

Nuevos Tratamientos para el Glaucoma: Inhibidores de Rho-quinasa



Facultad de Farmacia

Cristina Ruiz Sánchez



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Nuevos Tratamientos para el Glaucoma: Inhibidores de Rho-quinasa

Revisión bibliográfica

Febrero 2019, Sevilla

Autora: Cristina Ruiz Sánchez

Titulación: Doble Grado en Farmacia y
Óptica y Optometría

Tutora: María Álvarez de Sotomayor Paz

Departamento de Farmacología

RESUMEN

En la presente revisión bibliográfica hemos recogido información acerca de los inhibidores de Rho-quinasa como nuevos fármacos para el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. Esta enfermedad multifactorial engloba un grupo de neuropatías ópticas que, de forma gradual y progresiva, dan lugar a una ceguera irreversible en los pacientes. Es más, actualmente, el glaucoma es la primera causa de ceguera irreversible en el mundo.

El factor principal que causa esta enfermedad es una elevada presión intraocular, la cual puede ser generada por un aumento de la producción de humor acuoso o bien por una disminución en la eliminación del mismo. Una de las razones por las que puede haber una resistencia en el drenaje del humor acuoso es el incremento en el tono contráctil y rigidez de la malla trabecular.

Todos los tratamientos actuales van dirigidos directamente a la disminución de la presión intraocular, ya sean en monoterapia o en combinación. El inhibidor de Rho-quinasa, Netarsudil, representa un nuevo tratamiento que actúa directamente sobre la estructura afectada, la malla trabecular. Este fármaco provoca la relajación de la malla trabecular, incrementando el espacio intercelular y consiguiendo así un drenaje del humor acuoso mayor.

En numerosos ensayos clínicos realizados, Netarsudil ha resultado tener una eficacia similar a algunos de los tratamientos de primera línea actuales. También, a diferencia de estos, no se han reportado efectos adversos sistémicos. El efecto adverso reportado con más frecuencia ha sido la hiperemia conjuntival, la cual cesa con el transcurso de las horas y con la finalización del tratamiento.

Ya aprobado por la FDA para su comercialización y uso en Estados Unidos bajo el nombre de Rhopressa®, la EMA estima que pueda ser introducido en el mercado europeo a finales de 2019.

Palabras clave: Glaucoma, malla trabecular, inhibidor de Rho-quinasa, Netarsudil.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
1. Glaucoma	3
2. Tratamiento farmacológico del glaucoma	6
3. Rho-quinasa.....	8
OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	10
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
1. Papel de Rho quinasa en el glaucoma primario de ángulo abierto	12
2. Búsqueda de nuevos tratamientos para el glaucoma primario de ángulo abierto.	13
3. Netarsudil: Mecanismo de acción	14
4. Ensayos clínicos	19
4.1. Efectividad en ensayos comparados con placebo.....	19
4.2. Reacciones adversas encontradas en ensayos clínicos	21
4.3. Ensayos de equivalencia y de no inferioridad	22
4.4. Ensayos de superioridad	25
4.5. Ensayos clínicos en realización.....	26
5. Fase de aprobación y registro	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	30

INTRODUCCIÓN

1. Glaucoma

El glaucoma es una enfermedad de origen multifactorial, cuyo principal factor de riesgo es poseer una alta presión intraocular (PIO) (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012). Aun así, una mala perfusión sanguínea ocular, una baja presión del fluido intracraneal y cerebroespinal, la edad avanzada y la genética también juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad (Sharif, 2018).

El glaucoma consiste en un grupo de neuropatías ópticas, (enfermedades que causan daño en el nervio óptico), que se caracterizan por una pérdida progresiva de axones en las células ganglionares retinianas (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012). Como resultado, la vista periférica del paciente se ve disminuida, seguida de una gradual y progresiva pérdida de la visión central, y culminando con una ceguera total e irreversible (Sharif, 2018).

Actualmente, el glaucoma es la causa principal de ceguera irreversible, afectando a más de 60 millones de personas alrededor del mundo (Dasso et al., 2018).

Existen dos teorías que tratan de explicar cómo una PIO alta puede dañar las fibras del nervio óptico:

- Teoría mecánica. Una PIO elevada hace que la presión también aumente en la lámina cribosa, lo que produce una deformación de la misma y de los axones que la atraviesan. Esto da lugar a una degeneración las células ganglionares de la retina.
- Teoría vascular. La alta PIO impide un correcto aporte sanguíneo, por lo que se produce hipoxia e isquemia, tanto en la retina como en el nervio óptico (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012).

Se considera una PIO normal cuando la presión está entre 10-21mmHg. Ésta tiende a incrementar con la edad. También se conoce que sigue un ritmo circadiano, por lo que es importante valorar la PIO a diferentes horas del día en caso de que haya sospecha de glaucoma (Walker y Whittlesea, 2012).

La PIO está determinada por la cantidad de humor acuoso producido (que conduce a un aumento de la PIO) y por la eliminación del mismo.

El humor acuoso se produce en los procesos ciliares del cuerpo ciliar, y es secretado por los mismos a la cámara posterior a través de dos mecanismos: transporte activo y ultrafiltración. Posteriormente, a través de la pupila, va hacia la cámara anterior y sale del ojo (James y Bron, 2012).

Esta eliminación se produce mediante dos vías:

- Trabecular o convencional. El 90% del humor acuoso atraviesa la malla trabecular, va al canal de Schlemm y, por último, pasa por las venas episclerales para llegar al torrente sanguíneo (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012) (Figura 1).
- Uveoescleral. El 10% del humor acuoso sale hacia un espacio virtual que está entre la esclera y la coroides (García-Feijóo y Pablo Júlvez, 2012), y es absorbida por la circulación venosa (James y Bron, 2012) (Figura 1).

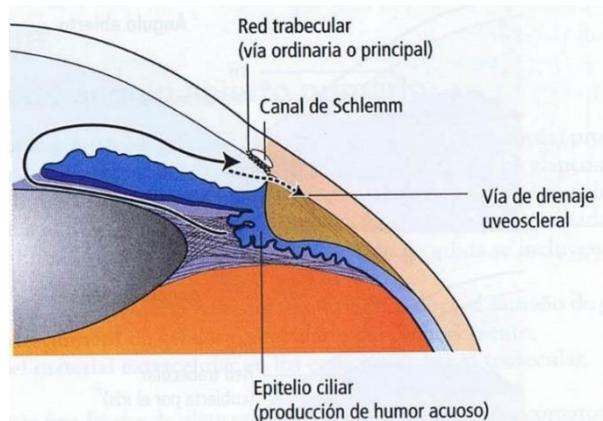


Figura 1. Producción y eliminación del humor acuoso (James y Bron, 2012).

Así pues, el aumento de la PIO puede suceder bien por un aumento de la producción de humor acuoso o por un déficit en su eliminación. La reducción del drenaje del humor acuoso es la causa más frecuente de elevación de la PIO (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012).

Las causas por las que puede existir una resistencia al drenaje del humor acuoso no están claras, pero parece que involucra un incremento de la contractilidad y rigidez de la malla trabecular, cambios en la composición de la matriz extracelular y cambios en la permeabilidad de la pared interior del canal de Schlemm (Lin et al., 2018).

Una forma de clasificar los diferentes tipos de glaucoma es según la forma en la que se reduce la eliminación del humor acuoso:

- **Glaucoma primario**

- **Glaucoma de ángulo abierto crónico.**

También se le denomina “glaucoma crónico simple”. Se relaciona con una obstrucción relativa de la eliminación del humor acuoso a través de la malla trabecular (Walker y Whittlesea, 2012), por cambios estructurales en la misma (García-Feijóo y Pablo-Júlvez, 2012). Suele ser bilateral (Walker y Whittlesea, 2012).

La enfermedad es asintomática. Las primeras manifestaciones ocurren cuando la mitad de las células ganglionares retinianas ya han muerto y el paciente comienza a notar zonas oscuras en el campo visual, distorsión de las imágenes o visión en túnel (Sharif, 2018). Así, un diagnóstico precoz y un inicio del tratamiento temprano son factores clave para preservar la visión y reducir daños en el nervio óptico (Sharif, 2018).

- **Glaucoma de ángulo cerrado.**

Se produce porque el ángulo iridocorneal está cerrado, por lo que la malla trabecular queda cubierta, resultando en una reducción en la eliminación del humor acuoso.

Suele ocurrir en ojos predisuestos, es decir, en ojos pequeños. Normalmente es unilateral (Walker y Whittlesea, 2012). En la Tabla 3 quedan recogidos los subtipos existentes, aunque también encontramos el glaucoma de ángulo cerrado por iris plano y el congénito, pero son raros (Riordan-Eva y Cunningham, 2012).

- **Glaucoma secundario**

Se puede producir por diferentes causas, entre las que encontramos: inflamación ocular, tumores oculares, presión venosa episclerótica elevada, congénito. (Walker y Whittlesea, 2012).

2. Tratamiento farmacológico del glaucoma

La intervención médica para disminuir la PIO es, actualmente, la primera línea de tratamiento para prevenir un progreso en el daño del nervio óptico y, como consecuencia, la pérdida de la visión (Dasso et al., 2018).

Aunque la PIO no sea la única causa de la enfermedad, es el único parámetro que actualmente podemos modificar farmacológicamente (Walker y Whittlesea, 2012).

Los tratamientos médicos comercializados incluyen diferentes dianas, que vamos a recoger de forma resumida en las siguientes tablas:

Tabla 1. Tratamiento del glaucoma disminuyendo la producción de humor acuoso.

TRATAMIENTO: DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HUMOR ACUOSO					
GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACOS	EFEKTOS ADVERSOS	EFICACIA	POSOLOGÍA	
Agonistas α_2 adrenérgicos	APRACLONIDINA 0,5-1%	<u>Locales:</u> Reacciones alérgicas, conjuntivitis foliculares, sequedad de mucosas <u>Sistémicos:</u> Atraviesan BHE ¹ , produciendo somnolencia. (No usar en menores de 5 años)	Disminuye PIO un 21%	Tópico	1gota/12h
	BRIMONIDINA 0,2%				
Bloqueadores β adrenérgicos (1ª línea)	TIMOLOL 0,25-0,5%	<u>Locales:</u> Disminución producción lagrimal <u>Sistémicos:</u> Cardiovasculares, respiratorios, metabólicos y neuropsiquiátricos	Disminuye PIO un 18-25%	Tópicos	1gota/12h
	CARTEOLOL				1 ó 2% (LC²) 1gota/día
	BETAXOLOL 0,5%				2% 1gota/12h
	LEVOBUNOLOL				1gota/12h
Inhibidores de la Anhidrasa carbónica	ACETAZOLAMIDA	<u>Locales:</u> Picor, quemazón, sabor metálico, edema corneal <u>Sistémicos:</u> Parestesias, poliuria, dispepsia	Disminuye PIO un 17-22%	Oral	1-4 comprimidos al día
	DORZOLAMIDA				
	BRINZOLAMIDA			Tópicos	1gota/8h

¹BHE = Barrera hematoencefálica

²LC = Liberación controlada

Tabla 2. Tratamiento del glaucoma aumentando el drenaje del humor acuoso.

TRATAMIENTO: AUMENTO DEL DRENAJE DEL HUMOR ACUOSO				
GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACOS	EFFECTOS ADVERSOS	EFICACIA	POSOLOGÍA
Análogos de prostaglandinas (1ª línea) Aumentan el drenaje uveoescleral	LATANOPROST BIMATOPROST	<u>Locales:</u> Hiperemia conjuntival, crecimiento pestañas, oscurecimiento de iris, reactivación uveítis y queratitis herpéticas anteriores <u>Sistémicos:</u> (muy raros) Exacerbación de episodios asmáticos y disnea	Disminuye PIO un 25-35%	Tópico 1 gota al día (noche)
Agonistas colinérgicos (mióticos)	PILOCARPINA	Miosis y espasmo acomodativo	2º en glaucoma agudo de ángulo cerrado	Tópico 2gotas/8h

Tabla 3. Subtipos de glaucoma de ángulo cerrado y su tratamiento específico.

GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
AGUDO	Pérdida súbita de visión Dolor severo Náuseas y vómitos	¡Emergencia! 1º Acetazolamida intravenosa y oral 2º Pilocarpina 3º Iridotomía
SUBAGUDO	Episodios de dolor y pérdida de visión de corta duración. Puede progresar a agudo	Iridotomía periférica con rayos láser
CRÓNICO	Elevación de PIO gradual por sinequias anteriores periféricas. Pueden tener ataques subagudos	Iridotomía periférica con rayos láser

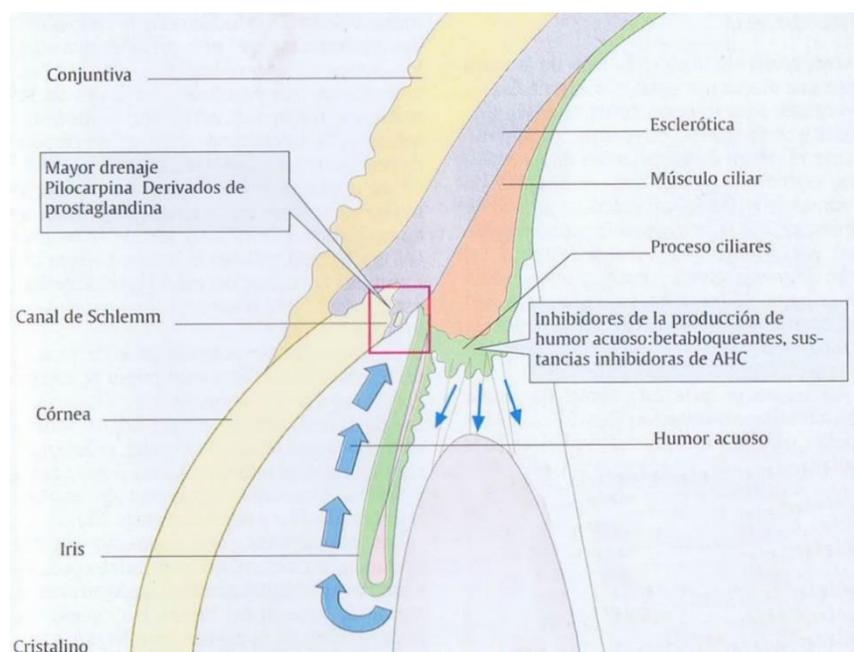


Figura 2. Tratamiento farmacológico local del glaucoma (Lüllmann et al., 2010).

Se conocen muchos sustratos de ROCK, entre los que encontramos la MLCP ("*Myosin Light Chain Phosphatase*") y MLC ("*Myosin Light Chain*"). ROCK tiene la capacidad de fosforilar MLC. Cuando esto ocurre, se produce contracción. Además, ROCK es capaz de inhibir MLCP, que es la encargada de desfosforilar a MLC, por lo que mantiene la contracción (Figura 3) (Porras, 2017).

Por otra parte, gracias a la interacción con otros sustratos, el sistema de señalización de ROCK está involucrado en actividades como la regulación del crecimiento celular (Daneshvar y Amini, 2014), la contracción muscular, la organización del citoesqueleto, la adhesión celular y la migración de células de la malla trabecular cultivadas *in vitro* (Muñoz-Negrete et al., 2009).

OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

- Realizar una revisión bibliográfica acerca del papel de la Rho-quinasa en el glaucoma primario de ángulo abierto.
- Poner de manifiesto el mecanismo de acción del Netarsudil como nuevo fármaco de uso en el glaucoma.
- Revisar la efectividad del Netarsudil en los ensayos clínicos publicados.
- Conocer los posibles efectos adversos encontrados en los ensayos clínicos y derivados del uso del Netarsudil.

METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica se consultaron varias fuentes documentales. La base de datos utilizada principalmente ha sido PubMed, aunque también hemos consultado ClinicalTrials.gov para consultar algunos ensayos en realización.

Las palabras clave utilizadas fueron: “Inhibidor de Rho quinasa” (*Rho kinase inhibitor*), “Inhibidor de ROCK” (*ROCK inhibitor*), “Glaucoma”, “Netarsudil”.

Solo han sido incluidos en esta revisión bibliográfica aquellos artículos y ensayos clínicos que han sido publicados después de 2013. A continuación, se resumen los criterios de inclusión y número de artículos encontrados en las búsquedas realizadas.

- PubMed:
 - Keywords: [Rho kinase inhibitor] + [Glaucoma] → 90 ítems.
 - Criterio de inclusión: Artículo completo gratuito + fecha de publicación inferior a 5 años → 22 ítems.
 - Keywords: [Netarsudil] + [Glaucoma] → 20 ítems
 - Criterio de inclusión: Fecha de publicación inferior a 5 años → 20 ítems.
 - Keywords: [ROCK inhibitor] + [Glaucoma] → 51 ítems
 - Criterio de inclusión: Fecha de publicación inferior a 5 años → 36 ítems.
- Clinicaltrials.gov:
 - Keyword: [Netarsudil] → 15 ítems.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Papel de Rho-quinasa en el glaucoma primario de ángulo abierto

Mediante inmunotinción se han detectado niveles elevados de RhoA en la cabeza del nervio óptico de ojos glaucomatosos, comparado con controles de la misma edad. En humanos, tanto ROCK I como ROCK II, se expresan en la mayoría de los tejidos, incluyendo la malla trabecular y las células del músculo ciliar. Esto refuerza la asociación de las proteínas Rho con la fisiopatología del glaucoma (Wang y Chang, 2014).

Morfológicamente, la malla trabecular se compone de células, matriz extracelular y espacios vacíos por los cuales circula el humor acuoso. Estos espacios se van estrechando gradualmente a medida que se acercan al canal de Schlemm. La densidad de las células y matriz extracelular es relativamente alta en esta área, lo que da lugar a una resistencia en el flujo. Existen estudios que han mostrado que la malla trabecular tiene un mecanismo dinámico de regulación propio por tener propiedades parecidas al músculo liso. Esto quedó demostrado por la expresión de actina y miosina, canales de iones, y receptores de proteína G en las células de la malla trabecular (Germano et al., 2015).

Parece ser que un incremento en el tono contráctil y rigidez de la malla trabecular pueden causar resistencia en el flujo (Lin et al., 2018). Así, el poder de contracción o relajación de la malla trabecular afecta al drenaje del humor acuoso: la relajación de la malla trabecular provoca que el sistema de actomiosina celular también se relaje. En consecuencia, se produce una relajación de las células de la malla trabecular, aumentando el espacio intercelular y, por lo tanto, incrementando también en el flujo del humor acuoso (Germano et al., 2015).

La regulación de la contractilidad de la malla trabecular está controlada por mecanismos dependientes e independientes de calcio (Germano et al., 2015). Los mecanismos independientes de calcio se encuentran regulados por la vía de señalización de RhoA/Rho-quinasa.

2. Búsqueda de nuevos tratamientos para el glaucoma primario de ángulo abierto

Los fármacos más usados en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto no están dirigidos a la propia causa del glaucoma, es decir, no tienen como diana la estructura afectada, que es la malla trabecular, sino que tienen como objetivo disminuir la PIO (Dasso et al., 2018). La Pilocarpina, aunque actúe de manera diferente a los demás, tiene como diana el músculo ciliar, pero no la malla trabecular (Lin et al., 2018).

La reducción de la PIO en monoterapia es complicada. Los análogos de prostaglandinas aumentan la producción de melanina, provocando cambios en las pestañas y cambios en la pigmentación del iris y de los párpados. En cuanto a los β -bloqueantes, estos tienen muchos efectos sistémicos como bradicardia y contracción de las vías respiratorias. Por último, los inhibidores de la anhidrasa carbónica causan molestias oculares, incluyendo irritación y visión borrosa (Kaneko et al., 2016).

Adicionalmente, con la medicación actual, hay veces que la PIO continúa elevándose a lo largo del tiempo, provocando que el deterioro y la disfunción de la malla trabecular continúe (Ren et al., 2016).

Por todas estas razones mencionadas, existe una gran necesidad de encontrar nuevos tratamientos.

Por tanto, para el desarrollo de nuevos fármacos se están buscando nuevas dianas farmacológicas (Lin et al., 2018). Los inhibidores de Rho-quinasa representan una nueva clase de fármacos que aumentan el drenaje del humor acuoso por la vía trabecular (Lin et al., 2018).

La primera molécula que se encontró con potencial terapéutico fue Y-27632 (Lin et al., 2018). Demostró que disminuía la PIO incrementando el drenaje del humor acuoso por la vía trabecular (Germano et al., 2015) y reducía la contracción en la malla trabecular en conejos, aumentando también el drenaje del humor acuoso por la vía trabecular en ojos de cerdo enucleados (Lin et al., 2018).

Resultados similares se demostraron posteriormente con el inhibidor de Rho-quinasa Ripasudil (K-115) (Lin et al., 2018). Éste inhibe tanto ROCK I como ROCK II en humanos y posee una potencia mayor a Y-27632. En células de la malla trabecular de monos se

demonstró que Ripasudil disminuía la contracción de la misma, reduciendo las uniones de actina. Estos efectos son reversibles. Además, el máximo efecto hipotensor de Ripasudil se consigue inmediatamente tras la administración (Kaneko et al., 2016). Este fármaco fue aprobado en Japón para la reducción de la PIO en humanos (Lin et al., 2018). Siendo el objetivo encontrar un inhibidor de Rho-quinasa bien tolerado, efectivo y que consiga una disminución de la PIO duradera, se descubrió el Netarsudil (AR-13324) (Lin et al., 2018).

3. Netarsudil: Mecanismo de acción

El Netarsudil es una amino-isoquinolina amida que, además de inhibir Rho-quinasa, también inhibe el transportador de noradrenalina (Kiel y Kopczynski, 2015).

Se ha demostrado que el Netarsudil disminuye la PIO mediante tres mecanismos de acción:

- Incremento del drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular.
- Disminución de la presión en las venas episclerales.
- Disminución de la producción del humor acuoso (Dasso et al., 2018).

3.1. Incremento del drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular

La vía trabecular en ratones es muy similar a la humana en términos de anatomía, fisiología y respuesta a numerosos tratamientos. Por ello, se han realizado estudios donde se analizaba el efecto que tiene el Netarsudil en ratones jóvenes. En el caso de ratones pigmentados (C57), el Netarsudil 0,04% disminuyó la PIO una media de 5,2mmHg comparado con el ojo contralateral no tratado, mientras que en el caso de ratones albinos (CD1), la PIO disminuyó 2,2mmHg. En los ojos tratados con placebo, la PIO aumentó una media de 1,4mmHg con respecto a los contralaterales no tratados (Li et al., 2016).

En otro estudio realizado posteriormente se corrobora que el Netarsudil produce una reducción de la PIO de manera dosis-dependiente en conejos (Figura 4) y monos (Figura 5), consiguiendo la mayor reducción al tercer día de tratamiento (Lin et al., 2018).

La disminución de la PIO tuvo mayor duración en monos que en conejos. Dado que la fisiología de la vía trabecular de los monos es más similar a la de los humanos que la de los conejos, se considera que los monos son mejor modelo de estudio para estudiar la eficacia de fármacos para la vía trabecular (Lin et al., 2018).

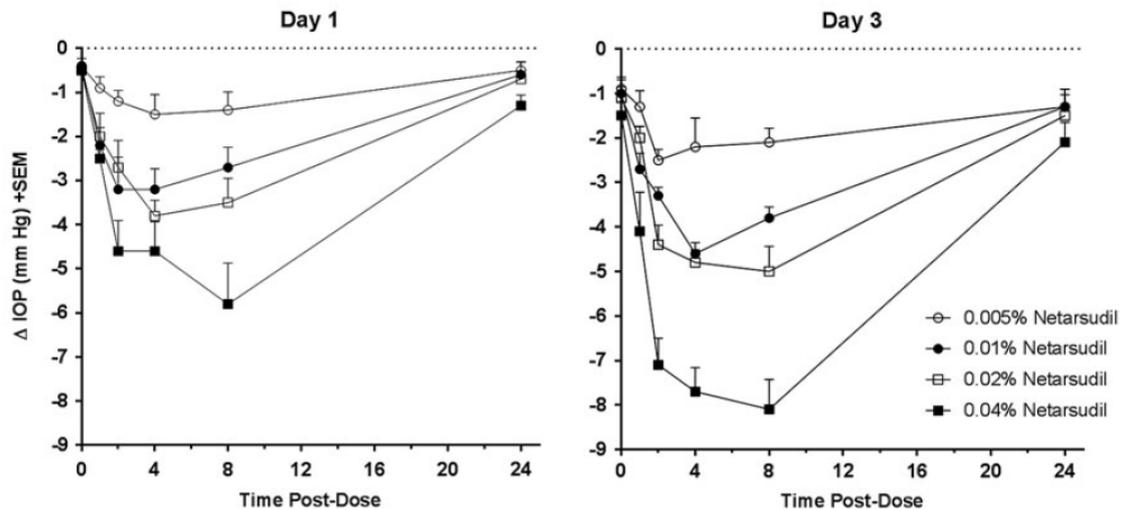


Figura 4. Efecto dosis-dependiente del Netarsudil en conejos (Lin et al., 2018).

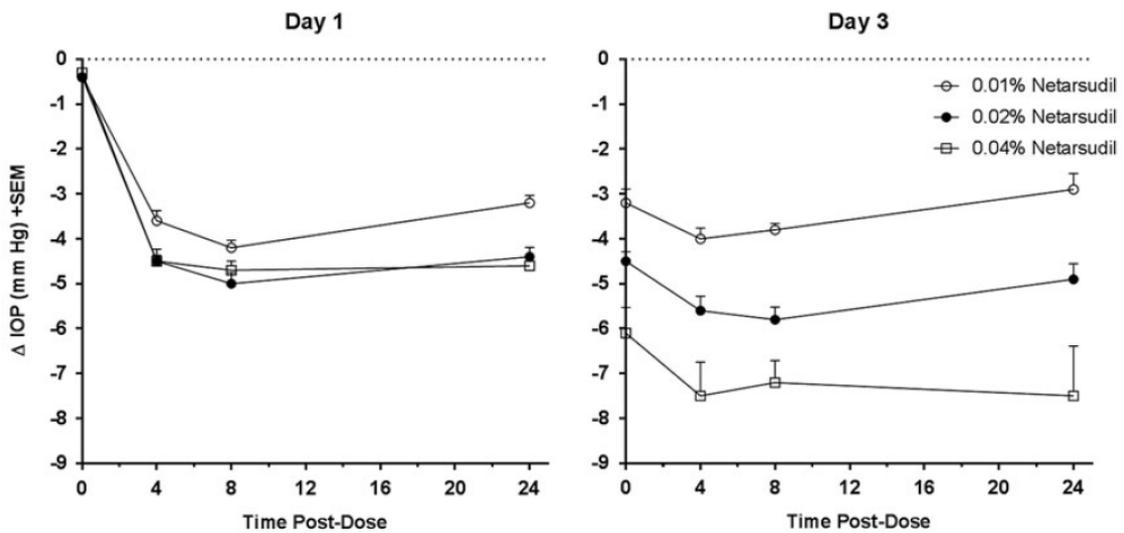


Figura 5. Efecto dosis-dependiente del Netarsudil en monos (Lin et al., 2018).

Estos estudios demuestran que el Netarsudil es capaz de disminuir la PIO significativamente, sin embargo, no nos aclara qué mecanismo está utilizando. Puede estar actuando mediante uno de los mecanismos citados anteriormente, o una combinación de los tres.

Para ello, se aisló la función del drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular de otros parámetros usando un sistema de perfusión y ojos enucleados de ratones. Se observó que el tratamiento con Netarsudil produjo un incremento proporcional de la facilidad de drenaje por la vía trabecular en comparación con los controles. Esta fue de un 56% para los ratones C57 y de un 91% para los ratones CD1 (Li et al., 2016).

Esto nos afirma que, aunque se conozca que el Netarsudil tiene efectos también sobre la presión en las venas episclerales y sobre la producción del humor acuoso, su principal mecanismo de acción lo ejerce sobre el drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular.

A través de un ensayo en células de la malla trabecular porcina y humana, se estudió la habilidad del Netarsudil de disminuir la tensión entre las fibras de actina y las adhesiones celulares. Para ello se hicieron curvas dosis-respuesta para el Netarsudil midiendo:

- La longitud de las fibras de actina tensionadas en células de malla trabecular porcina. La media de la longitud se presenta como porcentaje de la media de la longitud de las fibras de actina de células controles no tratadas (Figura 6A).
- La adhesión celular en células de malla trabecular humana. La media del número de adhesiones se presenta como porcentaje del número de adhesiones en células control que no han sido tratadas (Figura 6B) (Lin et al., 2018).

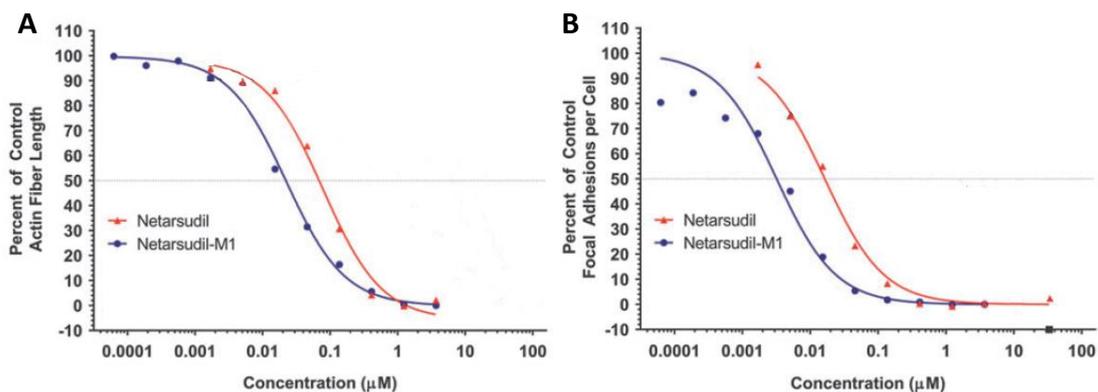


Figura 6. Curvas dosis-respuesta (Lin et al., 2018) (modificado).

Este estudio nos confirma la capacidad del Netarsudil, al inhibir Rho-quinasa, de regular la contractilidad de la malla trabecular, consiguiendo así una menor resistencia al flujo del humor acuoso.

En la Figura 6 se muestra también la comparativa entre el Netarsudil y el Netarsudil-M1. Este último es un metabolito del Netarsudil, que podría ser más efectivo aún que el Netarsudil.

El efecto del Netarsudil-M1 sobre el drenaje del humor acuoso se ha estudiado también en ojos humanos. Para realizar el estudio se usaron 4 pares de ojos enucleados de humanos. A un grupo se le administró un vehículo control, mientras que al otro grupo se le administró Netarsudil-M1.

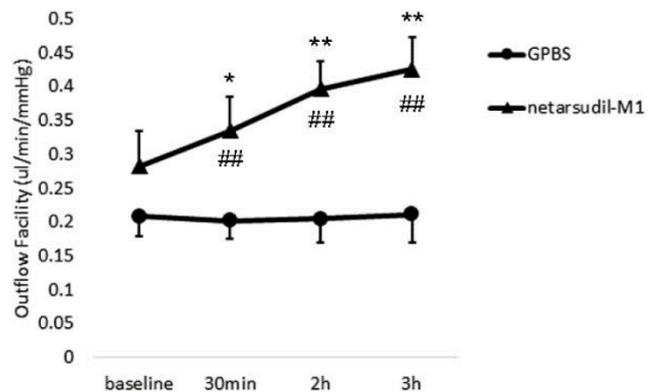


Figura 7. Cambios en la facilidad de drenaje del humor acuoso a lo largo del tiempo (Ren et al., 2016).

La facilidad de drenaje fue medida a diferentes tiempos, pudiendo ver que el tratamiento con Netarsudil-M1 incrementaba la facilidad de drenaje tanto si lo comparamos con el grupo control como si lo comparamos con su propia línea base (Figura 7) (Ren et al., 2016).

3.2. Disminución de la presión en las venas epiesclerales

Se ha estudiado la presión en las venas epiesclerales de conejos con ojos pigmentados, ya que los datos que se obtienen son más reproducibles al unirse el Netarsudil con la melanina, tal y como ocurre en el ojo humano. Se administró una gota de Netarsudil durante dos días y al tercero se tomaron medidas. Tres horas después de la última instilación, se observó que la presión en las venas epiesclerales disminuyó un 35% en el grupo tratado con Netarsudil (Figura 8A), mientras que en el grupo control la presión en las venas epiesclerales incrementó un 25% (Figura 8B) (Kiel y Kopczynski, 2015).

No está del todo claro cuál es el efecto que más influye en la reducción de la presión en las venas epiesclerales, si la vasoconstricción o la vasodilatación, ya que la interacción del flujo sanguíneo con el sistema epiescleral es muy compleja. El Netarsudil, al inhibir Rho-quinasa, provocaría vasodilatación, mientras que, por su efecto de inhibir la recaptación de noradrenalina, puede provocar vasoconstricción.

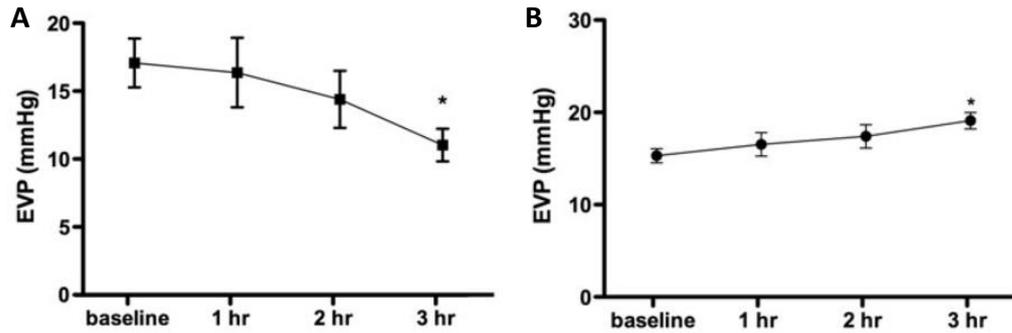


Figura 8. Variación de la EVP tras 3h de la instilación del Netarsudil (A) y del vehículo (B) (Kiel y Kopczynski, 2015).

Se ha demostrado en estudios previos realizados en conejos que la Brimonidina, que es vasoconstrictora, disminuye la presión en las venas episclerales, mientras que el Nitroprusiato, que es vasodilatador, la incrementa. Por tanto, si extrapolamos, podríamos decir que el Netarsudil disminuye la presión en las venas episclerales por su capacidad de inhibir la recaptación de noradrenalina (mecanismo vasoconstrictor). Aun así, son necesarios más estudios para determinar si un fármaco solo inhibidor de Rho-quinasa es capaz de disminuir la presión en las venas episclerales (Kiel y Kopczynski, 2015).

3.3. Disminución de la producción del humor acuoso

Mediante un estudio realizado en ojos de monos normotensos se determinaron los mecanismos por los que el Netarsudil administrado por vía tópica disminuía la PIO. Se determinó la PIO, la facilidad de drenaje del humor acuoso y el flujo del mismo. Entre los resultados obtenidos se observó que, 6 horas después de administrar una única dosis de Netarsudil 0,04%, el flujo de humor acuoso se reducía en un 20%, comparado con el ojo contralateral no tratado, y un 23% comparado con su propia línea base. Antes de administrar el tratamiento no había diferencias significativas entre ambos ojos. También se vio que no existían diferencias significativas en el flujo entre los ojos no tratados y su propia línea base (Wang et al., 2015).

Muchos estudios han demostrado que agonistas α_2 selectivos, como la Brimonidina, tienen un efecto hipotensor debido a la disminución del flujo de humor acuoso en monos y humanos.

El hecho de que el Netarsudil disminuya el flujo de humor acuoso indica que este debe estar produciendo un bloqueo de la recaptación de noradrenalina que, como consecuencia, puede favorecer la estimulación de los receptores α de manera similar a como lo hacen los agonistas α adrenérgicos.

La estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos provoca vasoconstricción de los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar. Esto reduciría el volumen del cuerpo ciliar, dando lugar a una disminución de la producción de humor acuoso.

Aun así, el mecanismo exacto por el que un inhibidor de la recaptación de noradrenalina reduce la producción de humor acuoso no está totalmente claro (Wang et al., 2015).

4. Ensayos clínicos

4.1. Efectividad en ensayos comparados con placebo

Se han realizado ensayos clínicos que evaluaron los diferentes efectos que produce la administración de una solución oftálmica de Netarsudil 0,02%. En este estudio, se trató un ojo con Netarsudil y el contralateral con el vehículo.

Los parámetros empleados para valorar la efectividad y la variación encontrada se describen a continuación.

- PIO. En los ojos tratados se observa una disminución de un 27% con respecto a la PIO inicial. En los ojos tratados con el vehículo también hay una pequeña disminución de la PIO.

Esto podría ser debido a un efecto sistémico que le permitiera al fármaco acceder al ojo en el que se instiló el vehículo. Sin embargo, el estudio no midió el efecto sistémico del Netarsudil (Kazemi et al., 2018).

- Aumento del drenaje del humor acuoso. Hubo un aumento del drenaje del humor acuoso aproximadamente del 20% en los ojos tratados con el fármaco, mientras que en los ojos no tratados el drenaje disminuyó un 10% (Kazemi et al., 2018).

Esto corrobora que, como en otros estudios realizados en animales, el mecanismo principal que utiliza el Netarsudil para disminuir la PIO es el aumento del drenaje del humor acuoso.

- Presión en las venas epiesclerales. Se produjo una disminución de un 10% de la presión en las venas epiesclerales con respecto a la inicial en los ojos tratados con Netarsudil. Sin embargo, esta no era una diferencia significativa si comparáramos los ojos tratados con los no tratados (Kazemi et al., 2018). En estudios anteriores realizados en diferentes tipos de conejos, la presión en las venas epiesclerales sí sufrió cambios significativos (Kiel y Kopczynski, 2015).

Estas discrepancias en los resultados pueden ser debidas a la diferencia entre especies, o bien, por el hecho de que el estudio realizado en conejos utilizó un método de medida invasivo y preciso; método que no se podría practicar en un paciente (Kazemi et al., 2018).

- Flujo del humor acuoso. Se detectó una disminución de, aproximadamente, un 15% en ojos tratados con Netarsudil. Este porcentaje es bajo en comparación con el que se obtuvo al estudiar el flujo en monos (Kazemi et al., 2018).

Esto puede ser debido a que la metodología usada ha sido diferente, así como que se trata de diferentes especies. La diferencia más importante realmente es que, en el estudio con monos se administró Netarsudil 0,04%, mientras que en el ensayo clínico en humanos se ha usado la mitad de la concentración (Kazemi et al., 2018).

- Drenaje por vía uveoescleral. No fue medido directamente, sino que se obtuvieron los datos a partir de la fórmula de Goldman modificada. Los ojos tratados con Netarsudil aumentaron el drenaje por vía uveoescleral entre 0,4-0,5 μ L/min comparados con los tratados con placebo (Kazemi et al., 2018).

Aunque parezca haber una diferencia significativa, no podemos concluir en que la haya, ya que los valores que se obtuvieron en los ojos tratados con Netarsudil antes de iniciar el tratamiento eran superiores a los tratados con placebo (Kazemi et al., 2018).

4.2. Reacciones adversas encontradas en ensayos clínicos

El efecto adverso más frecuente observado en todos los estudios realizados con Netarsudil fue la hiperemia conjuntival (Dasso et al., 2018). Esta se produce porque los inhibidores de Rho-quinasa son vasodilatadores potentes que también actúan sobre los vasos de la conjuntiva (Germano et al., 2015).

La hiperemia conjuntival es asintomática, aunque tiene mayor incidencia con el uso de Netarsudil que con otros fármacos destinados al tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto (Tabla 4) (Dasso et al., 2018).

En un estudio realizado durante 28 días se observó que la hiperemia conjuntival desaparecía a lo largo del tiempo (Dasso et al., 2018). Considerando esto, una solución sería administrar el Netarsudil por la noche y, de esta manera, la hiperemia conjuntival ya habría desaparecido durante las horas de sueño (Wang y Chang., 2014).

Tabla 4. Incidencia de efectos adversos tras la administración ocular de diferentes fármacos.

	Netarsudil 2veces/día	Netarsudil 1vez/día	Timolol	Latanoprost
Incidencia media de hiperemia conjuntival	59%	50-53%	8-10%	16%
Incidencia media de hemorragia conjuntival	17%	13,5-15%	0-0,5%	0%

El segundo efecto adverso detectado con más frecuencia fue la hemorragia conjuntival (Dasso et al., 2018), aunque la incidencia es muy baja en comparación con la hiperemia conjuntival (Tabla 4).

Se han observado algunos efectos adversos más como leve tinción corneal, dolores de cabeza, visión borrosa, eritema y dolor en el lugar de instilación y eritema palpebral. Pero estos son raros.

En ningún estudio se han observado efectos adversos sistémicos (Dasso et al., 2018). Esto es un dato muy positivo con respecto a alguno de los tratamientos de primera línea actuales, como, por ejemplo, el Timolol.

El Timolol posee efectos sistémicos graves. Al ser un β -bloqueante, está contraindicado en pacientes con asma o EPOC, ya que produce broncoespasmo, y también está contraindicado en pacientes con bradicardia e insuficiencia cardiaca, porque disminuye la frecuencia cardiaca.

Como el Netarsudil no posee efectos sistémicos, sería una buena opción terapéutica para pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto que también cursaran con alguna de estas enfermedades mencionadas anteriormente.

4.3. Ensayos de equivalencia y de no-inferioridad

En un estudio de fase 2 realizado durante 28 días en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o con hipertensión ocular, (con datos de PIO entre 22 y 35mmHg), se observó que el Netarsudil producía una reducción significativa de la PIO, aunque no llegó a cumplir el criterio establecido de no-inferioridad al Latanoprost. Por tanto, Netarsudil 0,02% resultó ser menos efectivo que el Latanoprost 0,005% (Bacharach et al., 2015).

Tabla 5. Reducción media de la PIO producida por diferentes fármacos, encontrada en el ensayo clínico de Bacharach et al., 2015).

		Netarsudil 0,02%	Latanoprost 0,005%
Reducción media de la PIO (mmHg)	Todos los pacientes	5,7	6,8
	Subgrupo con PIO ≤ 26 mmHg	5,7	6,0

Aun resultando ser el Netarsudil menos efectivo, si nos centramos en un subgrupo de pacientes del estudio cuya PIO es inferior a 26mmHg se obtienen unos resultados que sugieren que la acción del Netarsudil es menos dependiente de la PIO base de los pacientes que la acción del Latanoprost, ya que la reducción de la PIO que produce este último varía en función de la PIO base de los pacientes (Tabla 5).

En un estudio de fase 3 con duración de 3 meses, se comparó una solución oftálmica de Netarsudil 0,02% administrado una vez al día con una solución oftálmica de Timolol maleato 0,5% administrado dos veces al día a pacientes con PIO < 27mmHg (ROCKET-1).

La finalidad de este ensayo de no inferioridad era comparar la efectividad y seguridad de ambos fármacos, y la hipótesis que trata de demostrar es que el Netarsudil no es inferior en términos de eficacia y seguridad al Timolol.

El criterio establecido para reconocer al Netarsudil igual en eficacia al Timolol fue que el límite superior para las diferencias entre ambos fármacos en la PIO media fueran menor de 1,5mmHg en todos los puntos de medida y menos de 1mmHg en la mayoría de los puntos.

Como podemos ver en la tabla 6, en el ensayo ROCKET-1 este criterio no se cumplió, lo que desvela que el Netarsudil es menos efectivo que el Timolol.

Se hizo un subanálisis del ensayo ROCKET-1 teniendo en cuenta solamente los datos de aquellos pacientes con PIO inicial < 25mmHg. En la tabla 6 podemos observar que, en esta ocasión, el criterio de no-inferioridad sí se cumple, resultando ser el Netarsudil similar en efectividad al Timolol.

Viendo que el criterio solo se cumple en pacientes con PIO < 25mmHg, se realizó un segundo ensayo, también administrando la solución de Netarsudil 0,02% dos veces al día (ROCKET-2) (Serle et al., 2018).

En la tabla 7 quedan recogidos los datos obtenidos en el ensayo ROCKET-2, donde podemos observar que el criterio de no-inferioridad se cumple tanto si se administra Netarsudil 1 vez al día, como si se administra en dos ocasiones diarias.

Tabla 6. Efectos de Netarsudil y Timolol sobre la PIO media. Ensayo ROCKET-1 (Serle et al., 2018).

ROCKET-1				
	<27mmHg		<25mmHg	
	Netarsudil 0,02% 1vez/día	Timolol 0,5% 2veces/día	Netarsudil 0,02% 1vez/día	Timolol 0,5% 2veces/día
PIO base media (mmHg)	21,8 – 23,4	21,5 – 23,4	20,6 – 22,4	20,5 – 22,5
PIO media tras 3 meses (mmHg)	17,2 – 19,8	17,4 – 18,5	16,2 – 18,2	17,0 – 17,9
Descenso medio (mmHg)	3,3 – 5,0	3,7 – 5,1	3,7 – 5,1	3,2 – 4,7
N.º puntos con Límite superior >1,5mmHg	3		0	

Tabla 7. Efectos de Netarsudil y Timolol sobre la PIO media. Ensayo ROCKET-2 (Serle et al., 2018).

ROCKET-2 (<25mmHg)				
	PIO base media (mmHg)	PIO media tras 3 meses (mmHg)	Descenso medio (mmHg)	N.º puntos con Límite superior >1,5mmHg
Netarsudil 0,02% 1vez/día	20,4 – 22,5	16,7 – 18,2	3,3 – 4,6	0
Netarsudil 0,02% 2veces/día	20,6 – 22,6	15,7 – 17,6	4,1 - 5,4	
Timolol 0,5% 2veces/día	20,7 – 22,5	16,6 – 17,7	3,7 – 5,1	

Los efectos adversos reportados por los pacientes fueron los mismos que hemos citado en el apartado 4.2. En los grupos tratados con Netarsudil 0,02% también se detectó Cornea Verticillata (pequeños depósitos en córnea), un efecto adverso que no se había observado en otros estudios. Fue detectada por biomicroscopía y no afectó a la agudeza visual de los pacientes. Estos depósitos en córnea cesan tras la finalización del tratamiento.

Todos los efectos adversos reportados fueron más incidentes en el grupo al cual se le administraba Netarsudil 0,02% 2 veces al día (Serle et al., 2018).

En este estudio se puede ver que el Netarsudil administrado 2 veces al día consigue reducir la PIO en mayor cantidad que si lo administramos solo 1 vez al día, pero los efectos adversos son mayores. Por lo tanto, la opción óptima es la administración de Netarsudil 0,02% 1 vez al día, preferiblemente por la noche, ya que de esta manera la hiperemia conjuntival que produce cesará durante las horas de sueño.

Hemos visto, tanto en el ensayo comparado con Latanoprost como en el ensayo comparado con Timolol, que el Netarsudil solo se puede considerar similar en eficacia a estos fármacos cuando la PIO base de los pacientes está aproximadamente entre los 25-26mmHg. Esto nos indica que, efectivamente, el Netarsudil es capaz de disminuir la PIO, pero probablemente solo tenga una eficacia significativa con valores de PIO bajos, no con aquellos pacientes que tengan la PIO muy elevada.

4.4. Ensayos de superioridad

Se ha estudiado la eficacia hipotensora que tiene la combinación de Netarsudil y Latanoprost (PG324).

En un ensayo de superioridad con duración de 1 mes se evaluó la eficacia de PG324 0,01% y 0,02% en comparación con sus componentes por separado, Netarsudil 0,02% y Latanoprost 0,005%.

En el día 29 de tratamiento, los datos medios de PIO medidos en mmHg fueron 17,3 (PG324 0,01%), 16,5 (PG324 0,02%), 18,4 (Latanoprost 0,005%) y 19,1 (Netarsudil 0,02%).

La disminución de la PIO producida por Latanoprost y Netarsudil por separado es similar a la obtenida en estudios anteriores, por lo que los datos obtenidos se consideran válidos. En los días 8 y 15 de tratamiento, la disminución producida por PG324 en cualquiera de sus dos concentraciones también es mayor que la de Netarsudil y Latanoprost por separado (Figura 9).

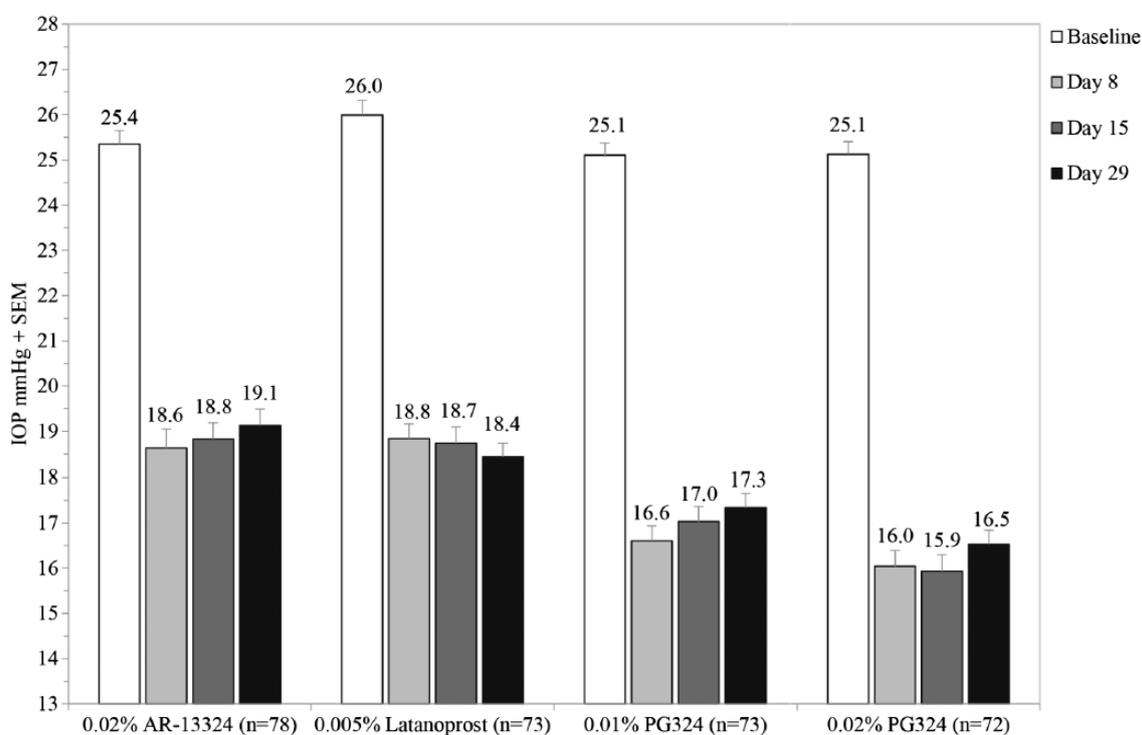


Figura 9. Presión intraocular media medida en diferentes días de estudio (Lewis et al., 2016).

Así, PG324 cumple el criterio de superioridad estadística con respecto a ambos.

- PG324 0,02% tiene un efecto hipotensor mayor que Netarsudil 0,02%, reduciendo la PIO 2,6mmHg más, y mayor que Latanoprost 0,05%, reduciendo la PIO 1,9mmHg más.
- PG324 0,01% tiene un efecto hipotensor mayor que Netarsudil 0,02%, reduciendo la PIO 1,8mmHg más, y mayor que Latanoprost 0,05%, reduciendo la PIO 1,1mmHg más (Lewis et al., 2016).

Adicionalmente, se observó que, en el día 30, al haber transcurrido 36h tras la finalización del tratamiento, la PIO media fue de 20,3mmHg en el grupo tratado con PG324 0,01%, 19,6mmHg en el tratado con PG324 0,02%, 21,9mmHg en el tratado con Latanoprost, y 21,0mmHg en el tratado con Netarsudil. Esto nos refiere que los valores de PIO continúan estando bastante por debajo de los valores medios obtenidos al inicio del tratamiento (Lewis et al., 2016).

Los efectos adversos referidos fueron iguales a los ya citados en el apartado 4.2.

Este estudio nos revela que PG324 es un fármaco clínica y estadísticamente superior a sus componentes por separado. A pesar de ello, su posible utilidad clínica requiere de más evaluaciones en estudios de mayor duración (Lewis et al., 2016).

4.5. Ensayos clínicos en realización

Actualmente se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos cuyo objetivo continúa siendo demostrar la eficacia y seguridad, tanto de Netarsudil como de PG324. Muchos de estos estudios, al ser tan recientes, están en realización, pero no tienen resultados publicados o, incluso, están en el proceso de reclutar pacientes.

En relación a PG324, está planteado un estudio comparado con Ganfort® (combinación de Bimatoprost y Timolol), en el cual participarán un mayor número de pacientes (alrededor de los 750) y será de una duración mayor al mencionado en el apartado 4.4 (3 meses). Se encuentra en estado de reclutar pacientes. Este ensayo se denomina MERCURY-3 y se espera que finalice en noviembre de 2019 (NCT03284853).

También encontramos estudios centrados en un objetivo más específico. Entre estos encontramos la utilidad de Netarsudil como preventivo en pacientes que están siendo

tratados con corticoesteroides, ya que estos pueden inducir un aumento de la PIO. Al igual que el anterior, también se encuentra en estado de reclutar pacientes para el estudio (NCT03248037)

Otro estudio con un objetivo novedoso, aunque ya completado, solo a falta de resultados, se centra en el efecto de Netarsudil en pacientes japoneses, con la finalidad de buscar diferencias de efectividad en función de la etnia (NCT03310580).

5. Fase de aprobación y registro

El 18 de diciembre de 2017, la solución oftálmica de Netarsudil 0,02% fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso y comercialización en Estados Unidos, bajo el nombre comercial de Rhopressa®. El producto fue desarrollado por una empresa farmacéutica oftalmológica llamada Aerie Pharmaceuticals (Hoy, 2018).

Este fármaco aun no ha sido aprobado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

En septiembre de 2018, ha comenzado su proceso de autorización europea en la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), estimando algunos expertos que podría ser pronto introducido en Europa, más concretamente, se espera que sea introducido en la segunda mitad de 2019. Junto con Netarsudil, se podría encontrar pronto en el mercado unas gotas oftálmicas con una combinación de Netarsudil y Latanoprost, denominadas Roclatan®.

CONCLUSIONES

- La proteína RhoA y Rho-quinasa, su principal efector, se encuentran implicadas en la regulación de la contractilidad de la malla trabecular. Cuando Rho-A se une a Rho-quinasa, se produce la contracción de la malla trabecular, dificultando el drenaje del humor acuoso por la vía convencional. Si conseguimos inhibir la acción de Rho-quinasa, se producirá una relajación de la malla trabecular, aumentando, de esta manera, el paso del humor acuoso a través de ella.
- El Netarsudil es un fármaco inhibidor de Rho-quinasa y del transportador de noradrenalina.
- Se ha demostrado que el Netarsudil disminuye la PIO en pacientes con hipertensión ocular o con glaucoma primario de ángulo abierto. Esto lo consigue, principalmente, incrementando el drenaje del humor acuoso por vía convencional actuando directamente sobre la malla trabecular. También actúa disminuyendo la presión en las venas episclerales y la producción de humor acuoso.
- El Netarsudil es un fármaco efectivo y seguro en el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto. No cumplió el criterio de no inferioridad con respecto al tratamiento con Latanoprost, pero sí con respecto al Timolol, aunque solo si la PIO base de los pacientes era inferior a 25mmHg. Actúa directamente sobre la estructura afecta y no solo disminuyendo la PIO, como los tratamientos comercializados actualmente.
- El efecto adverso más frecuentemente observado ha sido la hiperemia conjuntival, la cual disminuye con el paso del tiempo y cesa completamente al finalizar el tratamiento. Este efecto adverso es mucho más incidente que con el uso de los tratamientos comercializados actualmente. También se ha reportado ocasionalmente hemorragia conjuntival y córnea Verticillata. No se han encontrado efectos sistémicos, lo cual resulta una gran ventaja en comparación con los tratamientos actuales.

- Tras la realización de esta revisión bibliográfica y el análisis de los datos obtenidos en los diferentes estudios tratados no parece que el Netarsudil englobe todas las características necesarias para convertirse en un futuro tratamiento de primera línea para el glaucoma primario de ángulo abierto. Sin embargo, posee ciertas ventajas frente al Timolol en cuanto a reacciones adversas al no tener efectos sistémicos. Por esta razón es lógico pensar que puede llegar a ser un tratamiento de preferencia para personas que cursen también con asma, EPOC o insuficiencia cardiaca, además de glaucoma primario de ángulo abierto. A pesar de ello, son necesarios más estudios, realizados durante un periodo de tiempo mayor e incluyendo mayor número de pacientes, ya que cabe la posibilidad de que se detecten efectos adversos sistémicos a lo largo del tiempo.
- Como nuevo tratamiento de primera línea potencial tenemos la combinación de Netarsudil con Latanoprost, ya que hemos visto que posee una eficacia mayor a sus componentes por separado. Sin embargo, habría que estudiar su no-inferioridad y superioridad a otras combinaciones ya existentes en el mercado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, Kopczynski CC y Novack GD. Double-masked, Randomized, Dose-Response Study of AR-13324 versus Latanoprost in Patients with Elevated Intraocular Pressure. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 302-307.
2. Daneshvar R y Amini N. Rho-Associated Kinase Inhibitors: Potential Future Treatments for Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2014; 9(3): 395-8.
3. Dasso L, Al-Khaled T, Sonty S y Aref AA. Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1939-1944.
4. Eyewire News. EMA Accepts Drug Application for Regulatory Approval of Rhokiinsa (Rhopressa) [en línea]. [Consultado en diciembre, 2018]. Disponible en: <https://eyewire.news/articles/ema-accepts-drug-application-for-regulatory-approval-of-rhokiinsa-rhopressa/>
5. García-Feijóo J y Pablo-Júlvez LE. *Manual de Oftalmología*. Barcelona. Elsevier; 2012.
6. Germano RAS, Finzi S, Challa P y Junior RS. Rho kinase inhibitors for glaucoma treatment – Review. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78(6): 388-391.
7. Hoy SM. Netarsudil Ophthalmic Solution 0,02%: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78(3): 389-396.
8. James B y Bron A. *Oftalmología, diagnóstico y tratamiento*. 1ª ed. México. El Manual Moderno; 2012.
9. Kaneko Y, Ohta M, Inoue T, Mizuno K, Isobe T, Tanabe S y Tanihara H. Effects of K-115 (Ripasudil), a novel ROCK inhibitor, on trabecular meshwork and Schlemm's canal endothelial cells. *Sci Rep* 2016; 6 (19640): 1-9.
10. Kazemi A, McLaren JW, Kopczynski CC, Heah TG, Novack GD y Sit AJ. The Effects of Netarsudil Ophthalmic Solution on Aqueous Humor Dynamics in a Randomized Study in Humans.
11. Kiel JW y Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on Episcleral Venous Pressure in Dutch Belted Rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(3): 146-151.
12. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, Kopczynski CC, Usner DW y Novack GD. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day,

- randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 339-344.
13. Li G, Mukherjee D, Navarro I, Ashpole NE, Sherwood JM, Chang J, Overby DR, Yuan F, Gonzalez P, Kocczynski CC, Farsiu S y Stamer WD. Visualization of conventional outflow tissue responses to netarsudil in living mouse eyes. *Eur J Pharmacol* 2016; 787: 20-31.
 14. Lin C, Sherman B, Moore LA, Laethem CL, Lu D, Pattabiraman PP, Rao PV, deLong MA y Kocczynski CC. Discovery and Preclinical Development of Netarsudil, a Novel Ocular Hypotensive Agent for the Treatment of Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34(1-2): 40-51.
 15. Lüllmann H, Mohr K y Hein L. *Farmacología, texto y atlas*. 6ª ed. Madrid. Panamericana; 2010.
 16. Muñoz-Negrete FJ, Pérez-López M, Won Kim H-R y Rebolleda G. Nuevos desarrollos en el tratamiento médico del Glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84: 491-500.
 17. NCT03284853. Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0,02% / 0,005%) Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® Ophthalmic Solution in Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en diciembre, 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03284853?term=netarsudil&rank=5>
 18. NCT03248037. Trial of Netarsudil for Prevention of Corticosteroid-induced Intraocular Pressure Elevation. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en diciembre, 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03248037?term=netarsudil&rank=1>
 19. NCT03310580. Study of Netarsudil Ophthalmic Solution in Japanese/Japanese-American Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *ClinicalTrial.gov* [en línea]. [Consultado en diciembre, 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310580?term=netarsudil&rank=3>
 20. Porras González C. Implicación de los canales de Ca²⁺ tipo L y RhoA/Rho quinasa en el incremento del tono vascular inducido por la despolarización mantenida:

- posible papel en la hipertensión arterial [Tesis doctoral]. Universidad de Sevilla. Departamento de Fisiología Médica y Biofísica, 2017.
21. Rao PV, Pattabiraman PP y 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.
 22. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD y Gong H. Netarsudil increases outflow facility in human eyes through multiple mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 6197-6209.
 23. Riordan-Eva P y Cunningham Jr ET. Vauhan y Asbury: *Oftalmología general*. 18ª ed. México. Mc Graw Hill Educación Lange; 2012.
 24. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, Heah T, Ramirez-Davis N, Usner DW, Novack GD, Kopczynski CC. 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). *Am J Ophthalmol* 2018; 186: 116-127.
 25. Sharif NA. Glaucomatous optic neuropathy treatment options: the promise of novel therapeutics, techniques and tools to help preserve vision. *Neural Regen Res* 2018; 13(7): 1145-1150.
 26. Shimokawa H, Sunamura S y Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res* 2016; 118(2): 352-366.
 27. Walker R y Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5ª ed. Toronto; Elsevier; 2012.
 28. Wang R, Williamson JE, Kopczynski C, Serle JB. Effect of 0,04% AR-13324, a ROCK, and Noerpinephrine Transporter Inhibitor, on Aqueous Humor Dynamics in Normotensive Monkey Eyes. *J Glaucoma* 2015; 24(1): 51-54.
 29. Wang SK y Chang RT. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophtalmol* 2014; 8: 883-890.

