

REVISTA ESPAÑOLA DE GLAUCOMA

MONOGRÁFICO - DICIEMBRE 2024

e Hipertensión Ocular

MONOGRÁFICO

SOLUCIÓN OFTÁLMICA NETARSUDIL 0,02%/LATANOPROST 0,005%
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: EFICACIA Y SEGURIDAD. CASOS CLÍNICOS
Noemí Güerri Monclús

CON EL AVAL DE



EDITA



COMITÉ EDITORIAL

DIRECTOR	Federico Sáenz-Francés San Baldomero	Hospital Clínico San Carlos. Madrid
COMITÉ DE HONOR	Francisco Honrubia López Julián García Sánchez José María Martínez de la Casa	Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza Hospital Clínico San Carlos. Madrid Hospital Clínico San Carlos. Madrid
CONSEJO EDITORIAL	Yolanda Andrés Alba Alfonso Antón López Elena Arrondo Murillo Javier Benítez del Castillo Maribel Canut Jordana Susana Duch Tuesta Luis Miguel Gallardo Sánchez Salvador García-Delpech Julián García Feijoó Rafael Giménez Gómez Manuel Antonio González de la Rosa Francisco Javier Goñi Foncillas Esperanza Gutiérrez Díaz Jesús Hernández Barahona Soledad Jiménez Carmona Concepción Larena Gómez Carlos Lázaro García Rafael Luque Aranda Alberto Martínez Compadre Antonio Martínez García María Matilla Rodero Elena Millá Grinó Laura Morales Fernández Javier Moreno Montañés Francisco Muñoz Negrete Luis Pablo Júlvez María Dolores Pinazo Durán José Manuel Ramírez Sebastián Miguel Teus Guezala José Luis Urcelay Segura Fernando Ussa Herrera Manuel Vidal Sanz María Paz Villegas Pérez Ignacio Vinuesa Silva	Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid) Institut Català de Retina, Parc de Salut Mar y Universidad Internacional de Cataluña. Barcelona Instituto de Microcirugía Ocular. Barcelona Hospital General de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz) Clínica Barraquer. Barcelona Instituto Condal de Oftalmología. Barcelona Hospital El Escorial. San Lorenzo de El Escorial (Madrid) Hospital Universitario La Fe. Valencia Hospital Clínico San Carlos. Madrid Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife Servei Integrat d'Oftalmologia del Vallès Oriental (SIOVO). Barcelona Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz Hospital Clínic Universitari. Barcelona Hospital Provincial de Toledo. Toledo Hospital Clínico Universitario. Málaga Hospital de San Eloy. Barakaldo (Vizcaya) Centro Diagnóstico. La Coruña Hospital Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid) Hospital Clínic Universitari. Barcelona Hospital Clínico San Carlos de Madrid Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza Unidad de Investigación Oftalmológica "Santiago Grisolía". Valencia Instituto Ramón Castroviejo. Madrid Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid) Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Valladolid Universidad de Murcia. Murcia Universidad de Murcia. Murcia Hospital Punta de Europa. Algeciras (Cádiz)



Solución oftálmica Netarsudil 0,02%/Latanoprost 0,005% en la práctica clínica: eficacia y seguridad. Casos Clínicos

Noemí Güerri Monclús

Unidad de Glaucoma. Hospital U. Miguel Servet. Zaragoza. Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO).

INTRODUCCIÓN

La presión intraocular (PIO), es el principal factor de riesgo modificable para evitar la conversión de hipertensión ocular a glaucoma y la progresión del glaucoma ya establecido⁽¹⁻³⁾.

La homeostasis en la medida de la PIO es determinada por la producción y drenaje del humor acuoso. Éste último se lleva a cabo principalmente a través del complejo malla trabecular-tejido yuxtaganalicular-canal de Schlemm con drenaje en las venas epiesclerales (vía convencional), responsable del 70-80% del drenaje del ojo sano⁽³⁾. El restante porcentaje de salida del humor acuoso se consigue a través de la vía uveoescleral (no convencional).

En el glaucoma se ha observado una disfunción de la malla trabecular, por la cual ésta se vuelve más rígida, aumenta su fenotipo contráctil, y como resultado, dificulta el flujo de salida del humor acuoso. Es sabido que en ojos afectos de glaucoma existe un aumento del estrés oxidativo, e incremento del factor de crecimiento transformador beta 2 (TGFβ 2), citoquina profibrótica sintetizada endógenamente en la malla trabecular, que por actividad de la vía RhoGTPasa, activa las Rho-quinasas, enzimas que propician cambios en la matriz extracelular, en la adhesión celular, y formación de redes de actina reticulada (CLAN, de sus siglas en inglés *Crossed Linked Actin Network*), las cuales modifican el citoesqueleto celular aumentando la rigidez de los trabeculocitos⁽⁴⁾.

Correspondence:

Noemí Güerri Monclús
Hospital U. Miguel Servet
Pº de Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
Email: noemiguerrri@hotmail.com

A pesar de su influencia en el control de la PIO, esta disfunción que afecta a la malla trabecular no era tratable médica mente, hasta ahora. La reciente aparición de los fármacos inhibidores de la Rho-quinasa (con el Netarsudil 0,02% como principal representante), abre una nueva era en la terapia médica del glaucoma, facilitando la vía convencional de drenaje del humor acuoso^(5,6).

El Netarsudil 0,02% en concreto, ha demostrado conseguir disminuir la PIO (4,8 mmHg de media)⁽⁷⁾ en pacientes afectos de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO), mediante la relajación de la malla trabecular⁽⁵⁾, con la consiguiente reducción de la resistencia a nivel de canal de Schlemm-tejido yuxtaganalicular, y aumento de flujo de drenaje del humor acuoso a su través. Además, facilita un descenso de la presión venosa epiescleral, probablemente por vasodilatación de las venas epiesclerales^(5,6,8). De esta forma, mejora la funcionalidad de la vía convencional de drenaje del acuoso tanto en su tramo proximal como en el distal.

Actualmente, el Netarsudil 0,02% no se encuentra comercializado en el territorio español. Sin embargo, en el año 2021, la agencia europea del medicamento aprobó el uso de la combinación fija Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% para la reducción de la PIO elevada en pacientes con GPAA o HTO para los que la monoterapia no había conseguido una reducción suficiente de la PIO. Este colirio en combinación fija es comercializado en España desde finales de abril de 2024, con el nombre comercial de Roclanda®.

El mecanismo de acción de la combinación fija Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%, se basa en la facilitación de las dos vías de drenaje del globo ocular: la vía convencional (mediante el inhibidor de la

Rho-quinasa, Netarsudil 0,02%), y la vía no convencional o uveoescleral (por la acción del análogo de Prostaglandina, Latanoprost 0,005%).

La solución oftálmica en combinación fija Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% ha demostrado en ensayos multicéntricos prospectivos, doble ciego, randomizados y aleatorizados, obtener una eficacia en la disminución de la PIO superior a cada uno de sus componentes por separado⁽⁹⁾, y no inferior a la combinación fija que se consideró más eficaz (Bimatoprost 0,03%-Timolol 0,5%), consiguiendo una reducción media de la PIO, de 9,4 mmHg tras 3 meses de tratamiento⁽¹⁰⁾.

En relación al perfil de seguridad, ningún evento adverso severo fue reportado con el uso de Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% tras 6 meses de tratamiento⁽¹⁰⁾. La no presencia de fármacos betabloqueantes le confiere, a priori, mayor seguridad sistémica. Los eventos adversos oculares más prevalentes fueron la hiperemia conjuntival (30,7% frente a 9% de la combinación fija Bimatoprost 0,03%-Timolol 0,5%)⁽¹⁰⁾ y la córnea verticilata (11%)⁽¹⁰⁾. Otros efectos adversos oculares menos prevalentes fueron prurito ocular (7,8%), queratitis punteada superficial (5,5%) y conjuntivitis alérgica (5%)⁽¹⁰⁾.

Con respecto a la hiperemia conjuntival, ésta fue en la mayoría de los casos, leve o moderada, según reportó el ensayo multicéntrico, y achacable al efecto vasodilatador ya comentado de los fármacos inhibidores de la Rho-quinasa, y al incremento de la incidencia de hiperemia conjuntival del latanoprost⁽¹⁰⁾. Bajo las condiciones del ensayo clínico, hubo una proporción relativamente pequeña de pacientes con hiperemia moderada o intensa que interrumpieron el tratamiento (5%)⁽¹¹⁾.

En relación con la córnea verticilata, se cree causada por un proceso de fosfolipidosis del netarsudil, similar al observado con algunas drogas antiarrítmicas como la amiodarona⁽¹²⁾. Además hay que resaltar que el netarsudil se transforma en su metabolito activo en la superficie corneal. La aparición de córnea verticilata es, generalmente, un signo bilateral, de severidad leve y que se resuelve o minimiza al suspender el fármaco^(10,12). En los estudios en fase 3 se presentó asintomático y sin impacto en la agudeza visual^(13,14). Según informa la ficha técnica, la presencia de córnea verticilata en los pacientes tratados con Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%, se observó por primera

vez tras 4 semanas de administración⁽¹²⁾, y su incidencia parece mayor en pacientes añosos frente a otros grupos de edad (18,8 % frente al 11,5 %), varones frente a mujeres (18,8 % frente al 13,0 %) y caucásicos frente a otras razas (21,7 % frente al 2,5 %)⁽¹²⁾.

A continuación, se presentan 3 casos de la práctica clínica real, que pretenden ser representativos de algunas de las situaciones clínicas más habituales.

CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1

Paso de Monoterapia a Combinación Fija

Paciente de 78 años, remitida desde otro centro por sospecha de glaucoma desarrollado a presión normal, con PIO basal sin tratamiento de 18 mmHg en ambos ojos. En el centro de origen se le instauró tratamiento con Latanoprost 0,005% colirio en ambos ojos (AO), y posteriormente, se remitió a centro de referencia por posible progresión en el ojo derecho (OD) a pesar del tratamiento. Como único antecedente de interés, destaca cirugía de facoemulsificación con implante de lente intraocular (LIO) sin incidencias en AO.

En nuestra exploración oftalmológica inicial destacó una agudeza visual con corrección (MAVC) de 0,8⁻² en el OD, y 0,7 en el ojo izquierdo (OI), en la biomicroscopía se observó pseudofaquía correcta en AO, con cámara anterior profunda. La medida de la PIO con tonometría de aplanación de Goldmann fue de 15 mmHg en el OD y 16 mmHg en el OI. Paquimetría de 562 micras y 525 micras en el OD y OI, respectivamente. La gonioscopía puso de manifiesto un ángulo abierto grado IV sin alteraciones en AO. En la exploración de fondo de ojo destacó la apariencia glaucomatosa de ambas papillas, con cociente excavación / disco (E/D) 0,8 en el OD, y 0,7 en el OI, observándose más afectado la zona inferior del anillo neuroretiniano (ANR) en el OD, y el ANR superior en el OI (Fig. 1).

Además, se realizó una tomografía de coherencia óptica (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering), con el protocolo Follow Up para el análisis de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), ya que se descubrió que la paciente tenía una exploración registrada más de tres años antes. De este modo, se corroboró un claro deterioro del espesor de la CFNR del OD en este tiempo, y defecto del ANR en el polo superior del OI (Fig. 2).

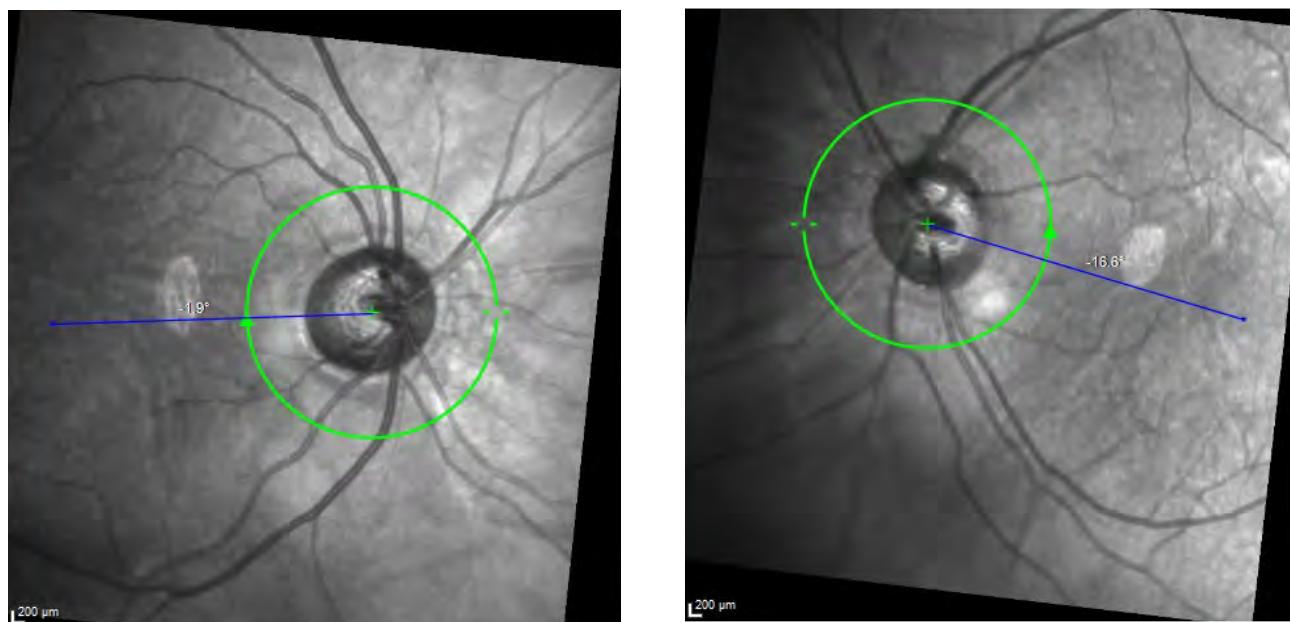
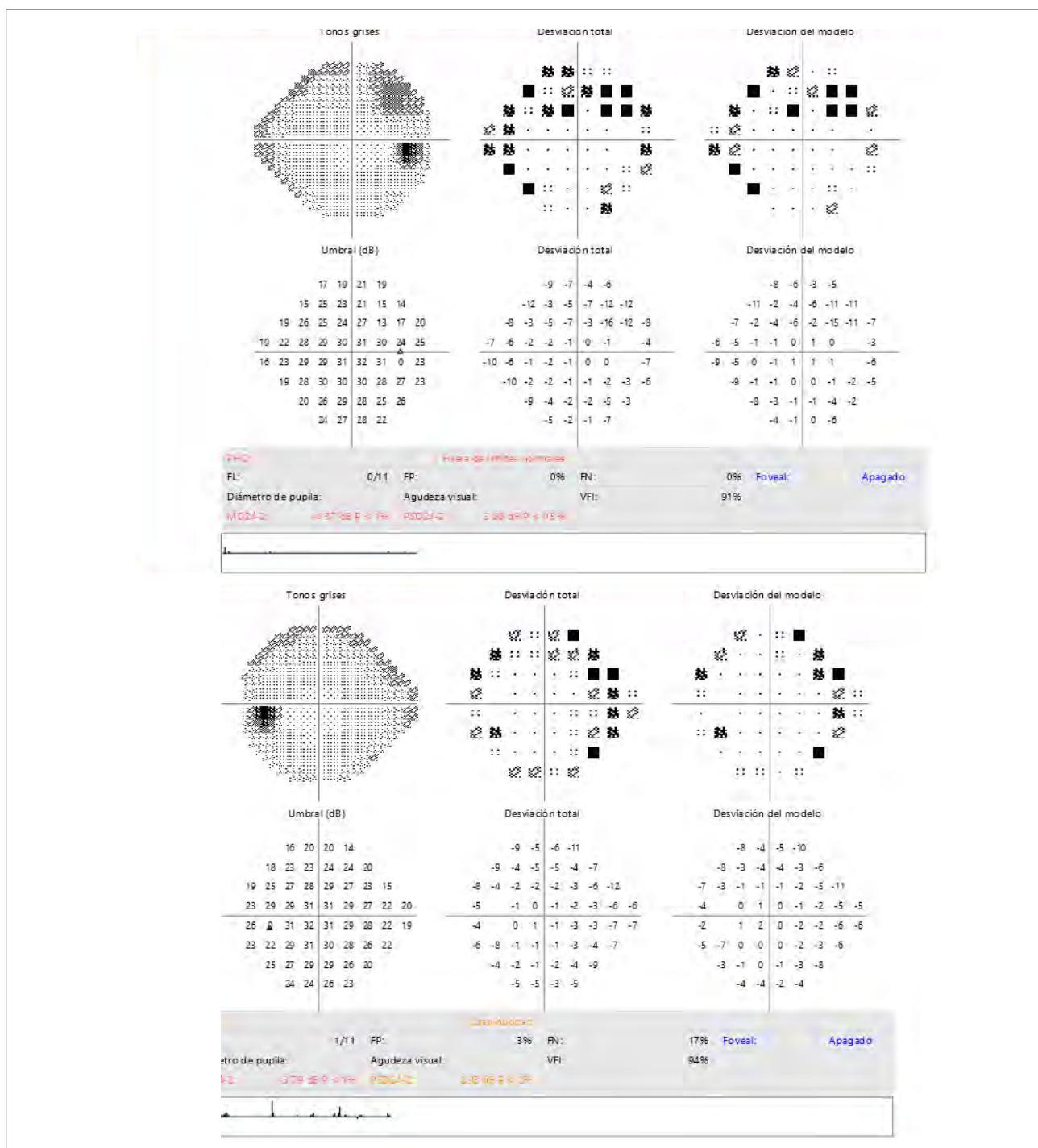


FIGURA 1. Caso 1: Imagen aneritra de la exploración papilar del fondo de ojo. A: OD. B: OI.



FIGURA 2. Caso 1: Exploración de la CFNR con la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). A: Espesor actual de la CFNR en OD. B: Espesor actual de la CFNR en OI. C: Deterioro del espesor de la CFNR OD en sector temporal-inferior, anterior al inicio de la terapia (protocolo Follow up). Flecha azul: Basal actual.



En la perimetria (*Humphrey Field Analyzer*. Estrategia SITA Standard, programa 24.2), realizada durante nuestra exploración, se detectaron defectos campimétricos compatibles con el daño anatómico, sobre todo en OD (Fig. 3).

Así pues, nuestra impresión diagnóstica fue GPAA en AO, con mayor afectación del OD, el cual, se encontraba en progresión.

La estrategia terapéutica fue reforzar el descenso tensional conseguido con Latanoprost con un fár-

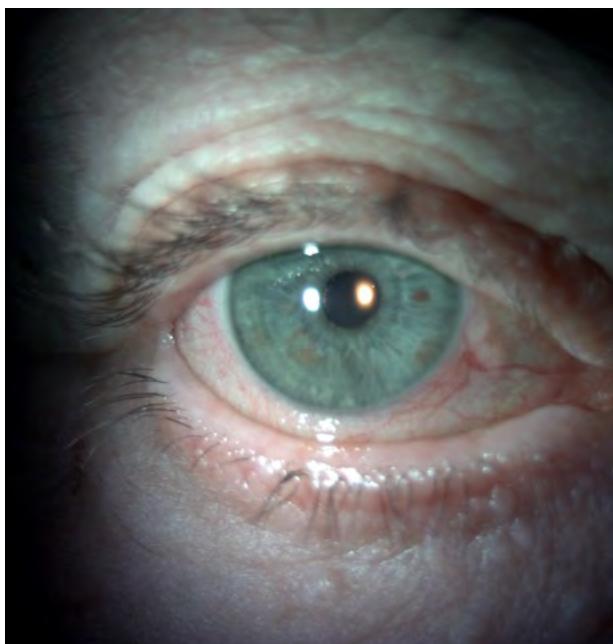


FIGURA 4. Caso 1: Imagen biomicroscópica de polo anterior. Hiperemia conjuntival grado 1-2 (escala Efron). 5 meses de tratamiento A: OD. B: OI.



FIGURA 5. Caso 1: Imagen biomicroscópica, córnea verticilata. 5 meses de tratamiento A: OD. B: OI.

maco inhibidor de la Rho-quinasa, así pues, se cambió el tratamiento a la combinación fija Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% en instilación única por la noche, en AO.

Al mes del inicio del tratamiento, la paciente fue revisada para comprobar la eficacia y tolerabilidad de

la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%. En ese momento, la PIO era 9 mmHg en OD (PIO inicial 15 mmHg con Latanoprost 0,005%), y 10-11 mmHg en OI (PIO inicial 16 mmHg con Latanoprost 0,005%). Como hallazgos biomicroscópicos, se halló una hiperemia conjuntival grado 1 (escala Efron), sin

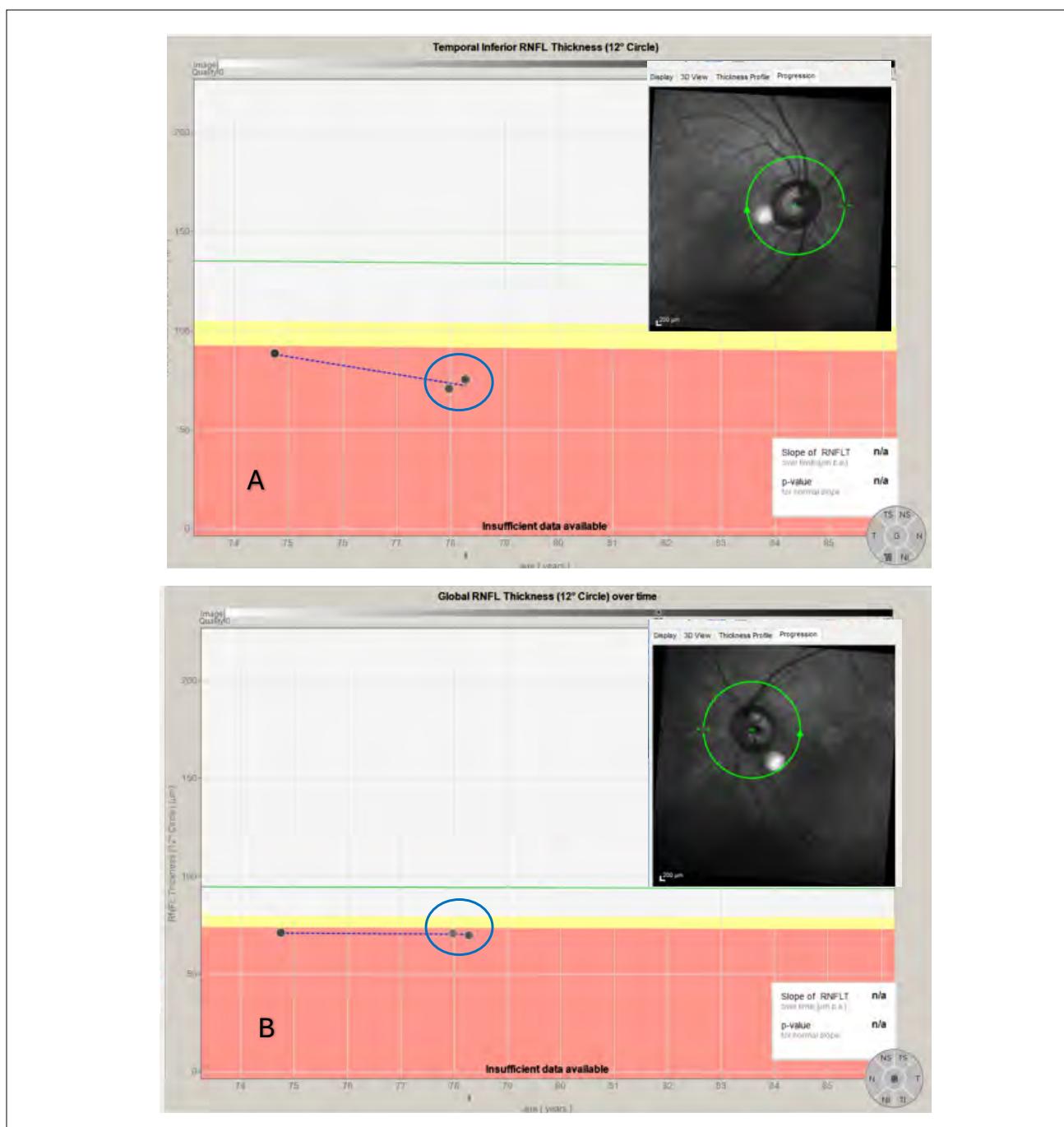


FIGURA 6. Caso 1: Exploración de la CFNR con el protocolo follow up de la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). 5 meses evolución. Círculo azul: exploraciones basal y 5 meses. A: Sector temporal-inferior CFNR OD. B: Espesor global CFNR OI.

córnea verticilata. La paciente comunicó buena tolerabilidad y adherencia al tratamiento.

Tras 5 meses del inicio del tratamiento con la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%, la exploración de la paciente fue la siguiente: MAVC OD 0,8⁻², y OI 0,6. En la biomicroscopía de polo anterior

se observó hiperemia conjuntival grado 1-2 (escala Efron, Fig. 4) y córnea verticilata inferior (Fig. 5), en AO. La medida de la PIO arrojó cifras de 12 mmHg en AO. Con relación a las pruebas morfológicas, la OCT de CFNR (protocolo Follow up), mostró un defecto en estabilización en OD, y defecto estable en OI (Fig. 6).

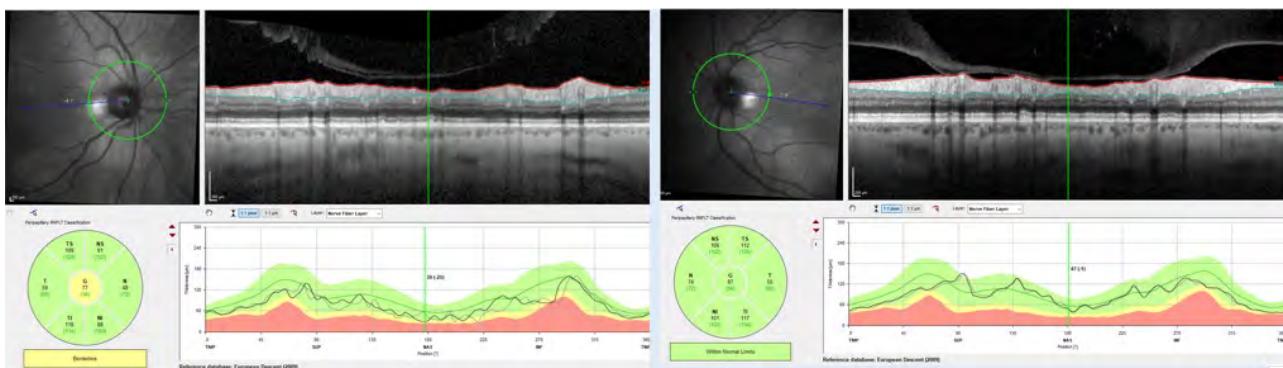


FIGURA 7. Caso 2: Imagen aneritro papilar y exploración de la CFNR mediante la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). A: OD. B: OI.

La impresión sintomática de la paciente era buena, a pesar de que verbalizó lagrimeo y discreta sensación de visión borrosa sobre todo en OI, que toleraba relativamente bien. Relató buena adherencia al tratamiento.

Tras exponer la situación clínica, se consensua la continuación del tratamiento con solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%.

CASO CLÍNICO 2 Cambio de Combinación Fija

Paciente de 87 años, remitida desde un centro médico de especialidades por hipertensión ocular no controlada con la combinación fija Bimatoprost 0,03%-Timolol 0,5% en instilación única vespertina. Presentaba como antecedentes oftalmológicos, hipermetropía y cirugía de facoemulsificación con implante de LIO en AO sin incidencias.

Nuestra exploración oftalmológica inicial mostró una MAVC de 1 en el OD, y 0,8 en el OI; la biomicroscopia arrojó imagen de pseudofaquia correcta en AO, con cámara anterior profunda. La PIO obtenida con tonometría de aplanación de Goldmann fue de 26 mmHg en el OD y 19 mmHg en el OI. Paquimetria ultrasónica de 553 micras y 541 micras en el OD y OI, respectivamente. Mediante gonioscopia se observó un ángulo abierto grado IV más pigmentado en su tramo inferior. En la exploración de fondo de ojo impresionó de papillas con buen ANR, sin otras alteraciones. Además, se le realizó la exploración objetiva de la CFNR mediante la OCT (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering) (Fig. 7), para corroborar la no afectación a este nivel. La perimetría no se consideró necesaria dada la ausencia de defecto anatómico en la CFNR.

Así pues, la paciente fue diagnosticada de hipertensión intraocular, con PIO más elevada en el OD.

Dada la edad de la paciente y el grado de patología ocular, se quería evitar la sobredosificación de fármacos, y por supuesto cualquier actuación más agresiva. Previo a una posible trabeculoplastia láser en el OD, se decidió modificar la combinación fija Bimatoprost 0,03%-Timolol 0,5% por la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%, y valorar los resultados antes de cualquier otra actuación.

Al mes del inicio del tratamiento, la PIO disminuyó a 17 mmHg en OD, y 15 mmHg en OI. La exploración biomicroscópica de polo anterior mostró una hiperemia conjuntival muy similar a la observada con el tratamiento anterior, con un grado 1 (escala Efron), y ausencia de córnea verticilata. La paciente se mostró muy satisfecha con muy buena tolerabilidad al tratamiento.

Tras 4 meses con la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% en instilación única, la paciente presentó la siguiente exploración: MAVC OD 0,9, y OI 0,7. En la biomicroscopia de polo anterior, se observaba una hiperemia conjuntival grado 1-2 (escala Efron) en OD (Fig. 8), y grado 1 en OI (Fig. 9), sin presencia de córnea verticilata. La PIO de OD se mantenía en valores de 16-17 mmHg, y 15 mmHg en OI. La exploración objetiva de la CFNR (protocolo *Follow up* de la OCT Spectralis. *Heidelberg Engineering*) corroboró la normalidad de la exploración con parámetros estabilizados (Fig. 10).

La impresión subjetiva de la paciente era muy satisfactoria, no presentó síntomas y estaba contenta con la eficacia de la solución oftálmica. Aseguró buena adherencia al tratamiento, con el que conti-

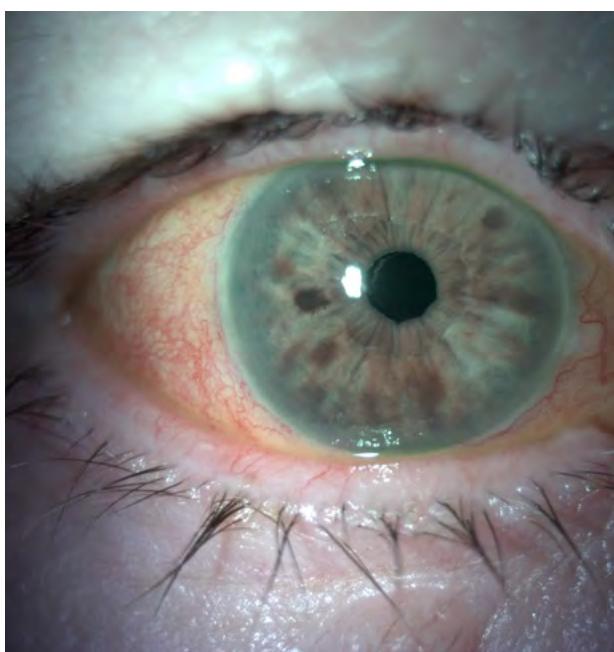


FIGURA 8. Caso 2: Imagen biomicroscópica de polo anterior de OD. Hiperemia conjuntival grado 1-2 (escala Efron). 4 meses de tratamiento.

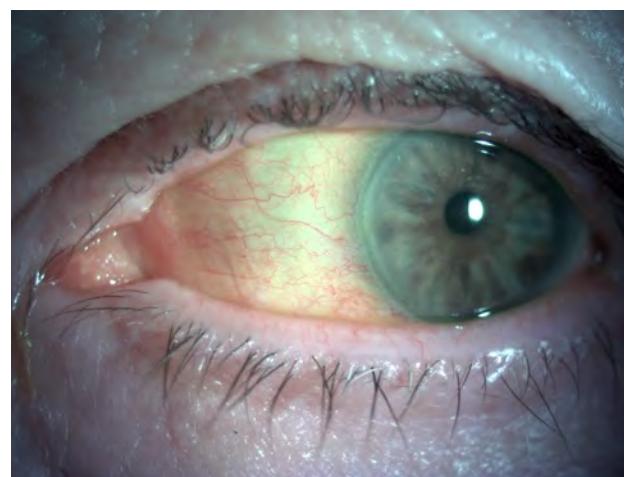
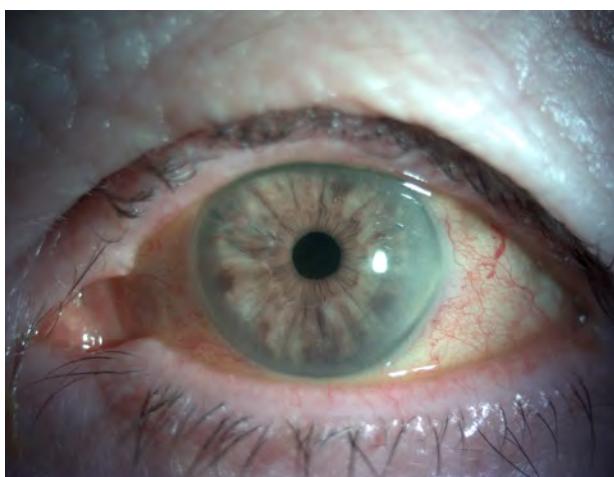


FIGURA 9. Caso 2: Imagen biomicroscópica de polo anterior de OI. Hiperemia conjuntival grado 1 (escala Efron). 4 meses de tratamiento.

núa sin precisar ninguna otra actuación por nuestra parte.

CASO CLÍNICO 3

Tratamiento máximo

Paciente de 67 años, afecto de GPAA, diagnosticado hace 3 años. Nos fue remitido de otro compañero por progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento con triple terapia (Bimatoprost 0,03% y la

combinación fija Dorzolamida-Timolol 0,5%). Como antecedentes sistémicos, destacaba un accidente cerebrovascular (ACV) y hematoma cerebral con afectación de ganglios basales derechos hacia 1 año, y como secuelas sufría hemiplejía, hemianestesia y hemianopsia izquierdas. Sin antecedentes oftalmológicos de interés salvo el GPAA, ya comentado.

En nuestra exploración oftalmológica inicial, destacaba una MAVC de "movimiento de manos" en OD,

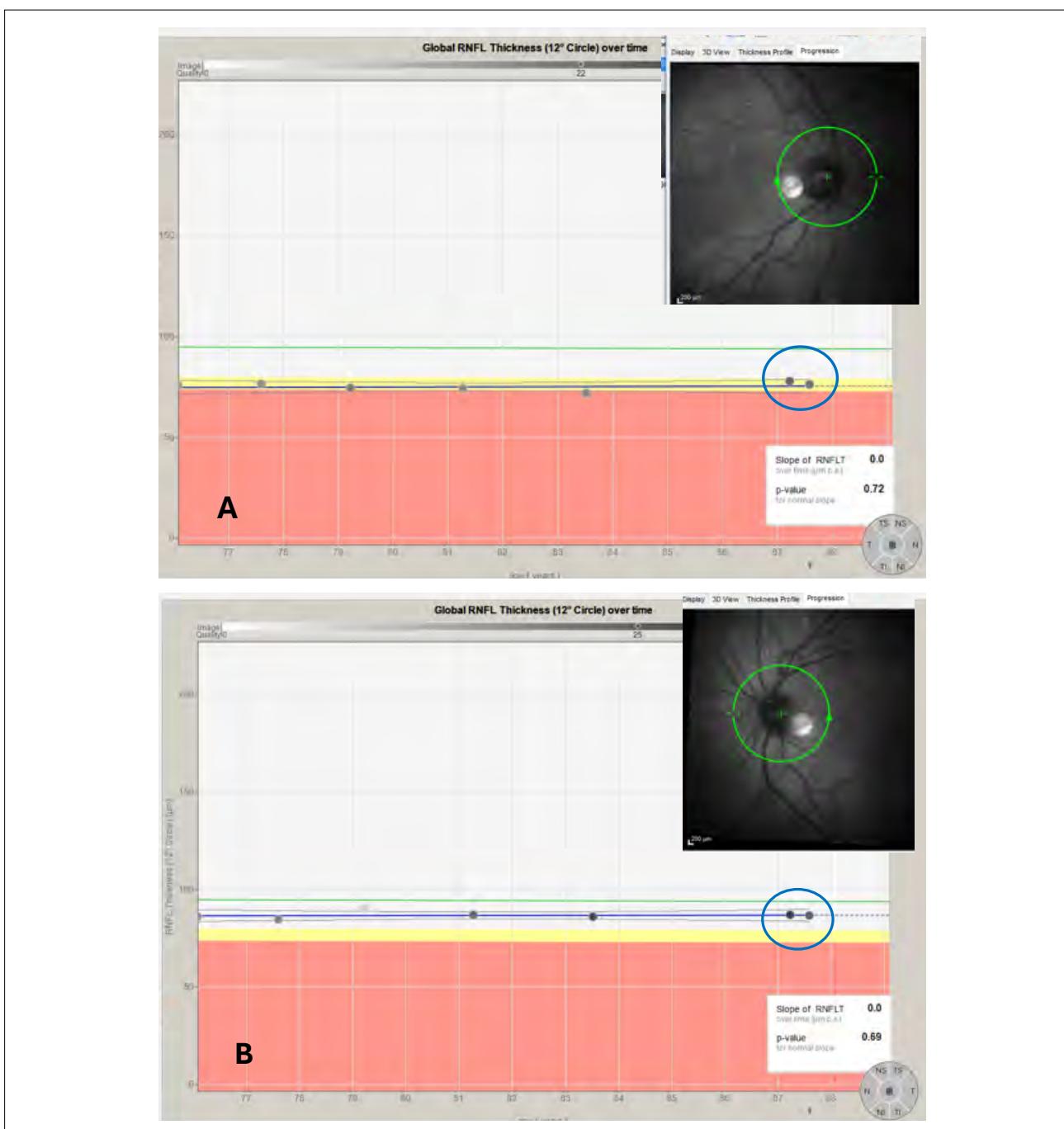


FIGURA 10. Caso 2: Imagen de la exploración de la CFNR con el protocolo follow up de la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). 4 meses evolución. Círculo azul: basal y 4 meses desde el inicio de la terapia A: OD. B: OI.

y 1 en OI. Así pues, ojo único funcional, el OI. Biomicroscopía normal, con ambos ojos fáquicos, y buena profundidad de cámara anterior. La tonometría de aplanación de Goldmann detectó una PIO de 20 mmHg y 17 mmHg, en OD y OI, respectivamente, con el tratamiento tópico antes reseñado (Bimatoprost

0,03% y Dorzolamida-Timolol 0,5% en combinación fija). La medida del espesor corneal central valorado por paquimetría ultrasónica fue de 518 micras en OD, y 515 micras en OI. La gonioscopia realizada para valorar la amplitud del ángulo camerular fue normal, grado IV y moderadamente pigmentado. La fundus-

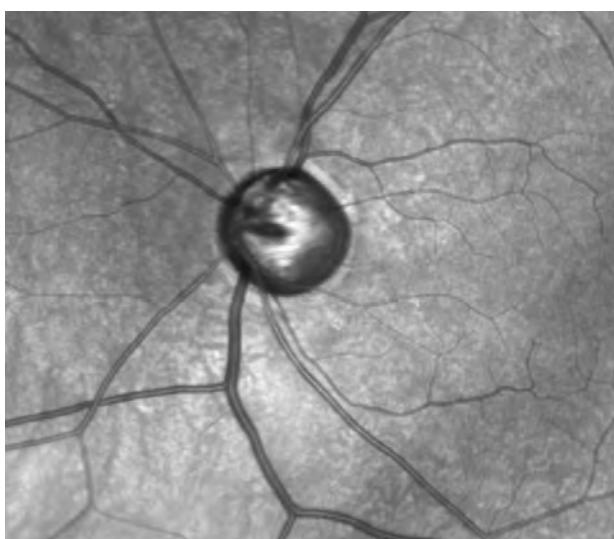


FIGURA 11. Caso 3: Imagen aneritra de la exploración papilar del fondo de ojo. OI.

copía mostró en OD una E/D papilar subtotal, sin hemorragias, aumento de brillo de la membrana limitante interna en polo posterior y perifería retianiana sin alteraciones; en OI presentaba una papila con E/D 0,8 concéntrica (Fig. 11), sin ninguna otra alteración. Con relación a las pruebas complementarias, en la OCT de CFNR (OCT Spectralis. Heidelberg Engineering) se verificó el estado muy patológico de AO (42 y 48 micras espesor global, en OD y OI, respectivamente -efecto suelo-) (Fig. 12). La exploración del campo visual en el OD, no se pudo realizar por baja agudeza visual, la perimetria del OI (Humphrey Field Analyzer. Estrategia SITA Standard, programa 24.2), puso de manifiesto una hemianopsia incompleta izquierda (secuela del

evento vascular cerebral) y defecto arciforme nasal superior e inferior (achacable al GPAA).

Diagnosticamos al paciente de GPAA bilateral, muy avanzado en OD y avanzado en OI, con afectación hemianópsica por ACV concomitante.

La actitud terapéutica frente al glaucoma en este paciente debía ser muy contundente y probablemente cumplía criterios de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, dada la cercanía temporal con el evento neurológico, estaba inmerso en un proceso de rehabilitación, con numerosas visitas médicas; así que nuestra primera actitud fue modificar el tratamiento médico en busca de una cifra de PIO más cercana a su PIO objetivo, que ofreciera tiempo para valorar la evolución de su neuropatía glaucomatosa y de las secuelas visuales del ACV. Así que se sustituyó el Bimatoprost 0,03% por la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% en instilación única vespertina, y se mantuvo la combinación fija Dorzolamida-Timolol 0,5%.

Al mes del cambio de terapia ocular, la PIO disminuyó a 9-10 mmHg en AO, con muy leve hiperemia conjuntival (grado <1 escala Efron) en AO a la biomicroscopia, y sin córnea verticilata. El paciente aseveró buena adherencia al tratamiento.

Tras 3 meses de seguimiento, la exploración oftalmológica del paciente era la siguiente: MAVC "movimiento de manos" en OD, y 1 en OI. PIO con tonómetro de aplanación de Goldmann 9 mmHg en OD, y 8 mmHg en OI. La biomicroscopia de polo anterior mostró una hiperemia conjuntival grado 1 en AO (escala Efron) indiferenciable de la que presentaba antes

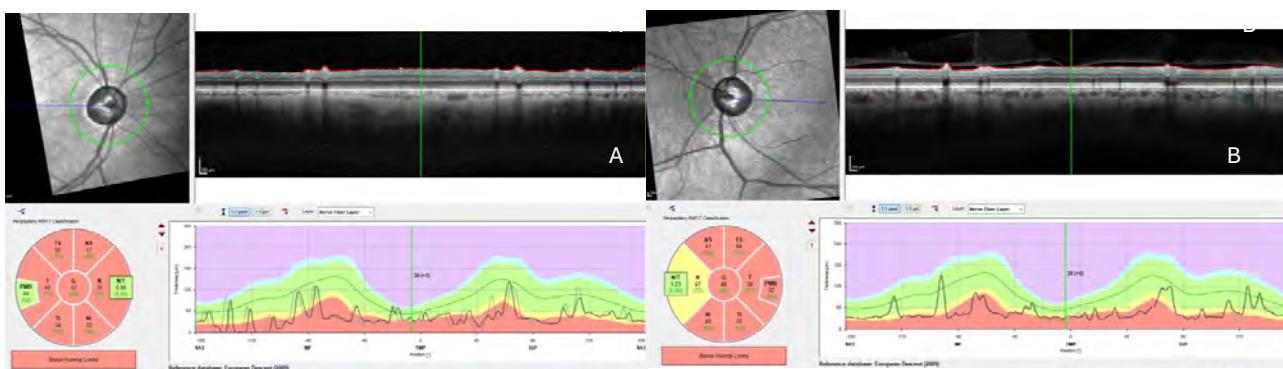


FIGURA 12. Caso 3. Imagen aneritra papilar y exploración de la CFNR mediante la OCT Spectralis (Heidelberg Engineering). A: OD, B: OI.

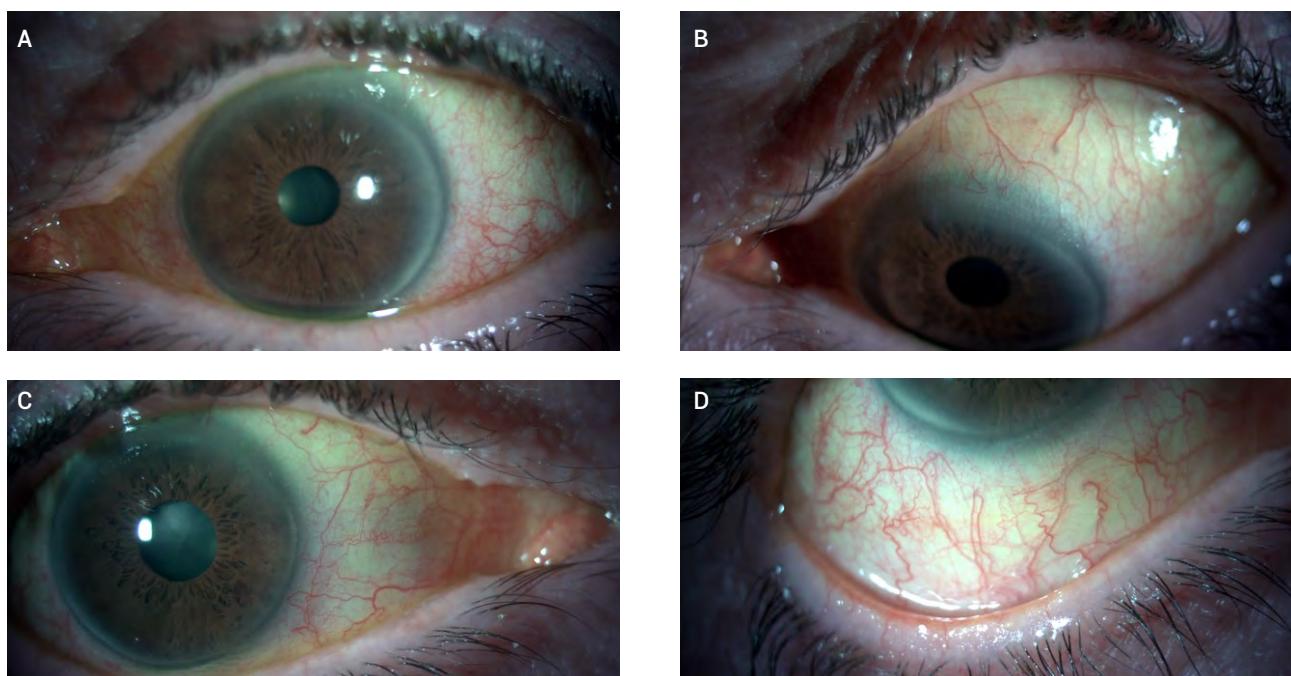


FIGURA 13. Caso 3: Imagen biomicroscópica de polo anterior de AO. Hiperemia conjuntival grado 1 (escala Efron). 3 meses de tratamiento. A y B: ojo izquierdo. C y D: ojo derecho.

de iniciar la presente terapia (Fig. 13); sin presencia de córnea verticilata. Las pruebas morfológicas (OCT CFNR) arrojaron imagen de estabilidad en el OI (teniendo en cuenta la limitación de esta exploración en el estadio avanzado de la neuropatía). En la perimetría, a pesar del poco tiempo de evolución, se observó una cierta mejoría con incipiente estabilización en OI (Fig. 14).

El paciente se mostró muy agradecido y satisfecho con la eficacia de la terapia. Afirmó buena adherencia al tratamiento, con tolerabilidad buena. Actualmente, sigue con la terapia médica descrita. En este caso, la eficacia del tratamiento médico ha evitado, por el momento, la necesidad de indicación quirúrgica.

DISCUSIÓN

El estudio MERCURY-3, ensayo europeo multicéntrico prospectivo, doble ciego, randomizado y aleatorizado (Aerie Pharmaceuticals), estudió y posteriormente reportó la eficacia y seguridad de la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005% (frente a la combinación fija Bimatoprost 0,03%-Timolol 0,5%), en una población de pacientes afectos de GPAA e HTIO insuficientemente controlados con su tratamiento previo⁽¹⁰⁾. Los resultados apoyaron la indicación por parte de la agencia europea del medicamento

(EMA) y su posterior comercialización. Ciertamente, las características similares en cuanto a criterios de inclusión y exclusión que deben satisfacer los pacientes reclutados para evitar sesgos en la consecución del ensayo clínico, hacen, en ocasiones que los resultados sean un "prototipo", algo diferenciados de la práctica real.

La experiencia clínica diaria, con la administración del fármaco en "el paciente real" muestra las verdaderas bondades y debilidades del compuesto. En este sentido, los casos que se tratan anteriormente pretenden ser una minúscula muestra representativa de las indicaciones habituales y las posibilidades que nos ofrece la combinación fija Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%.

Evitando entrar en las individualidades, que existen, por supuesto; esta solución oftálmica ofrece, en general, una evidente eficacia clínica en la disminución de la PIO, en muchas ocasiones, irrenunciable a pesar de los posibles efectos adversos oculares, que en su mayoría son de entidad leve o moderada. Además, el perfil de seguridad sistémica que ofrece (debido a la ausencia de betabloqueantes), también es interesante y a tener en cuenta en la poblaciónañosa que habitualmente tratamos.

En relación con los, antes mencionados, efectos

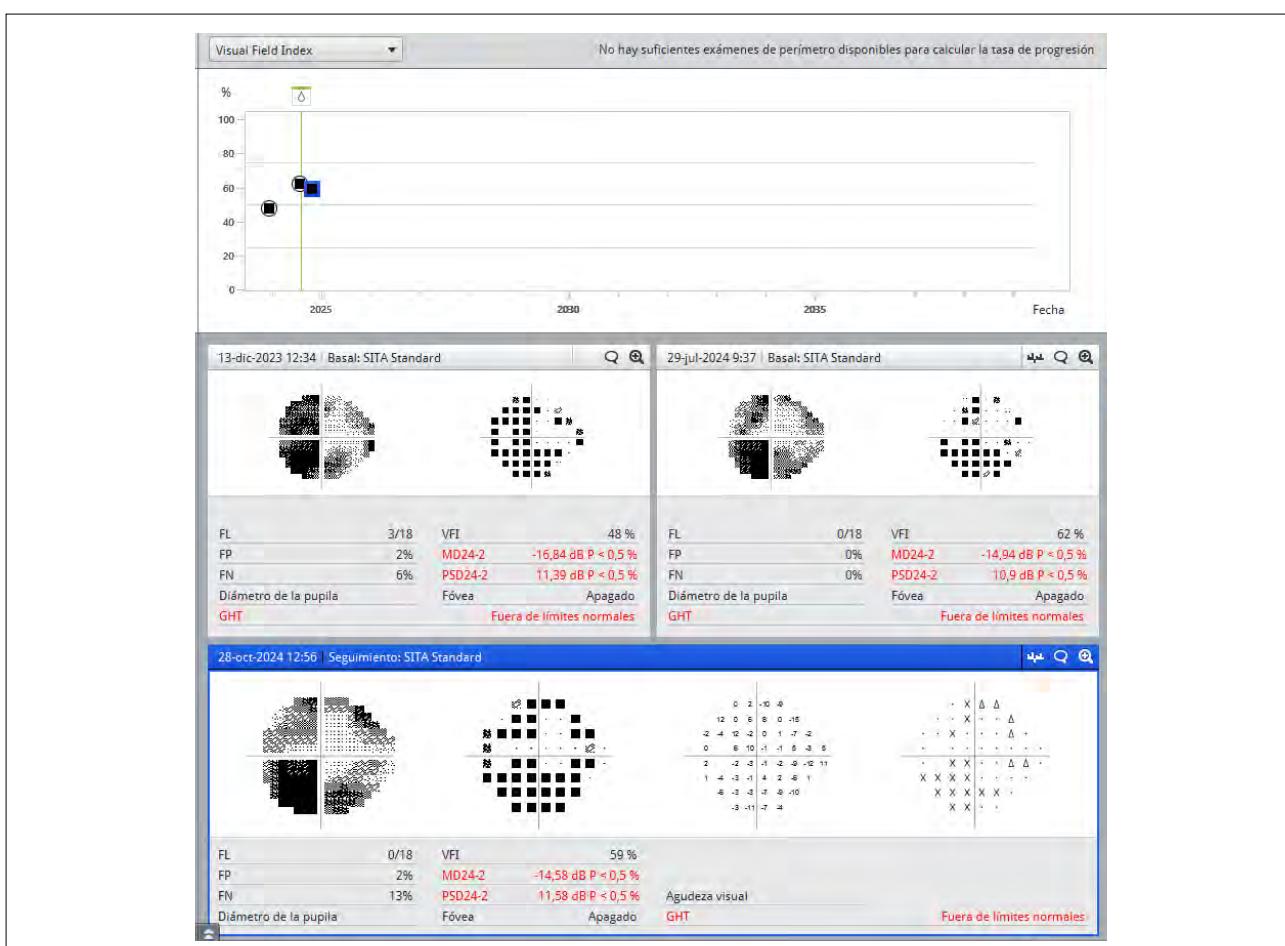


FIGURA 14. Caso 3: Estudio perimétrico evolutivo de OI (Humphrey Field Analyzer. Estrategia SITA Standard, programa 24.2). Guided Progression Analysis (GPA) (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, USA).



FIGURA 15. Escala Efron. Gradación de hiperemia conjuntival. Modificado de Efron et al.⁽¹⁸⁾.

adversos oculares; en la práctica clínica, la hiperemia conjuntival resulta un signo esperable, habitualmente no acompañado de síntomas, y su posible aparición debería ser explicada con anticipación al paciente. Cabe destacar aquí, que tal y como se reseña en los estudios realizados, la solución oftálmica Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%, está indicada en pacien-

tes previamente tratados con una de sus monoterapias (en nuestro medio, análogo de prostaglandina), la cual ha resultado insuficiente para controlar la PIO⁽¹¹⁾. Y a pesar de que en el estudio multicéntrico no se observó diferencias en la hiperemia conjuntival existiera o no el antecedente de utilización de análogo de prostaglandina⁽¹⁰⁾, lo que parece esperable en la

TABLA I. RESUMEN EFICACIA: PRESIÓN INTRAOCULAR CON LA INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO DE NETARSUDIL 0,02%-LATANOPROST 0,005%

EFICACIA: PIO (mmHg)	CASO 1 MONOTERAPIA A CF		CASO 2 CAMBIO CF		CASO 3 TRATAMIENTO MÁX	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI
Basal	15	16	26	19	20	17
Mes 1	9	10-11	17	15	OD 9-10	9-10
Mes 3-5	12	12	16-17	15	OD 9	8

Abreviaturas: PIO: presión intraocular; CF: combinación fija; Máx: máximo. OD: ojo derecho. OI: ojo izquierdo.

TABLA II. RESUMEN SEGURIDAD: VALORACIÓN DE LA HIPEREMIA CONJUNTIVAL (ESCALA EFRON [FIG. 15]) Y CÓRNEA VERTICILATA EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO.

SEGURIDAD	CASO 1 MONOTERAPIA A CF		CASO 2 CAMBIO CF		CASO 3 TRATAMIENTO MÁX	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI
Mes 1 Hiperemia Conj Córnea verticilata	1 NO	1 NO	1 NO	1 NO	<1 NO	<1 NO
Mes 3-5 Hiperemia Conj Córnea verticilata	1-2 SÍ	1-2 SÍ	1-2 NO	1 NO	1 NO	1 NO

Abreviaturas: CF: combinación fija; Máx: máximo; Conj: conjuntival. OD: ojo derecho. OI: ojo izquierdo.

práctica clínica es que, en un supuesto uso en ojos nunca antes tratados, habrá una mayor percepción sintomática por parte del paciente en el momento inicial, debido al efecto pro-inflamatorio de los análogos de prostaglandinas y al efecto vasodilatador de los inhibidores de la Rho-quinasa.

Con respecto a la córnea verticilata (segundo signo adverso ocular más prevalente con el uso de Netarsudil 0,02%-Latanoprost 0,005%), la percepción clínica es que, efectivamente aparece, el tiempo de evolución revelará si en el porcentaje que se reportó en los estudios fase 3 (con 6 meses de evolución)⁽¹⁰⁾, o incluso más. En todo caso, es un signo clínico, ya conocido con el uso de otros fármacos sistémicos,

y que, en la mayoría de los casos, no produce sintomatología.

Además de estos efectos adversos oculares más prevalentes, el tiempo y el uso del fármaco en la práctica clínica universal, cumpliendo o no las indicaciones clínicas iniciales, con las individualidades y antecedentes particulares de cada ojo, hará que se puedan ir reportando otros efectos adversos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, que como clínicos, deberemos valorar en su justa medida. Sin perder de vista, en todo caso, el nuevo horizonte que ofrece la solución oftálmica Netarsudil 0,002-Latanoprost 0,005%, en cuanto al tratamiento fisiopatológico de la disfunción del drenaje del humor acuoso ocular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:701–713.
2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268– 1279.
3. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169.
4. Buffault J, Labbé A, Hamard P, et al. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(7):e217-e230.
5. Rao PV, Pattabiraman PP, Kopczynski C. Role of the Rho GTPase/Rho kinase signaling pathway in pathogenesis and treatment of glaucoma: Bench to bedside research. *Exp Eye Res.* 2017;158:23-32.
6. Sit AJ, Gupta D, Kazemi A, et al. Netarsudil Improves Trabecular Outflow Facility in Patients with Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Phase 2 Study. *Am J Ophthalmol.* 2021;226:262-269.
7. Singh IP, Fechtner RD, Myers JS, 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):878-884.
8. Kazemi A, McLaren JW, Kopczynski CC, et al. The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(5):380-386.
9. Asrani S, Bacharach J, Holland E, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther.* 2020;37(4):1620-1631.
10. Stalmans I, Lim KS, Oddone F, et al. MERCURY-3: a randomized comparison of netarsudil/latanoprost and bimatoprost/timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024 Jan;262(1):179-190.
11. Ficha técnica Roclanda®. Agencia española del medicamento y productos sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201502001/FT_1201502001.html
12. Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ et al. Drug-induced corneal epithelial changes. *Surv Ophthalmol.* 2017;62:286–301.
13. Asrani S, Robin AL, Serle JB et al. Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Three-Month Data from a Randomized Phase 3 Trial. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:248-257.
14. Walters TR, Ahmed IIK, Lewis RA et al. Once-Daily Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure in the Randomized Phase 3 MERCURY-2 Study. *Ophthalmol Glaucoma.*2019; 2:280–289.
15. Wisely CE, Sheng H, Heath T, et al. Effects of Netarsudil and Latanoprost Alone and in Fixed Combination on Corneal Endothelium and Corneal Thickness: Post-Hoc Analysis of MERCURY-2. *Adv Ther.* 2020;37(3):1114-1123.
16. Mandlik K, Christy SJ, Ravisankar R. Netarsudil-Induced Honeycomb Hypertrophy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2023;12(5):504-505.
17. Tran JA, Jurkunas UV, Yin J, et al. Netarsudil-associated reticular corneal epithelial edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;25:101287.
18. Efron N, Pritchard N, Brandon K, et al. A survey of the use of grading scales for contact lens complications in optometric practice. *Clin Exp Optom.* 2011;94:193-9.

PATROCINADO POR:

