, reflejando que se trata de un campo emergente en la investigación oftalmológica, la mayoría de los estudios se concentran en los últimos 3 años, de 2023 a 2025, demostrando un creciente interés científico en la exploración de antifibróticos y reparadores de losartán en el campo ocular, lo que puede interpretarse como el carácter de línea de investigación en expansión, con alto potencial para avanzar a ensayos clínicos a gran escala en el futuro cercano.

En cuanto a la distribución geográfica, el interés principal se da en Estados Unidos y Latinoamérica, especialmente en Brasil y Colombia, teniendo también aportes de Asia y Europa, en específico de Alemania. La diversidad geográfica enriquece los hallazgos y deja en claro el carácter global del interés en la materia, por otro lado, se presenta predominio de un grupo de investigación conformado por Wilson y colaboradores en Estados Unidos y en algunos equipos latinoamericanos.

El idioma de publicación de los documentos es en su totalidad el inglés, coincidiendo con la tendencia de las revistas indexadas que tratan temas referentes a ciencias biomédicas, lo que, por otro lado, dificulta el acceso a literatura en español. En cuanto al diseño metodológico las investigaciones incluidas son de naturaleza prospectiva, presentando un predominio de estudios experimentales en modelos animales con 3 estudios, series de casos clínicos con 2 estudios y revisiones prácticas con base en evidencia clínica y preclínica con 2 estudios, no hubo presencia de estudios que utilizaran ensayos clínicos controlados aleatorizados a gran escala, quizá respondiendo a lo reciente del interés en la materia.

5. Discusión

La literatura acerca del uso de losartán tópico en cornea es aún escasa debido a lo reciente del interés en su estudio, contando con solo 7 estudios publicados entre 2019 y 2025 que fueron tenidos en cuenta para la presente revisión. La totalidad de estos fueron difundidos en inglés en distintas revistas internacionales, sin presencia de informes en español. Su origen geográfico se centra en Estados Unidos colaborando con Brasil (8) (6) (10), sumándose a estos reportes clínicos provenientes de Italia (4) y Siria (29).

En cuanto al diseño, queda claro el contraste entre las investigaciones que se inclinaron por lo preclínico y aquellas que lo hicieron por lo clínico. Tres de los estudios fueron experimentales en animales, más específicamente en conejos, mediante un modelo de lesiones corneales inducidas (8) (6) (10). Por su parte, los 4 estudios clínicos corresponden a reportes de casos humanos, el realizado por Dutra y otros (11) presenta una serie de 3 casos tratados con losartán tópico, los 3 restantes corresponden a informes de caso individuales (4) (29) (30). De momento no fue posible el hallazgo de ensayos clínicos controlados por lo que se infiere que la evidencia humana disponible es principalmente de observaciones clínicas aisladas.

Entrando en detalles de los estudios, en cuanto a la frecuencia y la concentración de administración de losartán, los protocolos terapéuticos coinciden en las dosis suministradas, la mayoría de los estudios hicieron uso de losartán en solución al 0,8 mg/mL con aplicación tópica frecuente, de manera usual 6 veces al día, disminuyéndola posteriormente sin perder efecto clínico (4) (12) (29) (30), dicha concentración fue derivada de estudios preclínicos y adoptada de manera consistente en casos clínicos humanos, la única excepción presente fue el estudio de Sampaio y otros (8) en que se probó una dosis de 0,2 mg/mL en conejos con quemadura alcalina logrando observar efectos antifibróticos significativos al combinarlo con esteroides.

Siguiendo con el efecto sobre la reepitelización y el cierre de heridas, los hallazgos sugieren que la aplicación de losartán tópico no entorpece la cicatrización y puede ser integrado al manejo sin causar retrasos en la recuperación epitelial. En algunos modelos de ulcera corneal severa como el caso de quemadura cáustica en conejos, todos los grupos, incluidos los de aplicación de losartán, mostraron defectos epiteliales persistentes en las primeras 4 semanas debido a la gravedad de las lesiones, sin mostrar diferencias notables frente a los grupos control (8). Por el contrario, en lesiones moderadas los epitelios cicatrizaron con plazos habituales con tratamiento de losartán.

Un ejemplo claro es el modelo de queractomía irregular en conejos, donde todas las corneas excepto una, lesionada por trauma accidental, mostraron cierre completo del epitelio a las 2 semanas, presentándose tanto con losartán como con vehículo (6). De igual forma, en los casos clínicos el losartán fue iniciado de manera usual luego de resolver la infección y reepitelizado el defecto corneal (4) (11) (29) (30).

Por otro lado, en cuanto a la transparencia corneal y el resultado visual de aplicación de losartán tópico dio muestra de beneficios en la transparencia corneal en casi todos los estudios, reduciendo la opacidad estromal y de forma correlativa, mejorando la agudeza visual en los casos humanos. Para el caso de los modelos animales profilácticos, su aplicación logró la disminución del grado de opacidad y fibrosis posteriores a lesiones corneales (6) (8). En cuanto al uso terapéutico sobre cicatrices establecidas, los resultados son positivos, aun cuando requieren tratamientos más prolongados (10).

La totalidad de los pacientes reportados tuvieron algún grado de recuperación visual asociada a reducción del haz corneal. En la serie de tres casos con cicatrices por queratitis herpéticas presentado por Dutra y otros (11), tras 4 a 9 meses de losartán tópico, posterior al fracaso de la terapia convencional con esteroides, mejoró la agudeza visual, disminuyendo la opacidad estromal en los tres casos. De manera consistente otros reportes de caso dieron muestra de mejoría rápida en agudeza visual y transparencia corneal, como es el caso del paciente de D'Ancona y otros., (4) con secuela de pseudomonas que mejoró de 20/40 a 20/25 luego de 4 meses de tratamiento.

Por otro lado, el caso reportado por Mohammad y otros., (2025) con cicatriz postinfecciosa que pasó de percepción de manos a 20/50 en dos meses, o el caso de Min & Ambati (30), la combinación entre losartán con vitamina C sistémica posterior a queractomía superficial solucionó casi completamente el haz a los 9 meses de tratamiento.

Tocando la seguridad y efectos adversos de la administración de losartán tópico, los reportes permiten observar una buena tolerabilidad lo que hace segura su aplicación, no se presentó evidencia en los estudios de eventos adversos graves que pudieran ser asociados al tratamiento en la superficie ocular ni efectos sistémicos. En los ensayos realizados en animales las corneas tratadas no dieron muestra de indicios de toxicidad macroscópica ni de complicaciones que pudieran ser atribuidas al fármaco (6) (8) (10).

Para el caso de los pacientes humanos, el losartán fue tolerado de manera adecuada. Algunos de los autores hacen énfasis en la ausencia de efectos locales indeseados o de síntomas de irritación, como mencionan Dutra y otros (12) no fueron reportadas ningún tipo de molestias por las gotas, o en el caso italiano de D'Ancona y otros., (4) donde el paciente refiere no haber tenido efectos adversos durante el tratamiento, o en los casos de Min & Ambati (30) y Mohammad y otros (29) donde ningún reporte hace mención de sensación de ardor, ojo rojo significativo o algún retraso en la recuperación epitelial que pueda ser atribuido a la administración del fármaco.

Otro de los hallazgos importantes es que no se observaron aumentos de la presión intraocular, infecciones oportunistas o cataratas debido al losartán, a diferencia de los eventos frecuentes con la terapia de esteroides prolongada, suponiendo una clara ventaja en cuanto a seguridad (12) (30).

6. Conclusión

La evidencia científica acerca del uso de losartán tópico en cornea es limitada debido a lo reciente del interés en su estudio, sus publicaciones parten de 2022, predominando estudios en inglés cuyo principal origen es Estados Unidos en colaboración con Brasil, a los que se suman reportes clínicos de otras regiones como Siria e Italia. En cuanto a su diseño, se presentan estudios

experimentales in vivo en conejos y estudios clínicos de reportes de caso y serie de casos en humanos. Lo anterior corresponde a una etapa de investigación inicial de carácter exploratorio.

Los estudios coinciden en el empleo de concentraciones de 0,8 mg/mL con aplicación de frecuencia intensiva de seis instilaciones al día, manteniendo niveles sostenidos con ausencia de toxicidad. Algunos estudios hallaron que disminuir de manera gradual la frecuencia es satisfactorio para el tratamiento sin perder efectividad. En modelos animales el losartán demostró capacidad de inhibición de la generación de miofibroblastos y atenuación de fibrosis corneal, siendo más efectivo en lesiones en superficie regular o en sus fases más tempranas. Al presentarse fibrosis establecida el uso por semanas induce apoptosis de miofibroblastos y tendencia a aclaración corneal, reduciendo de forma modesta la opacidad a corto plazo.

En pacientes humanos la terapia prolongada fue asociada consistentemente a mejoría clínica en cuanto a reducción del haze corneal y ganancia en la agudeza visual, incluso en casos refractarios a esteroides u otros tratamientos convencionales, el efecto benéfico mostró progresión, teniendo mayor impacto en los primeros meses de tratamiento, consolidando los resultados a largo plazo.

Los estudios no identificaron efectos adversos significativos, no se logró evidenciar toxicidad ocular o sistémica atribuible al fármaco, tolerando el tratamiento de manera satisfactoria tanto en casos animales como humanos, en ausencia de irritación, retraso en cicatrización ni complicaciones características del uso de esteroides. El losartán tópico se reconoció como un fármaco seguro a un nivel favorable con buena aceptabilidad clínica, esto en tratamientos prolongados de hasta 9 meses.

Referencias

1. Wilson, SE. Topical Losartan: Practical Guidance for Clinical Trials in the Prevention and Treatment of Corneal Scarring Fibrosis and Other Eye Diseases and Disorders. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2023; 39(3): p. 191 - 206.
2. Vaidyanathan U, Hopping G, Liu H, Somani A, Ronquillo Y, Hoopes P, et al. Persistent corneal epithelial defects: a review article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019; 8(3): p. 163–176.
3. Abdelghaffar M, Güell J, Moura-Coelho N. Topical losartan ophthalmic drops – a review of corneal wound healing and topical losartan for managing corneal haze and potential future indications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024; 263(4): p. 925-934.
4. D'Ancona F, Surico P, Umberto R, D'Ancona G, Marelli L, Mattioli S, et al. Topical losartan for treating corneal haze after *Pseudomonas* keratitis: a case report. *AES.* 2025 Mar; 10.
5. Pucker A, Frogozo M, Malooley M, Harthan J. Point-Counter Point: Treating Corneal Haze with 0.8 mg/mL Topical Losartan. *Clint Insights Eye Care.* 2024; 2(5).
6. Sampaio L, Hilgert G, Shiju T, Santhiago M, Wilson S. Topical losartan and corticosteroid additively inhibit corneal stromal myofibroblast generation and scarring fibrosis after alkali burn injury. *Transl Vis Sci Technol.* 2023; 11(7).
7. Lemos Budib C, Lopes Coelho G, Kubacki Camargo A, Siqueira Custódio M, de Oliveira Aurich G, Gonçalves de Campos S. Losartana tópica e seu efeito na redução da opacidade corneana por trauma. *Int J Health Manag Rev.* 2025; 11(1): p. 1 - 10.

8. Sampaio L, Hilgert G, Shiju T, Santhiago M, Wilson S. Losartan inhibition of myofibroblast generation and late haze (scarring fibrosis) after PRK in rabbits. *J Refract Surg.* 2022 Dic; 38(12).
9. Wilson S. Two-phase mechanism in the treatment of corneal stromal fibrosis with topical losartan. *Exp Eye Res.* 2024 May; 242: p. 109884.
10. Villabona-Martinez V, Araujo Lima Dutra B, Wilson S. Insights from animal studies exploring the efficacy and safety of topical losartan, in prophylaxis and treatment of corneal scarring fibrosis. *Biomed Pharmacother.* 2025 Feb; 183.
11. Dutra B, Drew-Bear L, Herretes S, Arroyo D, de Oliveira R, Sampaio L, et al. Topical losartan treatment of herpes simplex virus- or varicella-zoster virus-induced corneal scarring: a case series. *Case Rep Ophthalmol.* 2025;1. 2025 Mar; 16(1): p. 281 - 289.
12. Dutra B, Wilson S. Topical Losartan in the Management of Corneal Scarring Fibrosis: Update on Dosage, Efficacy, and Potential Epithelial Toxicity. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2025 Jun; 41(5): p. 232 - 236.
13. Stroka M. Use Topical Losartan With Caution in Setting of Corneal Epithelial Defect. *Ophthalmology Advisor.* 2025 Ene; 41(5).
14. Lima B, Villabona-Martínez V, Marcony S, Wilson S. Topical Losartan Dosage Response and Corneal Toxicity at Higher Concentrations. 2024; 44(5): p. 637 - 645.
15. Steinmetz J. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health.* 2020 Feb; 9(2).

16. McKay T, Hutcheon A, Zieske J. Biology of corneal fibrosis: soluble mediators, integrins, and extracellular vesicles. *Eye (Lond)*. 2020 Feb; 34(2): p. 271 - 287.
17. Consult QD. Cleveland Clinic. [Online].; 2024 [cited 2025 Ago 14. Available from: <https://consultqd.clevelandclinic.org/losartan-eye-drops-now-used-off-label-to-eliminate-corneal-scarring>.
18. Pereira-Souza A, Ambrósio R, Bandeira F, Salomao M, Souza A, Wilson S. Topical Losartan for Treating Corneal Fibrosis (Haze): First Clinical Experience. *J Refract Surg*. 2022 Nov; 38(11).
19. Da Silva B, Figueira G, Barbosa I, Herbster E. Systematic Review of Losartan Eye Drops in Managing Post-Surgical Corneal Haze. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2024; 36(9): p. 339 - 350.
20. Lima B, Wilson S. Topical Losartan in the Management of Corneal Scarring Fibrosis: Update on Dosage, Efficacy, and Potential Epithelial Toxicity. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2025 Abr; 41(5).
21. Ministerio de defensa nacional. Acuerdo no. XXX de XXX de 2021. Bogotá: Consejo Superior de Salud de las Fuerzas Militares y de la Policia Nacional; 2021.
22. Corte Constitucional República de Colombia. Sentencia T-539/13 - Derecho fundamental a la salud. 2013.
23. Sammons H, Conroy S. How do we ensure safe prescribing for children? *Archives of Disease in childhood*. 2008 Jun; 93: p. 98 - 99.
24. Corte Constitucional República de Colombia. Sentencia T-1214/08. 2008.

25. Corte Constitucional República de Colombia. Sentencia T-425 de 2013. ; 2013.
26. Corte Constitucional República de Colombia. Sentencia T-425 de 2013. ; 2013.
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1885 de 2018. ; 2018.
28. Ministerio de la protección social. Decreto 481 de 2004. ; 2004.
29. Mohammad M, Qassem A, Darwish T. Topical losartan treatment for corneal scarring after infectious keratitis: case report. *J Clin Images Med Case Rep.* 2025; 6(7).
30. Min H, Ambati B. Topical losartan and systemic vitamin C to mitigate corneal fibrosis after superficial keratectomy complicated by infection. *JCRS Online Case Reports.* 2025; 13(1).