

Nuevas constelaciones de medicamentos para el glaucoma

New drug constellations for glaucoma

Francisco Yunier Fumero González, Daylin Cárdenas Chacón, Ibraín Piloto Díaz, Marerneda Domínguez Randulfe, Yuderkys Díaz Águila, Lizet Sánchez Acosta, Dayamis Núñez Fuentes

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La presente revisión tiene como objetivo presentar las nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del glaucoma. El tratamiento médico del glaucoma ha experimentado una evolución sorprendente a partir de la aparición de nuevos colirios hipotensores. Diferentes firmas investigan actualmente las opciones terapéuticas más sencillas, eficaces y mejor toleradas por los pacientes. Los análogos de las prostaglandinas se consideran la primera línea de tratamiento; sin embargo, se desarrollan nuevas drogas con resultados prometedores, como latanoprostene bunod (Vesneo), netarsudil 0,02 % (*Rhopressa*), trabodenoson (*Inotek Pharmaceutical*) y otros compuestos de liberación sostenida. Se han generado innumerables ensayos clínicos, así como publicaciones que se refieren al tema en los Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, los cuales curiosamente han sido denominados con nombres de planetas o constelaciones.

Palabras clave: glaucoma; medicamentos; ensayos clínicos.

ABSTRACT

The present review is aimed at presenting the new therapeutic options to treat glaucoma. Medical treatment of glaucoma has undergone surprising progress as of the emergence of new hypotensive collyriums. Various firms are currently conducting research into the simplest, most effective and best tolerated therapeutic alternatives.

Prostaglandin analogues are considered to be the first line therapy, but new, promising drugs are also being developed, such as latanoprostene bunod (Vesneo), netarsudil 0.02 % (Rhopressa), trabodenoson (Inotek Pharmaceuticals) and other sustained release compounds. A large number of clinical assays have been implemented and many publications have been made in the United States, the European Union and Japan which, curiously enough, have been given names of planets or constellations.

Key words: glaucoma; drugs; clinical assays.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma constituye la primera causa de ceguera irreversible en Cuba y en el mundo. Existe un total de 4,5 millones de personas ciegas de modo irreversible a consecuencia de la enfermedad y al menos un 50 % de los enfermos sin diagnosticar en la población, por lo que se estima que afectará a alrededor de 60 millones de individuos en el año 2020.^{1,2}

La presión intraocular (PIO) es considerada el único factor causal potencialmente modificable con el propósito de prevenir la ceguera por glaucoma. Ensayos clínicos multicéntricos, como el *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS), demostraron la efectividad de la reducción de la PIO en la prevención de la progresión del daño glaucomatoso, mientras el *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) evidenció el beneficio de la reducción de la PIO en la prevención de la conversión del paciente hipertenso ocular a glaucoma.^{3,4} El tratamiento médico del glaucoma ha experimentado una evolución sorprendente. Aparecen nuevos colirios hipotensores, y diferentes firmas investigan actualmente opciones terapéuticas más sencillas, eficaces y tolerables por los pacientes.⁵

NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA

Los análogos de las prostaglandinas tópicos como el latanoprost, el bimatoprost y el travaprost se consideran la primera línea de tratamiento; sin embargo, en la actualidad se desarrollan nuevas drogas con resultados prometedores en cuanto al poder hipotensor, la efectividad y la tolerancia; tal es el caso del latanoprostene bunod (LBN-Vesneo), el netarsudil 0,02 % (Rhopressa), el trabodenoson (Inotek Pharmaceutical) y otros compuestos de liberación sostenida (Bimatoprost SR, OTX-TP).⁵⁻⁷

Se han generado innumerables ensayos clínicos y publicaciones que se refieren al tema en EE.UU., la Unión Europea y Japón, los cuales curiosamente han sido denominados con nombres de planetas o constelaciones. El LBN (Bauchand Lomb)⁶ es una prostaglandina agonista de los receptores $F_{2\alpha}$, con estructura molecular similar al latanoprost, unido a una molécula de óxido nítrico. Se han realizado varios ensayos clínicos que avalan su efectividad y seguridad.

El estudio CONSTELLATION⁸ Fue el primer ensayo clínico controlado, que comparó LPB con timolol. Realizado en un centro de salud de EE.UU. en dos períodos, 20 adultos con glaucoma de ángulo abierto (GPAA) e hipertensión ocular fueron randomizados 1:1 con LBN una vez al día y timolol 2 veces al día. El tratamiento fue durante 4 semanas, período tras el cual los datos fueron cruzados. Mostró una mayor reducción de la PIO en aquellos sujetos bajo tratamiento con LBN ($3,5 \pm 0,24$ mmHg) que con timolol ($1,7 \pm 0,25$ mmHg; $p < 0,05$). Este cambio también fue mayor con LBN en el período diurno ($3,9 \pm 0,28$ versus $2,4 \pm 0,29$ mmHg) y nocturno ($2,75 \pm 0,45$ versus $0,2 \pm 0,46$ mmHg).

El estudio JÚPITER⁹ es el único ensayo clínico fase I hasta la fecha (prueba del principio). Es un estudio controlado, abierto, realizado en varios centros de salud en Japón en 74 pacientes mayores de 20 años con GPAA e HTO para evaluar durante un año los efectos de LPB 0,024 % una vez al día (PIO media basal= $19,6 \pm 2,9$ mmHg). Los resultados mostraron un descenso de PIO significativo ($P < 0,001$), y a la semana 52 mantuvo un 26,3 % de reducción con una PIO media de $14,4 \pm 2,7$ mmHg).

KRONUS¹⁰ es un estudio controlado, abierto, en solo un centro de salud en Japón para evaluar los efectos de LPB 0,024 % una vez al día a las 8 pm por 14 días en adultos japoneses del sexo masculino sin patología ocular (edad media = $26,8 \pm 6,3$; PIO media basa l= $13,6 \pm 1,3$ mmHg). La PIO fue medida en nueve ocasiones luego de monitoreo en el día 14. Se consideró eficaz si había reducción de la PIO en las nueve tomas realizadas. Se observó reducción de PIO en todas las tomas ($P < 0,001$), con un 27 % de reducción media ($3,6 \pm 0,8$ mmHg) durante 24 horas. La reducción máxima (30 %, $4,2 \pm 1,8$ mmHg) ocurrió 12 h después de la dosis, mientras que la reducción de la PIO ocurrió 24 h posadministración (8 am y 8 pm, respectivamente).

ESTUDIO VOYAGER¹¹ fue realizado en 23 centros de EE.UU. y de la Unión Europea, a 413 pacientes (randomizado en fase II), donde se compara la efectividad y seguridad del LBN en varias concentraciones con el latanoprost (0,005 %). Concluyó que el LBN 0,024 %/día fue el menor de las dos concentraciones más efectivas evaluadas. Se logró mayor descenso de la PIO e igual efectos adversos que latanoprost 0,005 %. Por su parte, el netasurdil 0,02 % (*Rhopressa*; *Aerie Pharmaceuticals*) es una pequeña molécula inhibidora del transporte de ROCK y norepinefrina, y tiene 3 mecanismos de acción: incrementa flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular, reduce la presión venosa episcleral y disminuye la producción del humor acuoso.^{7,12}

Varias investigaciones evalúan los efectos de este medicamento. El estudio Rocker 1 (fase III) compara el netarsudil con el timolol 0,5 % y muestra al netarsudil superior al timolol en cuanto al poder reductor de la PIO. El segundo estudio, el Rocker 2, analiza a 118 pacientes y también muestra la gran efectividad del netarsudil, cuyos efectos abversos más frecuentes fue la hiperemia conjuntival (81 % de los casos resolvió esporádicamente).¹² *Aerie* también condujo los estudios Mercury 1 y Mercury 2 (fase III), el primero con una combinación fija de netarsudil y latanoprost (Roclatan 0,02 %) y el segundo con una combinación de diferentes concentraciones de netarsudil y latanoprost 0,005 %. En estos la combinación fija de roclatan 0,02 % siempre generó un descenso de la PIO estadísticamente superior ($P < 0,001$); (35 % de Roclatan, 17 % de netarsudil y 28 % del latanoprost).^{7,12,13}

El trabodenoson (*Inotek Pharmaceutical*), primera droga altamente selectiva a los receptores de adenosine A1, logra por mecanismos bioquímicos restablecer la funcionabilidad de la malla trabecular. Para analizar sus efectos sobre la PIO se realizaron los estudios MATrX-1 y MATrX-2.^{14,15} El primero es un ensayo en fase III que estudia 3 dosis de trabodenoson (3 y 6 % diariamente y 4,5 % 2 veces al día), el cual muestra una reducción de la PIO de 3,5 a 5 mmHg y la efectividad durante todo

el día. No se reportaron efectos adversos oculares ni sistémicos.^{15,16} El estudio continúa con el MATrX-2 y se compara con timolol 0,5 % 2 veces al día. Posteriormente, para evaluar la seguridad y la constancia del control de la PIO, se efectuará el MATrX-3 y se comparará con el latanoprost 0,005 %.¹⁶

Hacemos especial referencia a una sustancia (la marihuana), controversial en estos momentos, de la cual los principales sitios web y revistas hacen referencia como droga hipotensora. La opción de la marihuana como tratamiento al glaucoma viene dada por la reciente legalización de esta en diferentes países y estados de EE.UU. (Washington and Colorado y Distrito Columbia).¹⁷

Existen receptores al cannabis en los ojos según *Henry Jampel*. Las formulaciones tópicas tienen poca penetración al interior de la cámara anterior, por lo que la reducción de la PIO resulta de corta duración; sucede similar con el efecto trasalveolar (fumadores).¹⁸ En la reunión anual de la Sociedad Americana de Glaucoma se presentó en el año 2014 un estudio acerca del efecto de esta droga sobre el glaucoma, realizado por la Universidad George Washington en 204 pacientes con glaucoma, y su intención de utilizarla como tratamiento. Los resultados mostraron la no satisfacción de usarla como opción terapéutica para tratar la enfermedad.¹⁹

CONCLUSIONES

Lograr una presión intraocular meta que enlentezca o evite la progresión del glaucoma representa un desafío. Las nuevas opciones terapéuticas, principalmente los nuevos medicamentos, abren una ventana de posibilidades alentadoras para alcanzar este propósito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Global data on visual impairments. 2010 [citado 14 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINAL>
2. Hernández JR. Resultados del RACSS en Ciudad de La Habana, Cuba, 2005. Rev Cubana Oftalmol. 2006;19(1):5.
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.
4. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske C. Historia natural del glaucoma de ángulo abierto. Ophthalmology. 2009;116:2271-6.

5. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311:1901-11.
6. Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL. Regulation of endothelin-1-induced trabecular meshwork cell contractility by latanoprostenebunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):4108-16.
7. Laties A, Rich CC, Stoltz R. A randomized phase 1 dose escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of trabodenoson in healthy adult volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(8):548-54.
8. Liu JHK, Vittitow JL, Ngumah Q, Weinreb RN. Efficacy of latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024 % compared with timolol maleate ophthalmic solution 0.5 % in lowering IOP over 24 hours in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(13):1.
9. Araie M, Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN. The JUPITER Study Group. *Adv Ther*. 2016;33(9):1612-27.
10. Garcia GA, Ngai P, Mosaed S, Lin KY. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2035-50.
11. Weinreb RN, Ong T. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005 % in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):738-45.
12. Liu JH, Slight JR, Vittitow JL. Efficacy of latanoprostene bunod 0.024 % compared with timolol 0.5 % in lowering intraocular pressure over 24 hours. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:249-57.
13. Lewis RA, Levy B, Ramírez N. 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;100:339-44.
14. Myers JS, Sall KN, DuBiner H. A dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of 2 and 4 weeks of twice-daily ocular trabodenoson in adults with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(8):555-62.
15. Laties A, Rich CC, Stoltz R. A randomized phase 1 dose escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of trabodenoson in healthy adult volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(8):548-54.
16. Sean KW, Robert TC. An emerging treatment option for glaucoma: Rho kinase inhibitors. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:883-90.
17. Jampel H. American glaucoma society position statement: marihuana and the treatment of glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(2):75-6.
18. Porcella A, Casellas P, Gessa GL, Pani L. Cannabinoid receptor CB 1 mRNA is highly expressed in the rat ciliary body: implications for the antiglaucoma properties of marihuana. *Molec Brain res*. 1998;58(1):240-5.

19. Samudre S, Hosseini A, Lattanzio F. Cannabinoids: a novel treatment for glaucoma. Acta Ophthalmol. 2014;92(253):
<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/j.1755-3768.2014>

Recibido: 8 de agosto de 2017.

Aprobado: 5 de septiembre de 2017.

Francisco Yunier Fumero González. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: franciscoyfg@infomed.sld.cu