



## ARTÍCULO DESTACADO DEL MES

### DICIEMBRE 2025



## Conjunctival histopathological changes associated with netarsudil 0.02%

Michelle T. Sun<sup>1,2</sup>✉, Chaow Charoenkijkajorn<sup>3</sup>, Jonathan H. Lin<sup>3</sup>, Donald S. Minckler<sup>4</sup> and Kuldev Singh<sup>1</sup>

### COMENTARIOS

Los inhibidores de la Rho-quinasa (ROCK) son la clase más reciente de medicamentos tópicos para reducir la presión intraocular (PIO). Netarsudil al 0,02%, es un inhibidor de la ROCK y la noradrenalina, que reducen la presión intraocular aumentando el drenaje trabecular, así como reduciendo la presión venosa epiescleral.

El efecto ocular adverso más común asociado con el Netarsudil en los ensayos ROCKET fue la **hiperemia conjuntival**, que se presentó en el 50-59 %.

Los autores de este artículo postulan que el Netarsudil puede causar **cambios histopatológicos en la conjuntiva** e intentan describirlos mediante el análisis de muestras de conjuntiva, tomadas en el momento de cirugías incisionales de glaucoma. Además, analizan el riesgo de sangrado significativo y la dificultad para manipular los tejidos relacionados con el uso tópico de dicho fármaco, para determinar mejor su papel en la práctica clínica del glaucoma.

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y comparativo de 29 pacientes adultos en tratamiento con al menos una medicación hipotensora tópica (Netarsudil o cualquier otro principio activo hipotensor), sometidos a cirugía de glaucoma (trabeculectomía/dispositivos de drenaje). Se obtienen biopsias conjuntivales y se analizan variables relacionadas con la inflamación que incluyen: **grosor epitelial, la vascularización conjuntival, densidad de células caliciformes, la presencia de células inflamatorias, el tipo de célula inflamatoria, la densidad de células inflamatorias y la presencia de vasos linfáticos**.

Se analizan las características histopatológicas de tejidos en pacientes tratados con Netarsudil vs no Netarsudil, encontrando los siguientes resultados:

- **Espesor epitelial:** Significativamente más grueso en pacientes tratados con Netarsudil (90.1 µm vs 43.2 µm).
- **Inflamación:** Presente en el 100% de los pacientes con Netarsudil frente al 64.7% de los que no lo usaban.
- Mayor número de capas celulares en epitelio con netarsudil (7.7 vs 4.9).
- **Hemorragia:** Más frecuente en el grupo con netarsudil (16.7% vs 5.9%).
- **Reversibilidad:** No se observaron diferencias en pacientes que habían suspendido Netarsudil respecto a quienes nunca lo habían usado, lo que sugiere que los cambios podrían ser reversibles.
- La conjuntiva tratada con **Brimonidina** también mostró mayor probabilidad de presentar un epitelio más grueso, pero no mayor probabilidad de presentar cambios inflamatorios.

### Hallazgos más relevantes

Los cambios histológicos conjuntivales tras el uso de Netarsudil, podrían correlacionarse clínicamente con un aumento de la hiperemia conjuntival y pueden contribuir potencialmente a un mayor sangrado durante la cirugía filtrante de glaucoma.

Sabemos que, de manera general, el uso crónico de terapia glaucomatosa tópica induce cambios histológicos e inflamatorios en las conjuntivas tratadas, que empeoran los resultados de las técnicas quirúrgicas filtrantes, pero hasta ahora, la evidencia no lo relaciona con medicamentos específicos. El BAK, sí estaría implicado en estos cambios conjuntivales, pero todos los pacientes del estudio llevaban al menos, un fármaco tópico con BAK. Por esta razón, no se pueden achacar estos cambios al BAK del Netarsudil.

No había diferencias significativas en ningún parámetro histopatológico en pacientes que suspendieron previamente el Netarsudil en comparación con aquellos que nunca lo recibieron, lo que sugiere que estos cambios podrían ser reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Los autores sugieren considerar la interrupción a corto plazo del tratamiento con Rho-quinasa antes de la cirugía, para reducir el riesgo de sangrado intraoperatorio excesivo.

Antes de la introducción del Netarsudil, el tratamiento con **Brimonidina** era el medicamento tópico para el glaucoma con más efectos secundarios conjuntivales, sin embargo, según los resultados de este estudio, el grado de inyección conjuntival tiende a ser más severo en los ojos que reciben Netarsudil.

### **Puntos destacables del artículo**

1. La conjuntiva tratada con Netarsudil al 0,02% puede estar asociada con cambios histológicos más inflamatorios en comparación con el tratamiento con otras combinaciones de medicamentos para el glaucoma.
2. Los cambios en el tejido ocular podrían ser reversibles.
3. Los cirujanos podrían considerar suspender el tratamiento con Netarsudil antes de la cirugía filtrante de glaucoma.
4. El tiempo de reversibilidad de los efectos secundarios conjuntivales tras la interrupción de los inhibidores de la Rho-quinasa antes de la cirugía de glaucoma puede variar considerablemente entre pacientes.

### **Limitaciones del estudio**

Limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño muestral y la ausencia de grupo control sin fármacos.

### **Fortalezas de este estudio**

Lo más innovador del artículo es que aporta **evidencia histológica directa** de que Netarsudil produce cambios inflamatorios y proliferativos en la conjuntiva humana, con **impacto potencial en cirugía de glaucoma** y la posibilidad de que estos efectos sean **reversibles al suspender el tratamiento**. Esto abre nuevas líneas de investigación sobre cómo manejar la terapia antes de cirugía y cómo personalizar el tratamiento según tolerancia y riesgo quirúrgico.

Por otro lado, en nuestra práctica clínica utilizamos el Netarsudil como combinación fija. Se trata de un fármaco llamado Roclanda® (netarsudil + latanoprost). ¿Podríamos extrapolar los resultados de este estudio al uso de Roclanda®?

Dado que Roclanda® contiene la misma dosis de netarsudil, es razonable pensar que estos cambios también podrían aparecer en pacientes tratados con Roclanda®, al igual que la reversibilidad y el impacto quirúrgico. Sin embargo, no hay estudios histológicos específicos

publicados sobre esta combinación. El Latanoprost, como análogo de prostaglandinas, tiene sus propios efectos secundarios (hiperemia, cambios en pigmentación del iris, crecimiento de pestañas). Esto significa que en Roclanda® puede existir una **sinergia de efectos adversos oculares**, aunque no necesariamente un aumento de la inflamación conjuntival más allá de lo inducido por Netarsudil.

Se necesitarían **estudios específicos de Roclanda®** para confirmar la magnitud y reversibilidad de los cambios conjuntivales.

Sun MT, Charoenkijkajorn C, Lin JH, Minckler DS, Singh K. Conjunctival histopathological changes associated with netarsudil 0.02. *EYE* [Internet]. 2025 [citado el 11 de diciembre de 2025];39(18):3278–83. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41433-025-04063-y>

Comentario realizado por la **Dra. Susana Perucho Martínez**. Departamento de Glaucoma del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Departamento de Glaucoma de IMO Madrid. Profesora Colaboradora de la Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.

---

## Abstract

---

### **OBJECTIVE:**

To investigate histopathological conjunctival changes associated with topical netarsudil 0.02%.

### **METHODS:**

Observational comparative case series. Histopathological analysis of conjunctival specimens taken from adult patients undergoing glaucoma surgery. Inflammation score was graded by three independent pathologists.

### **RESULTS:**

29 samples were included for analysis. Mean age was 72.4 years and 44.8% were female. Most patients underwent trabeculectomy with mitomycin C (22/29, 76%) while the remainder underwent tube shunt surgery, and one patient underwent insertion of an experimental NT-501 intravitreal implant. All patients were taking  $\geq 2$  topical IOP lowering medications, and 12 patients (41.3%) were using topical netarsudil, with mean duration 26.8 months. Compared to those on other glaucoma medications, patients taking netarsudil had significantly thicker conjunctival epithelium (mean 90.1  $\mu\text{m}$  vs 43.2  $\mu\text{m}$ ,  $p = <0.03$ ) and a trend toward higher epithelial cell thickness count (mean 7.7 cells thick vs. 4.9 cells thick,  $p = <0.07$ ), both of which remained significant and trending respectively when adjusted for confounders ( $p = <0.02$  and  $p = <0.06$ ). All netarsudil treated samples demonstrated inflammation (graded score  $\geq 0.5$ ) compared to 64.7% of those not on netarsudil ( $p = <0.03$ ). There were no significant differences in any histopathological parameters in patients who had ceased netarsudil prior to analysis ( $n = 7$ ) compared to those who had never taken netarsudil ( $p > 0.05$  for all).

### **CONCLUSION:**

Conjunctiva treated with netarsudil may be more likely to demonstrate inflammation compared to those treated with other combinations of glaucoma medications. These findings may have surgical implications and additional studies correlating clinical outcomes are required.