

**Rho kinase inhibitors in the treatment of open-angle glaucoma.**

**Inhibidores RHO quinasa en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.**

**Autores:**

Illescas-Zuñá, German Alexander  
Universidad Católica de Cuenca  
Estudiante  
Cuenca – Ecuador



[alexander00142.gi@gmail.com](mailto:alexander00142.gi@gmail.com)



<https://orcid.org/0009-0003-1971-7423>

Cervantes-Anaya, Luis Alberto  
Hospital Vicente Corral Moscoso, Universidad Católica de Cuenca  
Especialista en Oftalmología, Docente.  
Cuenca – Ecuador



[lcervantes79@gmail.com](mailto:lcervantes79@gmail.com)



<https://orcid.org/0000-0003-0354-3468>

Citación/como citar este artículo: Illescas Zuñá, German; Cervantes Anaya, Luis. (2023). Inhibidores RHO quinasa en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. MQRInvestigar, 7(3), 1013-1029.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.1013-1029>

Fechas de recepción: 01-JUN-2023 aceptación: 18-JUL-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>  
<http://mqrinvestigar.com/>

## Resumen

**Introducción:** El glaucoma es un problema de salud pública mundial y es una enfermedad multifactorial que puede pasar desapercibida por ser inicialmente asintomática. A pesar de los avances en los programas de prevención del glaucoma. El tratamiento médico sigue siendo la piedra angular para mejorar el bienestar de los pacientes con glaucoma.

**Objetivo:** Determinar el uso de inhibidores de rho quinasa en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

**Metodología:** Revisión bibliográfica tipo narrativa, se efectuaron búsquedas en bases de datos de salud como Elsevier, Springer Link, Cochrane Library, PubMed, Dialnet, Scopus. Se emplearon palabras claves los cuales fueron términos de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y (MeSH), al mismo tiempo, se utilizaron operadores Booleanos como: “AND”, “NOT” y “OR”. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, 8 artículos fueron analizados e incluidos en esta revisión.

**Resultados:** En base a los objetivos y los 8 artículos incluidos en esta revisión, se obtuvo como resultado que los inhibidores rho quinasa prometen tener, pero no demuestran tener una eficacia mayor a los fármacos de primera línea usados en el glaucoma por la cual lo convierte en un fármaco antiglaucomatoso adyuvante y no en una terapia de primera línea. Las principales reacciones adversas provocadas por el tratamiento son: hiperemia conjuntival, hemorragia conjuntival, conjuntivitis alérgica, ojo seco y blefaritis.

**Conclusiones:** El tratamiento con inhibidores rho quinasa al reducir la PIO en pacientes con glaucoma, promete tener una gran eficacia cuando se utilizan como terapia combinada. En cuanto a la seguridad, sus efectos adversos generalmente fueron leves y desaparecieron por sí solos.

**Palabras claves:** Eficacia, Glaucoma, Inhibidor Rho Quinasa, Presión Intraocular, PIO, Proceder terapéutico.

## Abstract

**Introduction:** Glaucoma is a global public health problem and is a multifactorial disease that can go unnoticed because it is initially asymptomatic. Despite advances in glaucoma prevention programs, medical treatment remains the cornerstone for improving the quality of life of glaucoma patients.

**Objective:** To determine the use of rho kinase inhibitors in the treatment of open-angle glaucoma.

**Methodology:** Narrative-type bibliographic review, searches were carried out in health databases such as Elsevier, Springer Link, Cochrane Library, PubMed, Dialnet, Scopus.

**Keywords** were used which were terms of the descriptors in health sciences (DeCS) and (MeSH), at the same time, Boolean operators such as: "AND", "NOT" and "OR" were used. According to the eligibility criteria, 8 articles were analyzed and included in this review.

**Results:** Based on the objectives and the 8 articles included in this review, it was obtained as a result that rho kinase inhibitors promise to have, but do not demonstrate greater efficacy than first-line drugs used in glaucoma, which makes it an adjuvant antiglaucoma drug and not first-line therapy. The main adverse reactions caused by the treatment are: conjunctival hyperemia, conjunctival hemorrhage, allergic conjunctivitis, dry eye and blepharitis.

**Conclusions:** Treatment with rho kinase inhibitors to reduce IOP in glaucoma patients promises to be highly effective when used as combination therapy. Regarding safety, its side effects were generally mild and went away on their own.

**Keywords:** Efficacy, Glaucoma, Rho Kinase Inhibitor, Intraocular Pressure, IOP, Therapeutic procedure.

## Introducción

El glaucoma es una enfermedad multifactorial, sin embargo, el factor que contribuye principalmente a esta enfermedad es la presión intraocular (PIO) elevada, definida como una presión superior a 21 mmHg, que puede resultar de una mayor producción o una disminución en la eliminación de humor acuoso (1). Inicialmente es asintomático, especialmente en las primeras etapas, por lo que puede pasar desapercibido. La PIO es el principal factor de riesgo modificable, por lo que todos los tratamientos actuales están dirigidos a disminuir directamente la misma (2).

Para precaver la progresión del deterioro del nervio óptico y la consiguiente pérdida de la visión, reducir la PIO es el principal objetivo de los tratamientos actuales, ya sea como monoterapia o en combinación (3). A pesar de los avances en los programas de prevención del glaucoma, para mejorar la calidad de vida la farmacoterapia sigue siendo la piedra angular de los pacientes con glaucoma. Una nueva clase de fármacos, los inhibidores de la quinasa Rho, se ha descubierto recientemente y se ha convertido en el centro de atención por su diverso potencial terapéutico, especialmente en el glaucoma (4).

## Planteamiento del problema

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo, constituyendo un grave problema de salud pública mundial que afecta la calidad de vida de las personas que lo padecen, con una prevalencia mundial en 2010 de 60,5 millones y ha aumentado a 76 millones para 2021 aproximadamente. Se espera que en las próximas décadas alcance los 111,8 millones en la población con edades entre 40 a 80 años (5).

El glaucoma es una neuropatía óptica multifactorial, progresiva e irreversible, para la cual el principal tratamiento comprobado es reducir la presión intraocular (PIO), lo cual mejorará la adherencia al tratamiento y la eficacia, que son las principales limitaciones de la terapia médica actual (6). Por lo que el uso de los inhibidores de rho quinasa de acuerdo un estudio realizado por Fujimoto et. al. (7), comprobó que los inhibidores de ROCK pueden ser muy efectivos contra el deterioro de la agudeza visual al actuar sobre la estructura afectada y así reducir la PIO.

En tanto Humimat et.al.(8), realizaron un estudio sobre los inhibidores ROCK emergentes como una opción de tratamiento innovador para reducir la PIO en el glaucoma. Los resultados revelaron que solo dos fármacos están en la actualidad estaban aprobados para el tratamiento del glaucoma; Netarsudil en Estados Unidos y Ripasudil en Japón y China. Las investigaciones realizadas han demostrado que los inhibidores de la rho quinasa tienen un alto potencial terapéutico, especialmente en el glaucoma, por lo que es necesario seguir investigando para confirmar la eficacia de su uso.

## Justificación

El glaucoma es una patología con una incidencia creciente a nivel mundial, es causado por varios factores, entre ellos, el principal factor de riesgo es un aumento en la presión intraocular (PIO), en el cual se puede influenciar para prevenir una progresión del daño óptico a través del proceder terapéutico. Esta patología tiene repercusión en lo económico, social y lo personal por las limitaciones que representan para quien la padece y por su incidencia en la calidad de vida de las personas. (9)

El estudio tiene importancia desde el punto de vista teórico y práctico, en tanto los resultados de la revisión permitirán sistematizar los referentes teóricos sobre el tratamiento del glaucoma y desde lo práctico porque los conocimientos contribuyen a la búsqueda de

procederes terapéuticos eficaces. En lo social porque sus resultados serán socializados y con ello se favorece la preparación de los profesionales responsables de las intervenciones terapéuticas en esta patología (10).

## Marco teórico

### Glaucoma

El glaucoma es una patología originada por múltiples factores como la hipoperfusión ocular, edad avanzada y la genética, siendo el aumento de la presión intraocular (PIO), es un factor de riesgo que se puede modificar por lo que requiere tratamiento a lo largo de la vida (11,12)

Los inhibidores de la quinasa Rho representan un nuevo enfoque terapéutico que actúa directamente sobre la malla trabecular la cual es la estructura afectada. Este medicamento hace que la malla trabecular se relaje, lo que aumenta el espacio intercelular, lo que permite un mejor drenaje del humor acuoso, y así reduce la PIO (13).

La razón de esta mayor resistencia al flujo de salida no se ha dilucidado por completo (según la ciencia médica), pero la evidencia actual respalda un aumento en el tono contráctil de la malla trabecular (TM), modificaciones en la constitución de la matriz extracelular (ECM), reducción en la permeabilidad del canal de Schlemm (IW) (14).

Este padecimiento es una de las principales causas de pérdida de visión en el mundo, al igual que otras enfermedades oculares como las cataratas, la retinopatía diabética, etc. Sin embargo, el glaucoma encabeza la lista de ceguera irreversible. Representando un 66% de la población mundial. En 2010, se estimó que afectaba a unos 60,5 millones de personas, y en 2020, esa cifra se acerca mucho a los 80 millones (15).

Otras fuentes sostienen que, en el año 2013, las cifras eran de 64,3 millones de personas, en edades entre los 40 y 80 años. Siendo superiores a los 76 millones en el año 2020 y con pronósticos para el 2040, de más de 111 millones de personas, en las edades mencionadas (16). En algunos países, como India, se estima que más de 12 millones de personas viven con glaucoma. En los Estados Unidos se estima que hay más de 3 millones de individuos y en Brasil constituyen más del 3,4% de la población mayor de 40 años (17,18). En Japón, más del 5% de la población mayor de 40 años padece esta enfermedad, según la investigación de Tanihara (19).

Según la Asociación Ecuatoriana de Glaucoma, el glaucoma es responsable del 15% al 17% del total de casos de ceguera en el Ecuador, con una prevalencia del 4%, sin embargo, no se han encontrado estudios actuales de prevalencia de glaucoma en la población (20).

### Tipología de glaucoma

#### 1. Glaucoma primario.

- a) **Glaucoma de ángulo abierto crónico.** Denominado como glaucoma crónico simple. Está asociado a la obstrucción parcial de la exclusión del humor acuoso por medio de cambios estructurales de la malla trabecular. Es asintomático (21).
- b) **Glaucoma de ángulo cerrado.** También conocido como glaucoma agudo. Abarca diferentes etapas de evolución. Se manifiesta como una oclusión súbita del ángulo de drenaje y niveles elevados de PIO (>40-50 mmHg), lo que conduce a una rápida pérdida de la visión. Este tipo de glaucoma representa el 5% de la enfermedad, por lo que se considera una emergencia de salud. Antes de la crisis, los pacientes pueden tener síntomas prodrómicos, como visión borrosa episódica o halos de colores circundantes, que los pacientes a menudo desconocen y vuelven a la normalidad de forma regular (21).

## 2. Glaucoma secundario

Es ocasionado por disímiles causas, como: inflamación ocular, hipertensión venosa episclerótica, tumores oculares, congénito (22). Previos a la crisis, pueden existir síntomas prodrómicos de episodios de visión borrosa o halos de colores alrededor de las luces, en ocasiones el paciente no lo nota y vuelven espontáneamente a la normalidad. La crisis como tal, comienza con un dolor agudo e intenso, una elevación sustancial de la PIO que afecta a las neuronas de la córnea provocando un dolor que se expande hasta las sienas, región occipital y maxilares. Este dolor va acompañado de náuseas, vómitos, visión borrosa, irritación ocular y edema corneal (22).

### Tratamiento farmacológico del glaucoma

El proceder terapéutico tiene la finalidad de disminuir PIO, lo que constituye la primera línea de tratamiento del glaucoma, y así prevenir una progresión en el deterioro del nervio óptico, teniendo en cuenta que es la única causa de la enfermedad que se puede modificar con tratamiento farmacológico (23).

En el tratamiento para la reducción de la producción de humor acuoso se señalan los siguientes (24):

**Gráfico 1**  
Tratamiento para la disminución del humor acuoso.

TRATAMIENTO: DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HUMOR ACUOSO		
GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACOS	EFICACIA
AGONISTAS A <sub>2</sub> ADRENÉRGICOS	a) Apraclonidina 0,5,-1 % b) Brimonidina 0,2%	Disminuye PIO un 21%
BLOQUEADORES B ADRENÉRGICOS (1ª LÍNEA)	a) Timolol 0,25-0,5% b) Carteolol c) Betaxolol 0,5%	Disminuye PIO de un 18 a 25%
INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA	a) Acetazolamida b) Dorzolamida c) Brinzolamida	Disminuye PIO de un 17 a 22%

### Inhibidores RHO quinasa

La familia de proteínas Rho consta de tres proteínas G monoméricas (RhoA, RhoB, RhoC) que regulan aspectos de la forma celular, la movilidad, la proliferación y la apoptosis en todo el cuerpo. Debido a su implicación en múltiples procesos biológicos, se han utilizado cada vez más en ensayos clínicos relacionados con patologías oftálmicas como el glaucoma durante la última década. Este procedimiento data de principios de la década de los 90, cuando unos investigadores descubrieron el papel de los agentes citoesqueléticamente activos, como la Rho quinasa, en la regulación de la salida trabecular (25).

En el ojo se encuentra la RhoA, que actúa como interruptor molecular. En su etapa inactiva, RhoA está ligada a Guanosin difosfato (GDP), Guanine dissociation inhibitor (GDI) que impide que se active y permanezca en el citosol (25). Sin embargo, para la activación se requiere un cambio de GDP a Guanosin trifosfato (GTP) para lo que se necesita de la actuación de Guanine nucleotide Exchange Factors (GEF) que desplazan a GDI y permiten el intercambio GDP a GTP, activando la proteína (26).

La RhoA activada es una serina/reonina quinasa enrollada llamada Inhibidor Rho quinasa, que tiene dos isoformas: ROCK 1 y ROCK 2. Los cuales desempeñan un papel en el control y modulación del citoesqueleto de actina, regulación del calcio en la contracción del músculo liso, contractilidad de la actomiosina, adhesión tisular, rigidez celular, reorganización de la matriz extracelular, morfología celular y apoptosis (26).

Los inhibidores de la quinasa Rho actúan directamente sobre la malla trabecular, haciendo que se relaje, lo que aumenta el espacio intercelular, permitiendo un mejor drenaje del humor acuoso, y así reducir la PIO. Además de reducir la presión intraocular, estos medicamentos también son útiles en el tratamiento del glaucoma porque relajan el tono del músculo liso en los vasos cerebrales, lo que aumenta el flujo en el nervio óptico, por lo tanto, tiene un efecto neuro protector en las células ganglionares (27).

La exposición sistémica a algunos inhibidores de rho quinasa provoca caídas adversas de la presión arterial, disminución del recuento de linfocitos y otros efectos adversos que se han observado (27,28). El uso de este tratamiento es generalmente aceptado. Sin embargo, algunos estudios han destacado los posibles efectos secundarios. Este fue el caso de Bhargava et al. (9), quienes encontraron el edema corneal y la descompensación endotelial como los principales efectos adversos en su estudio.

## Metodología

### Diseño de estudio

Revisión bibliográfica tipo narrativa.

### Criterios de Selección

#### Criterios de inclusión

- Artículos científicos con referencia al uso de los inhibidores rho quinasa en el glaucoma de ángulo abierto.
- Artículos científicos publicados en los últimos 5 años
- Artículos científicos indexados y con índice de alto impacto dentro de los cuartiles 1 al 4 según Scimago Journal Rank.
- Artículos científicos en español e inglés
- Artículos con acceso libre

#### Criterios de exclusión

- Artículos de revistas no indexadas y fuentes no confiables.
- Artículos científicos que no tengan relación con el tema de investigación.

### Estrategias de búsqueda

Se realizaron búsquedas en bases de datos de salud como Elsevier, Springer Link, Cochrane Library, PubMed, Dialnet, Scopus, y se usó de palabras clave o términos de búsqueda Medical Subject Headings (MeSH), y descriptores en ciencias de salud (DeCS). Para optimizar las búsquedas se utilizaron operadores booleanos como: “AND”, “NOT” y “OR”.

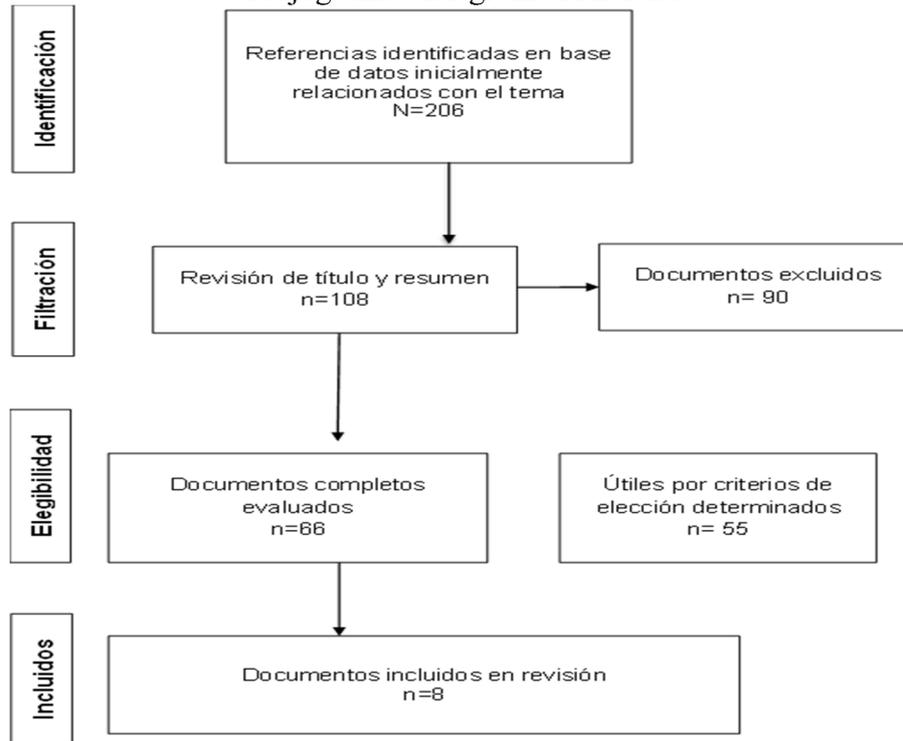
Terminos Mesh: Rhokinase AND "antagonists and inhibitors" OR "antagonists" AND "inhibitors" OR "antagonists and inhibitors" OR "inhibitors" AND "antiglaucoma agents" [MeSH Terms] OR ("antiglaucoma" AND "agents") OR "antiglaucoma agents" OR ("treatment" AND "glaucoma") OR "treatment of glaucoma". Términos DeCS: “Glaucoma”, “Presión Intraocular”, “PIO”, “Rho Quinasa”, “Proceder terapéutico”.

### Organización de la información

Para la selección de información para esta revisión se tomaron en consideración los objetivos de la presente investigación por lo que se empleó el modelo PRISMA principalmente para la jerarquización en la obtención de artículos científicos.

Inicialmente encontramos 206 referencias en inglés y español sobre este tema. Los artículos fueron analizados por revisión de títulos y resúmenes, 90 artículos fueron excluidos, 37 referencias fueron usadas para la redacción de la presente revisión, 8 artículos fueron analizados e incluidos en esta revisión.

**Gráfico 2.**  
Flujograma - Diagrama PRISMA.



### Conflictos de interés

No se declaran conflictos de interés por el autor de esta investigación.

### Financiamiento

La presente investigación fue autofinanciada.

## Resultados

Los artículos seleccionados fueron 8, dirigidos a Determinar el uso de inhibidores de rho quinasa en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

**Tabla 1**

*Tabla de resultados*

TEMA	AUTOR/LUGAR /AÑO	TIPO DE INVESTIGACIÓN	MUESTRA	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
Evaluación de la seguridad a largo plazo y la eficacia hipotensora ocular de la solución oftálmica de Netarsudil: ensayo de tratamiento de PIO elevada con quinasa Rho (ROCKET-2)	Kahook et.al., Estados Unidos 2019 (1).	Estudio clínico observacional	Muestra de pacientes: 756	La PIO inicial de base de 22,5-22,6 mmHg a 17,9-18,8 mm Hg, 17,2-18,0 mm Hg y 17,5- 17,9 mm Hg para Netarsudil, durante 12 meses. Eventos adversos hiperemia conjuntival (66%) verticillata corneal (26%) y conjuntival hemorragia leves (20%). La dosificación una vez al día de Netarsudil 0,02% fue eficaz, reduciendo constantemente la PIO durante 12 meses, y fue tolerado por la mayoría de los pacientes El efecto secundario más frecuente fue la hiperemia conjuntival (54.4% Netarsudil, 10,4% Timolol), córnea verticillata (20.9% Netarsudil, 0,2% Timolol), hemorragia conjuntival (17,2% Netarsudil, 1,8% Timolol), reducción de la agudeza visual (5.2% Netarsudil, 3,5% Timolol). Los inhibidores de ROCK (Netarsudil) una vez al día dio como resultado una disminución de la PIO que no fue inferior a Timolol dos veces al día y se asoció con efectos adversos mínimos y manejables. La farmacología novedosa y los efectos dinámicos en el humor acuoso de Netarsudil sugieren que puede ser una opción de tratamiento útil para pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.
Perfil combinado de eficacia y seguridad de la solución oftálmica de Netarsudil al 0,02 % en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular	Singh et.al. Estados Unidos 2020 (29).	Ensayo clínico de fase III.	Muestra de pacientes: 1678	El flujo de salida trabecular aumentó 0,039 $\mu$ L/min/mm Hg con Netarsudil ( $P < 0,001$ ). El cambio medio de la PIO fue de -4,52 mmHg para Netarsudil ( $p < 0,0001$ ). El cambio medio de la EVP fue de -0,79 mm Hg en el grupo tratado con Netarsudil. El tratamiento una vez al día con solución oftálmica de Netarsudil al 0,02 % por la mañana demostró una seguridad ocular tolerable, pacientes que informaron un evento adverso informaron hiperemia conjuntival de gravedad leve o moderada. Reducción estadísticamente significativa de la PIO a 7, 15 días, 1, 2 meses, ( $p < 0.00001$ ) con reducción máxima a los 3 meses en todos los pacientes de PIO Ningún paciente presentó efectos secundarios. Evento adverso común hiperemia conjuntival (81.5%) de forma leve y transitoria. Conclusión: Ripasudil efecto reductor de la PIO combinada
Netarsudil mejora la facilidad de salida trabecular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular: un estudio de fase 2	Sit et al Estados Unidos 2021 (30).	Ensayo clínico de fase II.	Muestra de pacientes: 20	
Seguridad, eficacia y selección de pacientes de Ripasudil en pacientes con glaucoma no controlado con máxima terapia médica convencional	Jethva et al. India 2022 (31).	Estudio de intervención prospectivo	Muestra de pacientes: 27	



Inhibidores de la quinasa Rho para el glaucoma primario de ángulo abierto y la hipertensión ocular	Freiberg et. al. 2022 (25).	Revisión Sistémica	Muestra de pacientes: 4953. Número estudios incluidos: 17	con otros medicamentos antiglaucoma y no efectos secundarios significativos En 3 ensayos: Netarsudil como monoterapia fue superior al placebo (diferencia media [DM] 3,11 mmHg), sin embargo, Timolol tiene una mayor eficacia en comparación con Netarsudil (DM de 0,66 mmHg, baja certeza). En 4 ensayos Latanoprost superior a Netarsudil (DM 0.97 mmHg, certeza moderada). En 3 ensayos monoterapia vs Latanoprost combinado con Netarsudil y Latanoprost reducción de PIO (DM 1.64 mmHg). Netarsudil como terapia única o combinada puede resultar en más eventos adversos oculares. Conclusión: Efecto hipotensor de Netarsudil tiene una menor eficacia que al del Latanoprost y levemente al Timolol.
Efectos reductores de la presión intraocular a largo plazo y eventos adversos de Ripasudil en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular durante 24 meses	Tanihara et.al. Japon 2022 (19).	Estudio observacional prospectivo	Muestra de pacientes: 3178	Reacciones adversas: 8.6% blefaritis, 8.5% hiperemia conjuntival, 6.3% conjuntivitis. Mayor riesgo de blefaritis con Ripasudil: mujeres (OR 1.307, p=0.040), comorbilidad o antecedente de blefaritis (OR 2.178, p=0.001), alergia al polen (OR 1.345, p=0.003), medicación (OR 2.276, p=0.001). La PIO descendió con Ripasudil (- 2,6 ± 0,1 mmHg (p < 0,001) en glaucoma primario ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma primario ángulo cerrado y glaucoma secundario e hipertensión ocular. Conclusión: seguridad y eficacia de Ripasudil.
Inhibidores de la rho quinasa en enfermedades oculares: un viaje de investigación traslacional	Singh et.al. India 2023 (32).	Estudio multicéntrico	Número estudios incluidos: 10	Ensayos ROCK constataron que inhibidores de ROCK no son inferiores a Timolol. Los ensayos MERCURY constataron que FCNL (combinación fija de netarsudil-latanoprost) logró una reducción de la PIO superior a la monoterapia con cualquiera de los dos. El efecto secundario más frecuente que se informó con el inhibidor de ROCK fue la hiperemia conjuntival. Conclusión: La eficacia moderada de los inhibidores de ROCK lo convierte en un fármaco antiglaucomatoso adyuvante de elección y no en una terapia de primera línea.



Kahook et.al (1), en su estudio de Evaluación de la seguridad a largo plazo y la eficacia hipotensora ocular de la solución oftálmica de Netarsudil, en donde intervinieron 756 personas para recibir de forma aleatorizada Netarsudil al 0,02 % una vez al día o Timolol al 0,5 % dos veces al día durante 12 meses. Durante el tratamiento la PIO disminuyó de 22,6 mmHg a 17,9 – 18,8 mmHg. Los Eventos adversos presentados con mayor frecuencia son la hiperemia conjuntival (66%) verticillata corneal (26%) y conjuntival hemorragia leves (20%). La dosificación una vez al día de Netarsudil 0,02% fue eficaz, reduciendo constantemente la PIO y fue tolerado por la mayoría de los pacientes.

En la investigación de Singh et.al (29). Describe que la eficacia en la reducción de la PIO del Netarsudil una vez al día no fue inferior al Timolol dos veces al día. La PIO media tratada varió de 16,4 a 18,1 mmHg con Netarsudil y de 16,8 a 17,6 mmHg con Timolol. Por otra parte, reportan los eventos adversos que con frecuencias fueron similares en cada grupo de tratamiento, el efecto adverso ocular más frecuente fue la hiperemia conjuntival (54.4% Netarsudil, 10,4% Timolol), córnea verticillata (20.9% Netarsudil, 0,2% Timolol), hemorragia conjuntival (17,2% Netarsudil, 1,8% Timolol), reducción de la agudeza visual (5.2% Netarsudil, 3,5% Timolol). Netarsudil sugieren que puede ser una opción de tratamiento útil para pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Sit et al (30). En su estudio demostraron que Netarsudil actúa sobre la vía de salida convencional, tanto proximal como distal, para reducir significativamente la PIO en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y HTO al mejorar la facilidad de salida trabecular. El flujo de salida inicial de los participantes fue de  $0,126 \pm 0,038 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$ . Sin embargo, El flujo de salida trabecular aumentó  $0,039 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mmHg}$  con el uso de Netarsudil mejorando así la disminución de la PIO. El tratamiento demostró una seguridad ocular tolerable, los pacientes participantes presentaron un efecto secundario la hiperemia conjuntival de gravedad leve.

Jethva et al. (31). En su publicación Seguridad, eficacia y selección de pacientes de Ripasudil en pacientes con glaucoma no controlado con máxima terapia médica convencional, donde se analizó a 27 personas el uso de Ripasudil como terapia adyuvante, se observó una reducción significativa en la PIO, con la reducción máxima a los 3 meses cuando todos los pacientes lograron su PIO objetivo. Ningún paciente desarrolló efectos secundarios que requirieran la omisión de Ripasudil. El evento adverso más común observado fue la hiperemia conjuntival presentado en 22 de los participantes, que fue leve y transitoria.

Freiberg et. al. (25) en su estudio de Inhibidor de la quinasa Rho para el glaucoma primario de ángulo abierto y la hipertensión ocular refiere que el efecto hipotensor del Netarsudil puede ser inferior al del Latanoprost y ligeramente inferior al del Timolol. La combinación de Netarsudil y Latanoprost reduce eficazmente la PIO en comparación con la monoterapia. Netarsudil como monoterapia o tratamiento combinado puede provocar más eventos adversos oculares. En general, los efectos adversos se describieron como leves, transitorios y reversibles al suspender el tratamiento.

Tanihara et.al. (19) en su estudio sobre los efectos reductores de la presión intraocular a largo plazo y eventos adversos de Ripasudil en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular durante 24 meses, la PIO descendió con Ripasudil de  $-2,6 \pm 0,1 \text{ mmHg}$  por lo que los pacientes alcanzaron una PIO media de  $14,5 \pm 4,2 \text{ mmHg}$ . Las Reacciones adversas más frecuentes fueron 8.6% blefaritis, 8.5% hiperemia conjuntival, 6.3% conjuntivitis, prurito ocular 1,7%.

En la investigación de Asrani et al. (33) se señala que la combinación fija de netarsudil-latanoprost (FCNL) una vez al día demostró reducciones de la PIO que fueron estadística y clínicamente superiores a Netarsudil y Latanoprost como monoterapia, con una seguridad ocular aceptable. El efecto adverso más frecuente fue la hiperemia conjuntival 53,4%, a los que se les administró (FCNL) el 41% Netarsudil y el 14% Latanoprost, cornea verticillata en el 5%, en pacientes tratados con (FCNL), 4,1% Netarsudil, pero ninguno tratado con Latanoprost, otros efectos presentados son dolor en el lugar de instalación, prurito ocular y aumento del lagrimeo.

Singh et.al. (32) en su estudio de Inhibidores de la rho-quinasa en enfermedades oculares: un viaje de investigación traslacional, donde se realizó una revisión de ensayos multicéntricos, constató que los inhibidores de rho quinasa no son inferiores a Timolol en la reducción de la PIO. Además, FCNL logró una reducción de la PIO superior a la monoterapia con cualquiera de los dos. El efecto secundario más frecuente que se informó con el inhibidor rho quinasa fue la hiperemia conjuntival. La eficacia moderada de los inhibidores de rho quinasa lo convierte en un fármaco antiglaucomatoso adyuvante de elección y no en una terapia de primera línea.

## Discusión

La principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo es el glaucoma (34), una neuropatía óptica progresiva para la cual el pilar del tratamiento es la reducción de la PIO con fármacos hipotensores efectivos para evitar el daño al nervio óptico y consecuente pérdida de visión. La malla trabecular es la estructura afectada en esta patología, sin embargo. La farmacoterapia no aborda la causa subyacente ni a la estructura afectada, sino que se centran en reducir la PIO (35).

Los análogos de prostaglandina (PGA), los bloqueadores alfa 1 y los agonistas alfa 2 se usan para promover el flujo de salida uveoescleral, mientras que los bloqueadores beta e inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI) se usan para suprimir la producción de humor acuoso. El desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos, como los inhibidores de la rho quinasa, que a través de la vía trabecular promueve el drenaje del humor acuoso. Kahook et.al. (1), refieren que Netarsudil reduce la PIO a través del aumento de la facilidad de salida trabecular y disminución de la presión venosa episcleral. Sit, et al. (30), confirmaron este mecanismo de acción, mostrando que el Netarsudil produjo un aumento del 35 % en la facilidad de salida y una disminución del 9,5 % en la presión venosa episcleral.

Lin CW. Et.al. (36), han constatado en su estudio, resultados similares con el inhibidor de rho Quinasa (Ripasudil), el cual reduce la PIO aproximadamente 2 mmHg adicionales cuando se agrega a un PGA. Esto está en el mismo rango que se ha observado con otros agentes que se usan comúnmente junto con los PGA. Difieren de estos resultados Pham et.al. (34), en su análisis hallaron, al aumentar la terapia farmacológica, el efecto reductor de la PIO del Netarsudil resultó ser similar al producido por la brimonidina, Timolol o dorzolamida.

De acuerdo a Lin et al. (36) demostraron la capacidad del Netarsudil, para actuar como modular de la malla trabecular, al inhibir rho quinasa, lo que reduce la resistencia al flujo del humor acuoso.

Otras investigaciones como el de Clement et al. (25) evalúan la eficacia y seguridad de la monoterapia o la terapia combinada, revelando que el efecto hipotensor de Netarsudil es menor al del Latanoprost y levemente menor al Timolol. Con lo que concuerda Singh et.al.

(29), señalaron que el tratamiento con Netarsudil una vez al día no fue inferior al Timolol dos veces al día.

Las investigaciones realizadas para evaluar eficacia corroboraron que el Netarsudil comparado con Latanoprost y Timolol solo puede considerarse de eficacia similar en los pacientes con PIO base de aproximadamente 25-26mmHg, por lo cual puede ser eficaz en casos de PIO con valores bajos (37) En la investigación de Asrani et al. (33), se señala que la combinación fija de Netarsudil Latanoprost (FCNL) una vez al día demostró reducciones de la PIO que fueron estadística y clínicamente superiores a Netarsudil y Latanoprost como monoterapia, con una seguridad ocular aceptable.

Las diversas investigaciones han revelado reacciones adversas por la administración de medicamentos utilizados en la terapia farmacológica en el tratamiento de glaucoma de ángulo abierto. Tanihara et al. (19), al evaluar la seguridad y eficacia de Ripasudil constataron reacciones adversas en el 8.6% de blefaritis, 8.5% de hiperemia conjuntival y en el 6.3% conjuntivitis, siendo el mayor riesgo de blefaritis con Ripasudil en mujeres.

Otras reacciones adversas se evidencian en Kahook et al. (1) al evaluar la eficacia de Netarsudil al 0,02% oftálmico como solución en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) e hipertensión ocular (HTO), entre las cuales destacan hiperemia conjuntival, verticillata corneal y conjuntival, hemorragia leves. Se corroboró en el estudio de Dasso et. al (35), la hiperemia conjuntival fue la reacción adversa como mayor prevalencia con Netarsudil en comparación con otros medicamentos.

A diferencia Singh et al (32) que señalan que el efecto secundario más frecuente que se informó con el inhibidor de ROCK fue la hiperemia conjuntival, también señalado por Al-Humimatt et.al. (8) y también reportada por Dasso et al. (35). Por el contrario, Tanihara et.al. (19) reporto que la blefaritis fue la reacción adversa más común informada y la razón más común para la interrupción del tratamiento con Ripasudil. Serle et al. (37) documento que los efectos adversos tuvieron mayor incidencia en los pacientes a los cuales se administró Netarsudil de 2 veces al día.

En tanto Putrea et al. (23) señalan que los efectos secundarios oculares, que se presentan con mayor frecuencia son hiperemia conjuntival, hemorragia conjuntival, conjuntivitis alérgica, ojo seco y blefaritis. Que, en comparación con los medicamentos tradicionales para el glaucoma, son leves y rara vez ocurren, lo cual podría beneficiar a los inhibidores de rho quinasa en comparación con otros medicamentos tópicos para el glaucoma, como el Latanoprost, en el que la periorbitopatía es muy frecuente, fundamentalmente cuando se utiliza de forma unilateral. El Timolol, que puede producir reacciones adversas sistémicas y está contraindicado en pacientes asmáticos y con enfermedades cardiovasculares.

## Conclusiones

La mayoría de las personas con glaucoma requieren tratamiento de por vida. Aunque hay muchos medicamentos disponibles en la actualidad para disminuir la presión intraocular, no se puede controlar adecuadamente, incluso si la presión intraocular es muy baja, por lo que muchos de los pacientes experimentarán un deterioro en su condición y su enfermedad avanza incluso al punto de presentarse pérdida de la visión.

Por lo que los inhibidores de la rho quinasa representan una nueva opción en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto con una alta probabilidad de éxito cuando se utilizaron como terapia combinada, ya que la disminución de la PIO fue más eficaz en comparación con la monoterapia. Por la cual lo convierte en un fármaco antiglaucomatoso

adyuvante y no en una terapia de primera línea, ya que, gracias a esta combinación, el humor acuoso se elimina por dos mecanismos diferentes, presentando un efecto muy positivo para mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Sin embargo, la alta incidencia de efectos adversos es preocupante en esta nueva clase de fármacos porque puede reducir la adherencia al tratamiento, lo que va en contra del propósito para el que se desarrollaron estos fármacos. Los inhibidores de la rho quinasa muestra un progreso significativo y debe explorarse más a fondo con el afán que los efectos adversos locales puedan minimizarse mientras se maximizan sus efectos terapéuticos.

### Referencias bibliográficas

1. Kahook MY, Serle JB, Mah FS, Kim T, Raizman MB, Heah T, et al. Long-term Safety and Ocular Hypotensive Efficacy Evaluation of Netarsudil Ophthalmic Solution: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial (ROCKET-2). *American Journal of Ophthalmology*. 2019; 200:130-7.
2. Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward D. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(6):1920.
3. Berrino E, Supuran CT. Rho-kinase inhibitors in the management of glaucoma. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2019;29(10):817-27.
4. Saha BC, Kumari R, Kushumesh R, Ambasta A, Sinha BP. Status of Rho kinase inhibitors in glaucoma therapeutics—an overview. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):281-94.
5. Addepalli UK, Jonnadula GB, Garudadri CS, Khanna RC, Papas EB. Prevalence of Primary Glaucoma as Diagnosed by Study Optometrists of L. V. Prasad eye Institute – Glaucoma Epidemiology and Molecular Genetics Study. *Ophthalmic Epidemiology*. 2019;26(3):150-4.
6. Lusthaus J, Goldberg I. Current management of glaucoma. *Medical Journal of Australia*. 2019;210(4):180-7.
7. Fujimoto H, Kiryu J. Efficacy of the Rho-kinase Inhibitor Ripasudil for Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *J Ophthalmol Res* [Internet]. 2021 [citado 23 de abril de 2023];04(03). Disponible en: <https://www.fortunejournals.com/articles/efficacy-of-the-rhokinase-inhibitor-ripasudil-for-fuchsr-squo-endothelial-corneal-dystrophy.html>
8. Al-Humimat G, Marashdeh I, Daradkeh D, Kooner K. Investigational Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma. *JEP*. 2021; Volume 13:197-212.
9. Bhargava M, Sen S, Bhambhani V, Paul R, Dutta C. Reticular epithelial corneal edema as a novel side-effect of Rho Kinase Inhibitors: An Indian scenario. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2023];70(4):1163. Disponible en: [https://journals.lww.com/10.4103/ijo.IJO\\_2865\\_21](https://journals.lww.com/10.4103/ijo.IJO_2865_21)
10. Sharif N. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1145.
11. Sharif N. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1145.

12. Kaufman P, Mohr M, Riccomini B, Scott P, Rasmussen C. Glaucoma Drugs in the Pipeline. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* [Internet]. 2018 [citado 23 de abril de 2023]; Disponible en: [https://journals.lww.com/apjoo/Abstract/2018/09000/Glaucoma\\_Drugs\\_in\\_the\\_Pipeline.13.aspx](https://journals.lww.com/apjoo/Abstract/2018/09000/Glaucoma_Drugs_in_the_Pipeline.13.aspx)
13. Moshirfar M, Parker L, Birdsong OC, Ronquillo YC, Hofstedt D, Shah TJ, et al. Use of Rho kinase Inhibitors in Ophthalmology: A Review of the Literature. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2018;7(3):101-11.
14. Buffault J, Brignole-Baudouin F, Reboussin É, Kessal K, Labbé A, Mélik Parsadaniantz S, et al. The Dual Effect of Rho-Kinase Inhibition on Trabecular Meshwork Cells Cytoskeleton and Extracellular Matrix in an In Vitro Model of Glaucoma. *JCM* [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2023];11(4):1001. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1001>
15. Thomas NM, Nagrale P. Rho Kinase Inhibitors as a Neuroprotective Pharmacological Intervention for the Treatment of Glaucoma. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/109722-rho-kinase-inhibitors-as-a-neuroprotective-pharmacological-intervention-for-the-treatment-of-glaucoma>
16. Ren R, Humphrey AA, Kopczynski C, Gong H. Rho Kinase Inhibitor AR-12286 Reverses Steroid-Induced Changes in Intraocular Pressure, Effective Filtration Areas, and Morphology in Mouse Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2023 [citado 16 de mayo de 2023];64(2):7. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2785335>
17. Guedes RAP. Glaucoma, collective health and social impact. *Revista Brasileira de Oftalmologia* [Internet]. 2021 [citado 16 de mayo de 2023];80(1). Disponible en: <https://www.rbojournal.org/en/article/glaucoma-collective-health-and-social-impact/>
18. Al-Humimat G, Marashdeh I, Daradkeh D, Kooner K. Investigational Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma. *JEP* [Internet]. 2021 [citado 22 de abril de 2023];Volume 13:197-212. Disponible en: <https://www.dovepress.com/investigational-rho-kinase-inhibitors-for-the-treatment-of-glaucoma-peer-reviewed-article-JEP>
19. Tanihara H, Kakuda T, Sano T, Kanno T, Kurihara Y. Long-Term Intraocular Pressure-Lowering Effects and Adverse Events of Ripasudil in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension over 24 Months. *Adv Ther* [Internet]. 2022 [citado 16 de mayo de 2023];39(4):1659-77. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-021-02023-y>
20. Sociedad ecuatoriana de glaucoma [Internet]. Quito, Ecuador; 2022. Disponible en: <https://sociedadecuatorianadeglaucoma.org/>
21. Vargas Ávila AJ, Sojo Padilla JR. Glaucoma: aspectos relevantes. *Rev.méd.sinerg*. 2022;7(8): e880.
22. Mamtora S, Leadbetter D, Atan D. Identification and management of glaucoma. *Prescriber* [Internet]. 2022 [citado 22 de junio de 2023];33(5):17-22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1985>
23. Putra Johansyah CA, Putra Johansyah TK, Bambang L. Rho-kinase Inhibitor: A Potential Alternative to Current Glaucoma Therapy. *Int J Res Rev*. 2022;9(12):368-73.

24. Guglielmi P, Carradori S, Campestre C, Poce G. Novel therapies for glaucoma: a patent review (2013-2019). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2019;29(10):769-80.
25. Clement Freiberg J, von Spreckelsen A, Khachatryan N, Kolko M, Azuara-Blanco A, Virgili G. Rho kinase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Eyes and Vision Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2020 [citado 23 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013817>
26. Wei YH, Liao SL, Wang SH, Wang CC, Yang CH. Simvastatin and ROCK Inhibitor Y-27632 Inhibit Myofibroblast Differentiation of Graves' Ophthalmopathy-Derived Orbital Fibroblasts via RhoA-Mediated ERK and p38 Signaling Pathways. *Front Endocrinol*. 2021; 11:607968.
27. Ostler E, Rhee D, Burney E, Sozeri Y. Advances in medical therapy for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology [Internet]*. 2021 [citado 16 de mayo de 2023];32(2):129-33. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/ICU.0000000000000740>
28. Al-Hilal TA, Hossain MA, Alobaida A, Alam F, Keshavarz A, Nozik-Grayck E, et al. Design, synthesis and biological evaluations of a long-acting, hypoxia-activated prodrug of fasudil, a ROCK inhibitor, to reduce its systemic side-effects. *Journal of Controlled Release [Internet]*. 2021 [citado 16 de mayo de 2023]; 334:237-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365921001966>
29. Singh IP, Fechtner RD, Myers JS, Kim T, Usner DW, McKee H, et al. Pooled Efficacy and Safety Profile of Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02% in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Glaucoma*. 2020;29(10):878-84.
30. Sit AJ, Gupta D, Kazemi A, McKee H, Challa P, Liu KC, et al. Netarsudil Improves Trabecular Outflow Facility in Patients with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Phase 2 Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2021; 226:262-9.
31. Jethva J, Bhagat P, Prajapati K, Tank G. Safety, efficacy, and patient selection of ripasudil in patients with uncontrolled glaucoma with maximum conventional medical therapy. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(6):2020-3.
32. Singh K, Singh A. Rho-kinase Inhibitors in Ocular Diseases: A Translational Research Journey. *Journal of Current Glaucoma Practice*. 2023;17(1):44-8.
33. Lee JW, Ahn HS, Chang J, Kang HY, Chang DJ, Suh JK, et al. Comparison of Netarsudil/Latanoprost Therapy with Latanoprost Monotherapy for Lowering Intraocular Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Korean J Ophthalmol*. 2022;36(5):423-34.
34. Pham AT, Bradley C, Casey C, Jampel HD, Ramulu PY, Yohannan J. Effectiveness of Netarsudil versus Brimonidine in Eyes already Being Treated with Glaucoma Medications at a Single Academic Tertiary Care Practice: A Comparative Study. *Current Therapeutic Research*. 2023; 98:100689.
35. Dasso L, Al-Khaled T, Sonty S, Aref AA. Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date. *OPHTH*. 2018; Volume 12:1939-44.
36. Lin CW, Sherman B, Moore LA, Laethem CL, Lu DW, Pattabiraman PP, et al. Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive

- Agent for the Treatment of Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(1-2):40-51.
37. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, Heah T, Ramirez-Davis N, Usner DW, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients with Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *American Journal of Ophthalmology*. 2018; 186:116-27.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.