

Estudio de la eficacia y tolerancia de una nueva formulación de latanoprost al 0.005% vs. travoprost en glaucoma primario de ángulo abierto

Dr. Leopoldo M. Baiza-Durán¹, Dr. Homero Casab-Rueda²

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de una nueva formulación de latanoprost vs travoprost en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular.

Material y métodos: Estudio prospectivo, aleatorio, doble enmascarado. Se incluyeron pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular. Se evaluó la presión intraocular como parámetro primario de eficacia, e hiperemia conjuntival y lagrimeo como parámetros de seguridad y tolerancia respectivamente. Los pacientes fueron incluidos en forma aleatoria en dos grupos de tratamiento, uno recibiendo latanoprost y el otro travoprost. Se realizaron curvas diurnas de presión intraocular.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, 21 mujeres, 9 hombres (edad promedio de 59.3±8 años). Ambos medicamentos disminuyeron de forma similar la presión intraocular, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$), incluso a lo largo de la curva diurna de presión. El grupo de pacientes tratados con travoprost presentó un mayor porcentaje de pacientes con hiperemia conjuntival, ardor y lagrimeo, con una diferencia estadísticamente significativa a favor de latanoprost ($p<0.05$) en estos parámetros.

Conclusiones: La nueva fórmula de latanoprost al 0.005% muestra una eficacia hipotensora comparable a travoprost, con un perfil de seguridad y tolerancia significativamente mayor a travoprost.

Palabras clave: Glaucoma, latanoprost, travoprost, curva diurna de presión.

SUMMARY

Objectives: To compare the efficacy and tolerance of a new latanoprost formulation vs. those of travoprost in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension.

Materials and methods: A prospective, randomized and double blind study was carried out. Patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension were enrolled. As an efficacy primary parameter, the intraocular pressure was evaluated. Conjunctival hyperemia and tearing were evaluated as a safety and tolerance parameters, respectively. The patients were included randomly in two therapy groups, one receiving latanoprost and the other one travoprost. Intraocular pressure daytime curves were performed.

Results: 30 patients were included: 21 females, 9 males (average age of 59.3 ±8 years old). Both medicaments diminished the intraocular pressure in a similar way without statistically significant differences found ($p>0.05$), even in the pressure daytime curve. The travoprost group showed a higher percentage of patients with conjunctival hyperemia, burning sensation and tearing with a statistically significant difference in favor of latanoprost ($p<0.05$) regarding both parameters.

Conclusions: The new formula of latanoprost 0.005% shows a hypotensive efficacy comparable to travoprost and with a safety and tolerance profile significantly higher than travoprost.

Key words: Glaucoma, latanoprost, travoprost, pressure day- time curve.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es un grupo de enfermedades oculares que causan daño al nervio óptico, frecuentemente asociado con un

aumento indoloro de la presión intraocular (PIO), y que lleva a una pérdida gradual y permanente de la visión si no es tratado (1). Se ha estimado que cerca de 66.8 millones de personas a nivel mundial sufren de glaucoma, siendo 6.7 millo-

¹Departamento de Investigación Clínica. Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

²Jefe del Servicio de Glaucoma. Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. México, D.F. México.

Correspondencia: Dr. Leopoldo M. Baiza Durán. Hidalgo 737 Col. Centro, 44100 Guadalajara, Jalisco, México. Tel. (33) 38264251. Fax. (33) 38267136. e-mail: drbvista@sophia.com.mx

nes ciegos de ambos ojos (2). Se ha demostrado el efecto benéfico de la disminución de la PIO en pacientes con glaucoma, incluso en pacientes que no manifiestan hipertensión ocular (3, 4). Por lo tanto, las estrategias actuales de tratamiento consisten en el uso de agentes que reduzcan la producción del humor acuoso o incrementen su excreción. El primer grupo de tratamiento incluye a los agentes β -bloqueadores e inhibidores de la anhidrasa carbónica, mientras que los agentes α -adrenérgicos y los análogos de prostaglandinas pertenecen al segundo grupo (5). El uso de los análogos de prostaglandinas en el glaucoma fue promovido por el hallazgo de que la prostaglandina F-2 alfa ($\text{PGF}_{2\alpha}$) reduce la PIO en primates (6), así como por la detección de los receptores FP de prostaglandina en el ojo (7). No obstante, varios estudios preclínicos y clínicos demostraron que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ tuvo una muy baja biodisponibilidad intraocular y que producía una serie de efectos adversos colaterales (8). A principio de los años 90, el latanoprost, un análogo de $\text{PGF}_{2\alpha}$, fue desarrollado. El latanoprost reduce la PIO demostrando una selectividad mayor para los receptores FP y produciendo menos efectos colaterales a diferencia de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ (9). Estudios clínicos mostraron que la aplicación tópica de una gota de latanoprost en solución al 0.005% una vez al día produjo una disminución significativa de la PIO en pacientes con varios tipos de glaucoma (10). El latanoprost es administrado en la forma éster de isopropilo, la cual es una prodroga, siendo absorbido a través de la córnea y luego es hidrolizado eficientemente por esterasas al compuesto biológicamente activo, el ácido de latanoprost (11, 12). Aunque los mecanismos de acción del latanoprost no han sido completamente aclarados, la hipótesis más aceptada es que la PIO es reducida por un incremento en el flujo de la vía uveoescleral sin producir algún efecto significativo en la producción del humor acuoso (9, 13).

Recientemente, una nueva solución oftálmica de latanoprost fue presentada en varios países de Latinoamérica, incluyendo México. Esta solución (GAAP Ofteno® Laboratorios Sophia S.A. de C.V.) fue formulada utilizando ciclodextrinas. Está bien documentado que las ciclodextrinas incrementan la solubilidad y estabilidad de un amplio espectro de moléculas biológicamente activas (14). De ahí que estas sustancias han sido utilizadas para optimizar formulaciones tópicas (15), incluyendo a las gotas oftálmicas (16).

El éster isopropílico precursor de travoprost es un análogo sintético de prostaglandina PGF_2 de la clase FP, que es rápidamente hidrolizado por las esterasas en la córnea convirtiéndolo al ácido libre biológicamente activo (17). Este ácido libre ha demostrado afinidad preferencial y actividad agonista de los receptores FP sin afinidad o actividad significativa sobre otro tipo de receptores (17). Aunque el mecanismo exacto por el que travoprost reduce la presión intraocular no ha sido completamente aclarado, se piensa que esto ocurre al aumentar la salida de humor acuoso a través de la vía uveoescleral como se observa con otros medicamentos análogos de PGF_2 (17).

El propósito del presente trabajo fue comparar por vez primera esta nueva formulación de latanoprost *versus* travoprost, en términos de eficacia clínica y perfil de efectos adversos en pa-

cientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión ocular, evaluando además el comportamiento de ambos medicamentos a lo largo del día a través de la realización de curvas diurnas de presión intraocular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este fue un estudio clínico doble enmascarado, comparativo, prospectivo y longitudinal diseñado a 30 días de seguimiento, y desarrollado de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre estudios clínicos en humanos (18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y modificaciones subsecuentes), y aprobado por un comité de ética independiente.

Previo firma de un consentimiento informado, se incluyeron 30 pacientes mayores de 18 años de edad, quienes reunieron los criterios de elegibilidad (cuadro 1).

Procedimiento del estudio

Los pacientes fueron organizados en forma aleatoria en dos grupos de 15 pacientes cada uno. A los pacientes del grupo 1 se les aplicó una vez al día (8 pm $\pm$ 1 hora) la solución oftálmica de latanoprost al 0.005% (GAAP Ofteno®, Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México) durante los 30 días de estudio. A los pacientes del grupo 2 se les aplicó la solución de travoprost al 0.004% (Travatan®, Laboratorios Alcon, Fort Worth, TX. E.U.A.), en el mismo horario, durante los 30 días de estudio. Posteriormente en cada uno de los días de evaluación (días 1, 2, 7, 15 y 30) se aplicó un cuestionario de tolerancia utilizando una escala análoga verbal del 0 al 3 en orden creciente de intensidad.

Todos los artículos de estudio fueron rotulados con un número de código no secuencial, generado al azar por una computadora. La valoración clínica fue realizada por un mismo evaluador a quien se le denominó "Investigador Evaluador", quien durante el estudio no tuvo conocimiento de los contenidos de los artículos de prueba correspondientes a cada número de código. La asignación del esquema terapéutico para cada uno de los dos grupos de pacientes fue llevada a cabo de manera aleatoria por un solo investigador, denominado "Investigador Asignador", quien fue el único que conocía el artículo de estudio correspondiente a cada número de código.

Visita basal

El examen basal (correspondiente al día 0 de estudio) se realizó con una anterioridad máxima de 15 días al día 1 de estudio. En esta visita se solicitó al paciente la firma del consentimiento informado. Se corroboró la no participación de mujeres embarazadas o lactando, y mediante interrogatorio se registró la siguiente información: 1) Información demográfica, 2) Historia clínica y 3) Síntomas específicos.

Posteriormente se realizó la exploración oftalmológica, registrándose en el siguiente orden: 1) Capacidad visual con cartilla LogMar, 2) Revisión del segmento anterior con lámpara de hendidura, 3) Evaluación de signos específicos 4) Medición de la

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión
1. Pacientes con diagnóstico clínico de Glaucoma primario de ángulo abierto con o sin pseudoexfoliación y dispersión pigmentaria o hipertensión ocular. 2. Pacientes de sexo masculino o femenino, con edad cumplida de 18 años o más. 3. Pacientes con presión intraocular entre 21 y 30 mm Hg.
Criterios de no inclusión
1. Pacientes con un ojo con visión. 2. Pacientes con capacidad visual de 20/40 o peor en cualquiera de los dos ojos, sin causa que justifique. 3. Pacientes con antecedentes o fase activa de cualquier enfermedad ocular agregada a la del diagnóstico requerido para su inclusión. 4. Pacientes con cualquier medicación, tópica ocular o por cualquier vía de administración que interfiera determinadamente en los resultados del estudio, hasta 48 horas previas al día 1 de estudio o hasta un período de tiempo en el cual existan aún efectos residuales. 5. Pacientes con antecedentes de haber padecido queratitis herpética. 6. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o de cualquier situación médica que contraindique o haga riesgoso el uso por cualquier vía de administración de cualquiera de los artículos de estudio o de cualquier componente de sus fórmulas, o de cualquier medicamento o formulación derivados o relacionados. 7. Pacientes usuarios de lentes de contacto. 8. Pacientes de sexo femenino en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo adecuado, en estado de embarazo o que estén amamantando. 9. Pacientes con antecedente de cirugía de catarata con implante o no de LIO (pseudofaquia o afaquia). 10. Pacientes que hayan participado en cualquier estudio clínico de investigación no patrocinado por Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. dentro de los últimos 90 días. 11. Pacientes incapacitados legal o mentalmente para otorgar su consentimiento informado para su participación en este estudio. 12. Pacientes que no puedan cumplir con las citas o con todos los requerimientos del protocolo. 13. Pacientes en desacuerdo para entrar a este estudio. 14. Pacientes con excavación papilar de 0.8 o mayor. 15. Pacientes con diagnóstico de glaucoma de tensión normal.
Criterios de eliminación
1. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento. 2. Pacientes que no sigan la posología indicada de los artículos de estudio. 3. Pacientes que deseen no continuar en el estudio.

presión intraocular (PIO) con tonómetro de Goldmann, y 5) Oftalmoscopia indirecta bajo midriasis medicamentosa.

Se realizó en cada paciente perimetría automatizada utilizando el campímetro Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Alemania) estrategia SITA-estándar 24-2 blanco sobre blanco.

El carácter de elegibilidad completa del sujeto sólo se determinó hasta después de concluir la evaluación clínica de la visita basal.

Días de estudio 1, 2, 7, 15 y 30.

Se evaluaron y registraron en sus formatos correspondientes los mismos signos y síntomas que se habían revisado y registrado en la visita basal. Adicionalmente el día 90 de estudio se realizó oftalmoscopia indirecta bajo midriasis farmacológica.

Curvas diurnas de presión intraocular

Los días 1 y 30 de estudio, se realizó en cada paciente una curva diurna de presión intraocular durante 24 horas. Todas las evaluaciones de la presión intraocular fueron realizadas por el mismo investigador, de igual manera todas las tomas de presión fueron realizadas con el mismo tonómetro de aplanación de Goldmann. Los pacientes ingresaron por la mañana al hos-

pital, donde permanecieron por 24 horas. Las mediciones de la presión intraocular se realizaron a las 10:00, 14:00 y 18:00 horas, mientras el paciente (en la medida de lo posible y dentro del hospital) realizaba actividades normales. A las 22:00 horas (paciente despierto pero en reposo) y a las 2:00 y a las 6:00 inmediatamente después de que el paciente despertara (18-20).

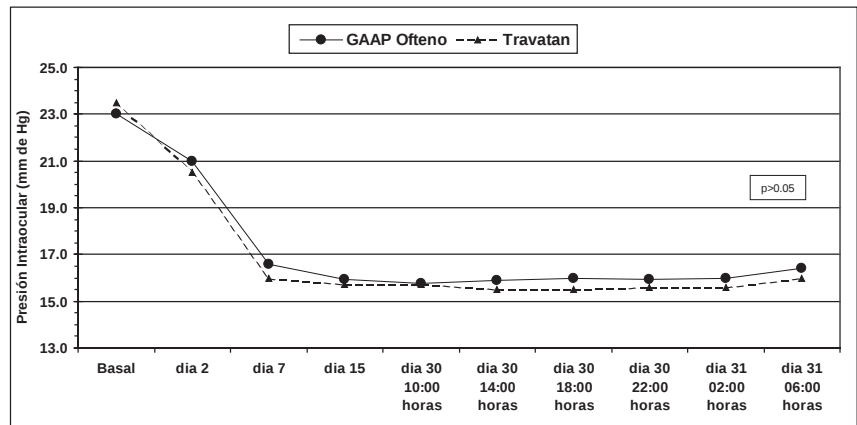
Análisis estadístico

Los resultados fueron procesados por un analista independiente, quien utilizó el programa computacional SPSS ver. 11.0, aplicando tratamientos estadísticos con las pruebas t-Student y U de Mann-Whitney a los valores no paramétricos.

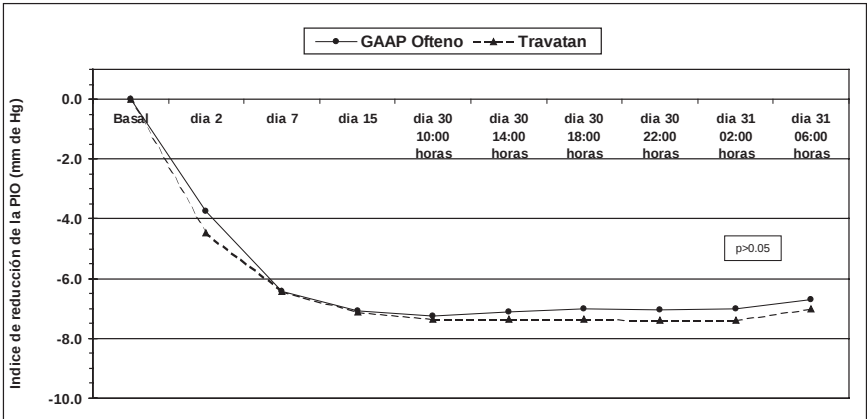
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes (21 mujeres, 9 hombres), con una edad promedio de 59.3 ± 8 años. Un paciente fue excluido en el día 7 del estudio (grupo travoprost) por presentar un cuadro de uveítis anterior no infecciosa, aparentemente no relacionado con el uso del medicamento. En cuanto a la reducción de la PIO, ambos medicamentos presentaron

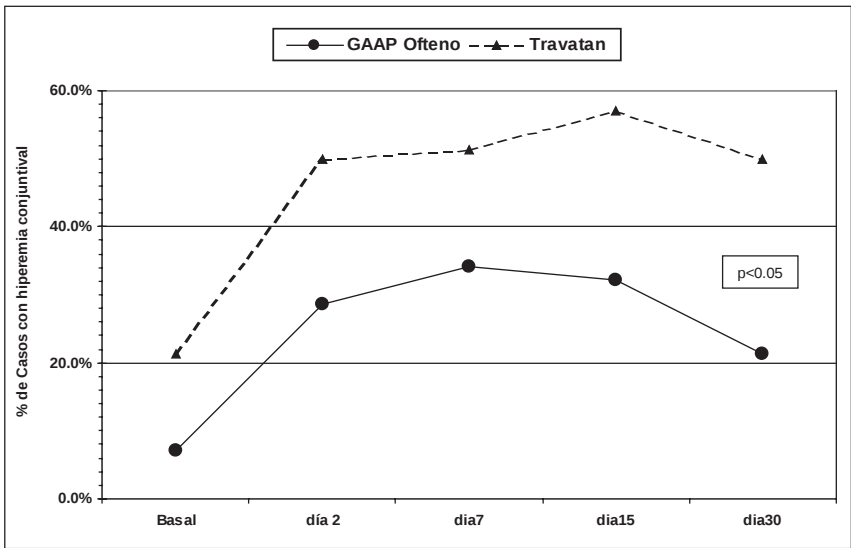
Gráfica 1. Evolución de la PIO



Gráfica 2. Índice de reducción de la PIO



Gráfica 3. Porcentaje de ojos que presentó hiperemia conjuntival



un comportamiento muy similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre ambos grupos de tratamiento, incluso a lo largo de la curva diurna de presión (gráfica 1). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) en cuanto al índice de reducción de la PIO entre ambos medicamentos (gráfica 2).

Con respecto a los parámetros de seguridad y tolerancia evaluados, en el grupo de pacientes tratados con travoprost se

observó un mayor porcentaje de pacientes con hiperemia conjuntival (gráfica 3) y lagrimeo (gráfica 4), con una diferencia estadísticamente significativa a favor de latanoprost ($p<0.05$) en ambos parámetros. En cuanto a la sensación de ardor, también se observó un mayor porcentaje de pacientes y un mayor índice de severidad de este síntoma en el grupo bajo tratamiento con travoprost, con una diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) en ambos casos (gráficas 5 y 6).

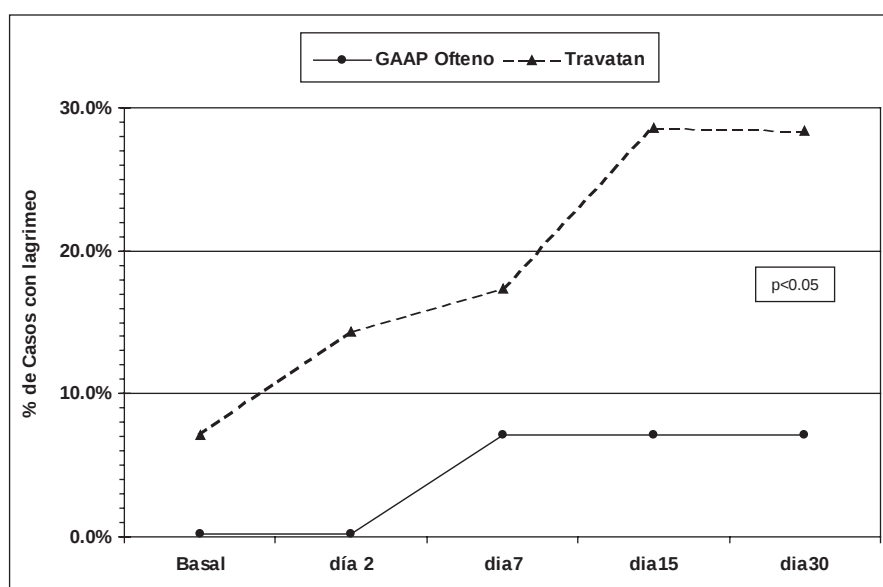
En el resto de las variables estudiadas (agudeza visual, campos visuales, estado de la superficie ocular, fotofobia y sensación de cuerpo extraño) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p>0.05$).

No hubo reportes de reacciones adversas serias relacionadas con el uso de los medicamentos en estudio.

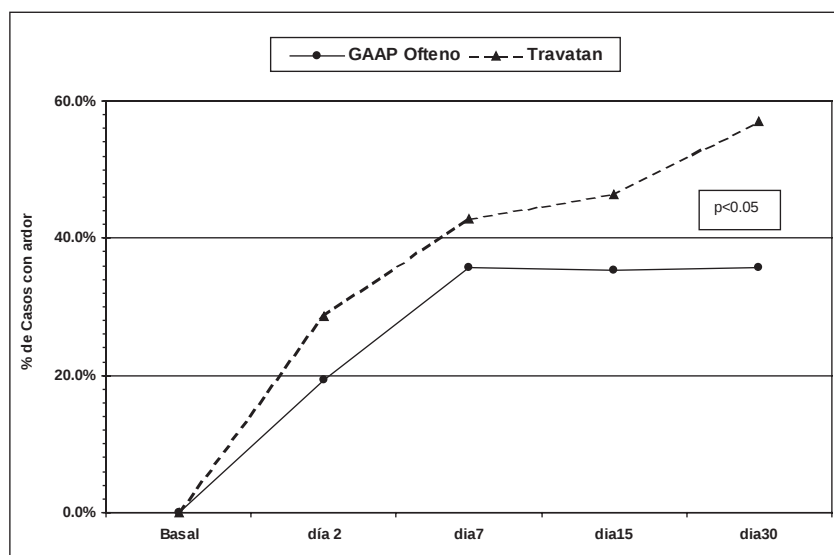
DISCUSIÓN

El latanoprost es un análogo de $\text{PGF}_{2\alpha}$ que ha demostrado ser efectivo en disminuir la PIO en pacientes con glaucoma (10, 12). No obstante, la naturaleza química del latanoprost que conlleva a su degradación en condiciones de alta temperatura, ha promovido el desarrollo de formulaciones nuevas y más estables (20). La efectividad de esta nueva formulación oftálmica de latanoprost conteniendo ciclodextrinas

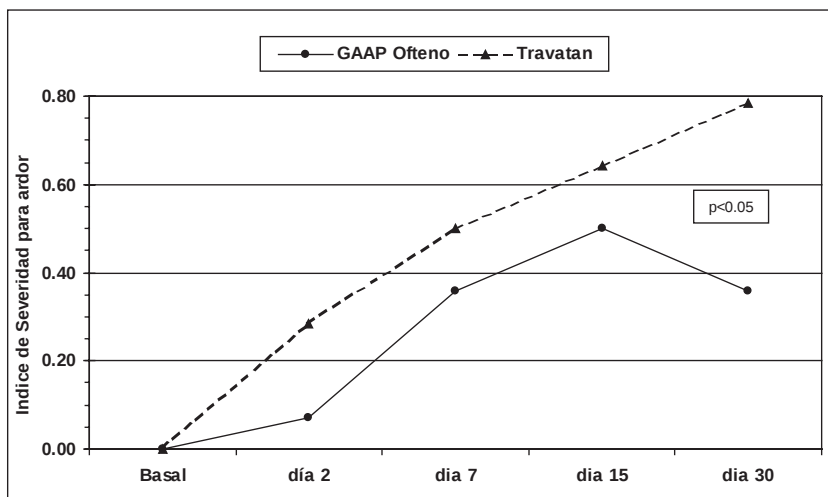
Gráfica 4. Porcentaje de ojos que presentó lagrimeo



Gráfica 5. Porcentaje de ojos que presentó ardor



Gráfica 6. Evolución del índice de severidad para ardor (Escala del 0 al 3)



(GAAP Ofteno®), ya ha sido demostrada en investigaciones previas (21).

En este estudio valoramos el desempeño clínico de esta nueva solución oftálmica de latanoprost formulada con ciclo-dextrinas, comparándola con travoprost en un estudio clínico doble enmascarado. Cabe resaltar que es el primer estudio comparativo entre ambos medicamentos, enfocado a población mexicana.

El objetivo principal del ensayo fue medir la eficacia de ambos medicamentos, expresada como la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión ocular. En ese sentido, ambas soluciones disminuyeron la PIO de manera muy similar, siendo comparable incluso su efecto hipotensor a lo largo del día, como lo muestran los valores obtenidos durante las curvas diurnas de presión. Esta similitud en cuanto a la eficacia ya ha sido documentada en ensayos clínicos previos (17, 20).

Por otro lado, el objetivo secundario del estudio fue determinar la aparición y la severidad de signos de tolerancia y seguridad, particularmente hiperemia conjuntival. Este es un efecto adverso común debido a la acción vasodilatadora del latanoprost y travoprost (9, 22), y por lo tanto puede ser considerado como un parámetro de seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, se debe de notar que la hiperemia conjuntival no es un indicador de la toxicidad de los análogos de prostaglandinas.

En ese sentido, el porcentaje de pacientes con hiperemia conjuntival, sensación de ardor y lagrimeo observado en el presente estudio, fue mayor en el grupo tratado con travoprost en cada uno de los parámetros mencionados. De hecho, estos datos concuerdan con los resultados de estudios publicados con anterioridad (Parrish [22], Johnstone [23]), en donde se señala precisamente la mayor incidencia y mayor severidad de estos signos y síntomas en pacientes tratados con travoprost con respecto a latanoprost.

CONCLUSIONES

Latanoprost al 0.005% (GAAP Ofteno®) muestra una eficacia hipotensora comparable a travoprost, incluso a lo largo del día. No obstante, latanoprost presenta un perfil de seguridad y tolerancia significativamente mayor a travoprost. Es relevante destacar que se trata del primer estudio comparativo entre ambos medicamentos, en población mexicana, evaluando curvas diurnas en los pacientes incluidos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del Ing. Rogelio Troyo Sanromán (Departamento de Bioestadística de la Universidad de Guadalajara) y del Dr. Javier Medrano Palafox (Departamento de Investigación Clínica, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V.).

REFERENCIAS

1. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:447-452.
2. Alward WL. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med* 1998; 339:1298-307.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ y cols. 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.
4. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E and the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:48-56.
5. Realini T, Fechtner RD. 56,000 ways to treat glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109:1955-1956.
6. Camras CB, Bito LZ. Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by to-

- pically applied prostaglandin F2 alpha. *Curr Eye Res* 1981; 1:205-209.
7. Woodward DF, Regan JW, Lake S, Ocklind A. The molecular biology and ocular distribution of prostanoid receptors. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(supl 2):S15-S21.
 8. Lee PY, Shao H, Xu LA, Qu CK. The effect of prostaglandin F2 alpha on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:1474-1477.
 9. Stjernschantz JW. From PGF (2alpha)-isopropyl ester to latanoprost: a review of the development of Xalatan: the Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:1134-1145.
 10. Ravinet E, Mermoud A, Brignoli R. Four years later: a clinical update on latanoprost. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13:162-175.
 11. Sjöquist B, Basu S, Byding P, Bergh K, Stjernschantz J. The pharmacokinetics of a new antiglaucoma drug, latanoprost, in the rabbit. *Drug Metab Dispos* 1998; 26:745-754.
 12. Sjöquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:S6-S12.
 13. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1993; 100:1297-1304.
 14. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. I: drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci* 1996; 85:1017-1025.
 15. Loftsson T, Masson M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *Int J Pharm* 2001; 225:15-30.
 16. Loftsson T, Stefansson E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:144-150.
 17. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Weiner A, Davis AA and the Travoprost Study Group. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 860-868.
 18. Konstas AGP, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:182-5.
 19. Konstas AGP, Nakos E, Tersis I, Lallios NA, Leech JN, Stewart WC. A comparison of Once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:753-757.
 20. Konstas AGP, Papanos P, Tersis I, Houliara D, Stewart WC. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology* 2003; 110:1357-60.
 21. Gonzalez JR, Baiza-Duran L, Quintana-Hau J, Tornero-Montaña R y cols. Comparison of the stability, efficacy, and adverse effect profile of the innovator 0.005% latanoprost ophthalmic solution and a novel cyclodextrin-containing formulation. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:121-126.
 22. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: A 12-Week, randomized, masked evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:688-703.
 23. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:544-7.
 24. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Supl 1):S185-202.