



Inhibidores de rho quinasas como nueva línea de tratamiento

Nuria Perales Casado, Antonio Domingo Alarcón García, Haizea Etxabe Ávila, Patricia Robles Amor, Alfonso Miranda Sánchez, Rodrigo Fernández Narros

Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

RESUMEN

Los inhibidores de la rho quinasa son fármacos novedosos en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto y en la hipertensión ocular. Estos fármacos no sólo reducen la presión intraocular a través del aumento de salida del humor acuoso, sino que además han demostrado un efecto neuroprotector. A través de este artículo queremos dar a conocer esta familia nueva de fármacos y las ventajas que pueden ofrecer en la práctica clínica diaria.

PALABRAS CLAVE

Glaucoma primario de ángulo abierto. Hipertensión ocular. Malla trabecular.

ABSTRACT

Rho kinase inhibitors are novel drugs in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. These drugs not only reduce intraocular pressure through the increase in the outflow of aqueous humor, but have also demonstrated a neuroprotective effect. Through this article we want to raise awareness of this new family of drugs and the advantages they can offer in daily clinical practice.

KEY WORDS

Primary open-angle glaucoma; Ocular hypertension; Trabecular meshwork.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace una década, presentábamos 4 familias de fármaco hipotensores contra el glaucoma: betabloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica, alfa 2 agonistas y análogos de prostaglandinas.

El mecanismo de acción para el descenso de la presión intraocular se basaba o bien en el aumento del flujo de salida del humor acuoso como los análogos de prostaglandinas y alfa 2 agonistas; o por el contrario, en la reducción de la producción de acuoso como los betabloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica y alfa 2 agonista.

Los inhibidores de la rho quinasas constituyen una nueva terapia farmacológica para el tratamiento del glaucoma, que no solo reduce la presión intraocular como los fármacos previos sino que también presenta un efecto neuroprotector **mediante la remodelación de la malla trabecular y canal de Schlem.**

MECANISMO DE ACCIÓN

La principal diferencia de los inhibidores de la rho quinasa frente a las terapias previas consiste en su mecanismo de acción, al dirigirse directamente contra la malla trabecular (responsable de hasta el 75% de la resistencia al flujo de salida del humor acuoso).

Los inhibidores de la rho quinasa aumentan el flujo de salida del humor acuoso mediante dos mecanismos:

- **Aumentan la permeabilidad de la malla trabecular (intracelular):** mediante la inhibición directa de la fosforilación de la cadena ligera de miosina o el aumento en la desfosforilación de la misma, se reduce la presión diastólica y la resistencia de las células trabeculares, facilitando la salida de acuoso.
- **Expansión del tejido yuxtacanalicular de la malla trabecular (intercelular):** al aumentar el número de fibras de estrés se reducen la adhesión local de las células trabeculares, facilitando la salida del acuoso entre las células de la MT.

Correspondencia:

Dra. Nuria Perales Casado

E-mail: nuria.peralescasado@gmail.com

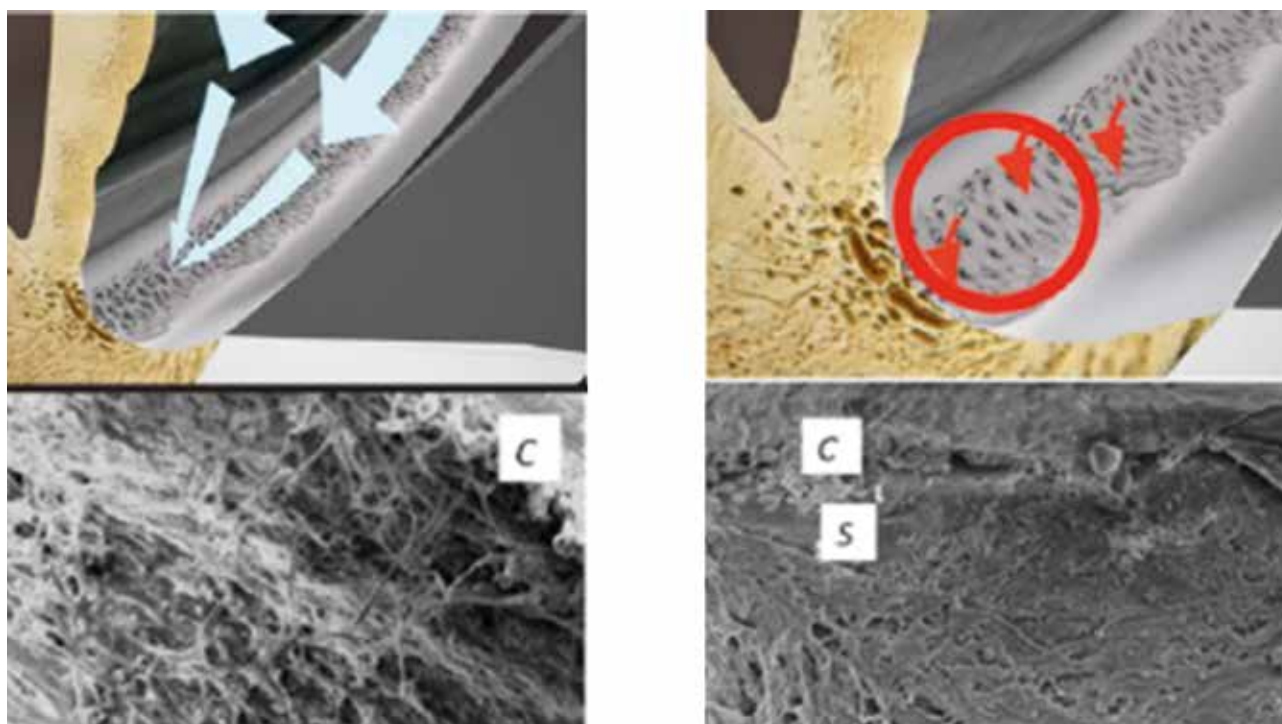


FIGURA 1. Imágenes de malla trabecular en persona sana (columna izquierda) e imágenes de malla trabecular en paciente con glaucoma (columna derecha).

Sin embargo, lo más destacable de este fármaco es su capacidad para aumentar el número de células del retículo trabecular y su función de fagocitosis, **evitando el daño progresivo de la malla trabecular** objetivada en los pacientes con glaucoma.

Por todo ello, los inhibidores de rho quinasa estarían especialmente indicados en glaucomas de ángulo abierto incipientes y en hipertensión ocular (sin daño glaucomatoso), ya que en estos casos aún se puede preservar y proteger la arquitectura fisiológica de la malla trabecular.

Además, se está extendiendo su uso en glaucomas uveíticos o glaucomas inducidos por corticoides donde los cambios en el citoesqueleto de la MT causados por los esteroides pueden ser modificados por los inhibidores de la rho quinasa al alterar las fibras de estrés y restaurar el citoesqueleto previo.

Finalmente, desde un punto de vista teórico podrían reducir el riesgo de fibrosis de la ampolla en cirugías filtrantes, ya que inhiben la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, aunque este hecho no se ha demostrado en la práctica clínica.

NETARSUDIL Y RIPASUDIL

Los inhibidores de la rho quinasa que disponemos en la práctica clínica son Ripasudil al 0,4% (aprobado

en 2014 en Japón) y Netarsudil al 0,02% (aprobado en 2017 en Estados Unidos), ambos indicados para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto e hipertensión ocular.

El netarsudil al 0,02% es un colirio de 1 aplicación diaria, que ha demostrado reducciones de unos 5.7 mmHg en la PIO y cuyos efectos adversos principales son: hiperemia conjuntival (54,4%), córnea verticillata y hemorragia subconjuntival.

Por otro lado, el ripasudil al 0,4% es un colirio de 2 aplicaciones diarias, que ha demostrado reducciones de PIO entre 2,5 a 3,7 mmHg y entre cuyos efectos adversos destacan la hiperemia conjuntival, conjuntivitis y blefaritis.

Una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane del año 2022 que incluye un total de 17 artículos indica que el efecto hipotensor de los inhibidores de rho quinasa puede ser menor que el latanoprost al 0,05% y ligeramente menor que el timolol al 0,5%.

Dada la no superioridad respecto a otras monoterapias y los efectos secundarios de estos fármacos causantes de una mala adherencia al tratamiento (20% de suspensión a los 3 años), los inhibidores de la rho quinasa no han desplazado a los hipotensores clásicos en el glaucoma primario de ángulo abierto ni en hipertensión ocular.

Sin embargo, todos los estudios coinciden en que las combinaciones fijas de fármacos son superiores a las monoterapias.

COMBINACIONES CON INHIBIDORES DE RHO QUINASAS

La combinación netarsudil al 0,02%/latanoprost 0,005% (Roclanda), aprobado en 2021 por la Agencia Europea del Medicamento, ha demostrado superioridad en términos de reducción de la PIO con respecto a cada uno de sus componentes en monoterapia; así como la no inferioridad frente a la combinación bimatoprost/timolol.

Las combinaciones de ripasudil 0,4%/latanoprost 0,05% y ripasudil 0,4%/ timolol 0,5% también han demostrado superioridad frente a la monoterapia de sus componentes con reducciones de 2,2-3,2 mmHg y de 2,4-2,9 mmHg en la PIO respectivamente.

En conclusión, las combinaciones con inhibidores de rho quinasas constituyen una opción de tratamiento eficaz en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o con hipertensión ocular, especialmente como último escalón en pacientes en triple terapia previo a un posible abordaje quirúrgico.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la rho quinasa son una nueva familia de fármacos hipotensores aprobados para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión ocular. Producen una reducción de la PIO a través del aumento de salida del humor acuoso, pero además destacan por la capacidad de remodelación

de la malla trabecular evitando el daño progresivo de la misma en los pacientes glaucomatosos. Su uso en monoterapia ha quedado relegado a un segundo plano dado la mayor eficacia de las monoterapias clásicas (prostaglandinas o betabloqueantes). Sin embargo, las combinaciones con inhibidores de rho quinasa constituye una nueva línea de tratamiento eficaz, no inferior a otras combinaciones de hipotensores disponibles, en la que no solo se potencia el efecto hipotensor del fármaco adyuvante sino que además ofrece una acción neuroprotectora reduciendo la progresión del daño glaucomatoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil Increases Outflow Facility in Human Eyes Through Multiple Mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):6197-6209. doi: 10.1167/iovs.16-20189. PMID: 27842161; PMCID: PMC5114035.
2. Futakuchi A, Morimoto T, Ikeda Y, Tanihara H, Inoue T, ROCK-S Collaboradores del Grupo de Estudio Efectos reductores de la presión intraocular de ripasudil en pacientes con glaucoma uveítico, glaucoma por exfoliación y glaucoma inducido por esteroides: ROCK-S, un estudio de cohorte histórico multicéntrico.
3. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, Kopczynski CC, Novack GD, AR-13324-CS202 Grupo de estudio Estudio de dosis-respuesta, aleatorizado y doble enmascaramiento de AR-13324 frente a latanoprost en pacientes con presión intraocular elevada. *Oftalmología*. 2015; 122:302-307. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.022.
4. Jun Wang, Hanke Wang, y Yalong Dang. Inhibidores de la rho-quinasa como dianas emergentes para el tratamiento del glaucoma. *Ophthalmol Ther* (2023) 12:2943–2957 <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00820-y>
5. Clement Freiberg J, von Spreckelsen A, Kolko M, Azuara-Blanco A, Virgili G. Inhibidores de la roquinasa médicas para el glaucoma de ángulo abierto primario y la hipertensión ocular. *Biblioteca cochraine*. 10 de junio 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013817.pub2>