

Estudio de la eficacia y seguridad de dos diferentes formulaciones de latanoprost al 0.005% en glaucoma primario de ángulo abierto

Dr. Félix Gil-Carrasco, Dra. Linda Estrada, Dr. Humberto Cervantes-Amezcu

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de dos diferentes formulaciones de latanoprost en 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, organizados aleatoriamente en dos grupos de tratamiento. Uno de los grupos recibió una gota al día de GAAP Ofteno® (Latanoprost, Sophia) mientras que el otro grupo recibió Xalatan® (Laboratorios Pfizer). Se evaluó la presión intraocular como parámetro primario de eficacia, e hiperemia conjuntival y lagrimeo como parámetros de seguridad y tolerancia, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes (22 mujeres, 8 hombres), con una edad promedio de 58.2 ± 2.8 años. Ambos medicamentos alcanzaron una reducción significativa de la PIO, presentando diferencias significativas cuando se compararon con sus propios valores basales (intragrupo). El comportamiento de la PIO en el grupo que recibió GAAP Ofteno® no fue diferente al grupo que recibió Xalatan®. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los parámetros de seguridad y tolerancia evaluados.

Conclusiones: GAAP Ofteno® es tan seguro y eficaz como Xalatan®, al disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión ocular.

Palabras clave: Glaucoma, hipertensión ocular, latanoprost.

SUMMARY

Purpose: To compare the efficacy and tolerance of two different latanoprost formulations in patients with primary open-angle glaucoma or with ocular hypertension.

Material and methods: This was a prospective, randomized, double blind study. Patients with primary open-angle glaucoma or with ocular hypertension were included. Patients were divided in two treatment groups. One group was treated with GAAP Ofteno® (Laboratorios Sophia), while the other with Xalatan® (Pfizer Laboratories). For both groups, the dose regimen was one drop each 24 hours. The intraocular pressure (IOP) was assessed and used as a primary parameter of efficacy; conjunctive hyperaemia and tearing were evaluated as parameters of safety and tolerance.

Results: 30 patients were included: (22 females, 8 males) with an average age of 58.2 ± 2.8 years old. Both medicaments showed an important decrease in the IOP for each group separately. The IOP values behaviour in the GAAP Ofteno® group was not different compared to that of the Xalatan® group. Regarding other parameters, there were no statistically significant differences between both groups.

Conclusions: GAAP Ofteno® is as safe and efficient as Xalatan® in lowering the IOP in patients with primary open-angle glaucoma and/or ocular hypertension.

Key words: Glaucoma, ocular hypertension, latanoprost.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es un grupo de enfermedades oculares que causan daño al nervio óptico, frecuentemente asociado con 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 millones ciegos de ambos ojos (2). Se ha demostrado el efecto benéfico de la disminución de la PIO en pacientes con glau-

coma, 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, el cual es una prodroga, siendo absorbido a través de la córnea y luego hidrolizado eficientemente por esterases 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 innovadora 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 y hialuronato de sodio. 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 hayan sido utilizadas para optimizar formulaciones tópicas (15), incluyendo a las gotas oftálmicas (16). En el caso que nos ocupa, la formulación con ciclodextrinas permite a la solución innovadora mantener su estabilidad aun en altas temperaturas (17).

El propósito del presente trabajo fue comparar la nueva formulación de latanoprost versus el medicamento de referencia, en términos de eficacia clínica y perfil de efectos adversos, en pacientes mexicanos con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión ocular.

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 Declara-

ción 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. Previa 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 individuos cada uno. A los pacientes del grupo I

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 mmHg.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con un solo 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.

se aplicó una vez al día (8 pm \pm 1 hora) la solución oftálmica de latanoprost al 0.005% formulada con ciclodextrinas (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 referencia de Latanoprost al 0.005% (Xalatan®, Laboratorios Pfizer, 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 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.

Análisis estadístico

Los resultados del presente estudio fueron procesados por un analista independiente (*Epi-Economics-Research*, México, D.F.). Se realizó un análisis estadístico univariado y bivariado con la finalidad de evaluar las variables de eficacia y seguridad entre ambos grupos de tratamiento. En las va-

riables de tipo continuo se describieron las medidas de tendencia central, media y de dispersión y desviación estándar. Para evaluar si existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de tratamiento se empleó la prueba de Mann-Whitney U y t de Student. Se utilizó la prueba de Chi-Cuadrada para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos utilizados.

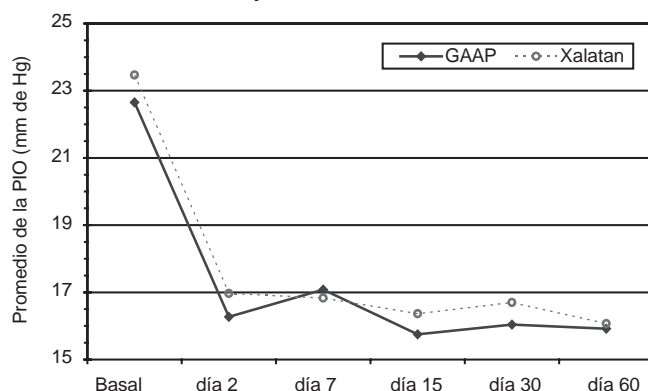
RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes (22 mujeres, 8 hombres), con una edad promedio de 58.2 ± 2.8 años (59.6 ± 1.86 para el grupo de GAAP Ofteno® y 56.71 ± 3.82 para el grupo de Xalatan®). Dos pacientes (ambos del grupo de GAAP Ofteno®) no concluyeron el estudio debido a que no acudieron a las citas de control. En cuanto a la reducción de la PIO, ambos medicamentos presentaron un comportamiento muy similar, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos de tratamiento (Gráficas 1 y 2). Con respecto a los parámetros de seguridad y tolerancia evaluados, en el grupo de pacientes tratados con Xalatan® se observó un mayor porcentaje de pacientes con hiperemia conjuntival (Gráfica 3) y lagrimeo (Gráfica 4), sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en ambos parámetros. 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.

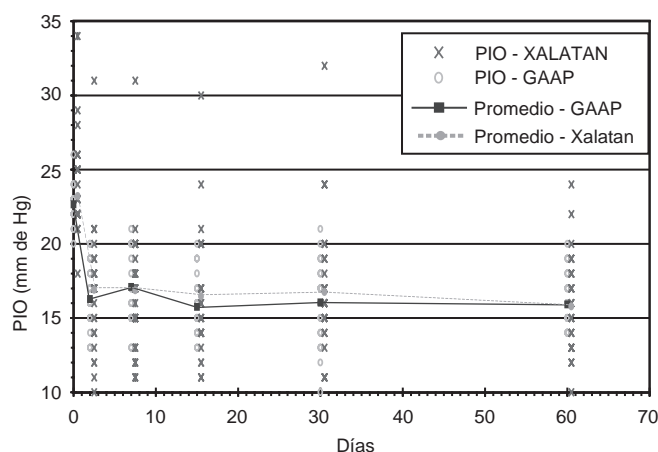
DISCUSIÓN

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 (16). La efectividad de esta nueva formulación oftálmica de latanoprost conteniendo ciclodextrinas (GAAP Ofteno®), ya ha sido demostrada en investigaciones previas (17), quedando claro que el uso de estas sustancias, lejos de afectar la efectividad de los principios activos, promueven la mayor permanencia de éstos sobre la superficie ocular, y una mayor estabilidad de la formulación desde el punto de vista químico (16). En el caso del medicamento innovador estudiado, el uso de las ciclodextrinas ofrece entonces la ventaja de no requerir refrigeración (17). En este estudio valoramos el desempeño clínico de esta nueva solución oftálmica de latanoprost formulada con ciclodextrinas, comparándola con el medicamento de referencia en un estudio clínico doble enmascarado. El objetivo principal del ensayo fue medir la eficacia de ambos medicamentos, expresa-

Gráfica 1. Evolución del promedio de la presión intraocular



Gráfica 2. Evolución de la presión intraocular. Gráfica de dispersión

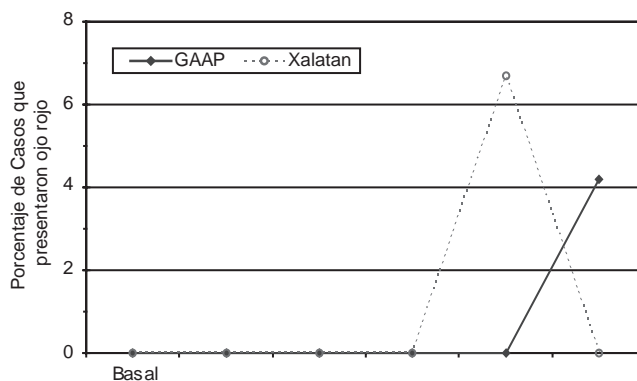


da como la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y/o hipertensión ocular. En ese sentido, ambas soluciones fueron muy efectivas al disminuir la PIO de manera muy similar. Por otro lado, el objetivo secundario del estudio fue determinar la aparición y la severidad de signos de tolerancia y seguridad, particularmente hiperemia conjuntival. Este es un efecto adverso común debido a la acción vasodilatadora del latanoprost (9) y, por lo tanto, puede ser considerado como un parámetro de seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, se debe 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 y lagrimeo observado en el presente estudio, fue mayor en el grupo tratado con Xalatan® en ambos parámetros mencionados. Es probable que el uso de las ciclodextrinas y del hialuronato de sodio en la fórmula innovadora provea al paciente de un efecto protector en la superficie ocular.

CONCLUSIONES

La solución innovadora de Latanoprost al 0.005% (GAAP Ofteno®) muestra un perfil de eficacia hipotensora compa-

Gráfica 3. Porcentaje de ojos que presentaron ojo rojo



Gráfica 4. Porcentaje de ojos que presentaron lagrimeo

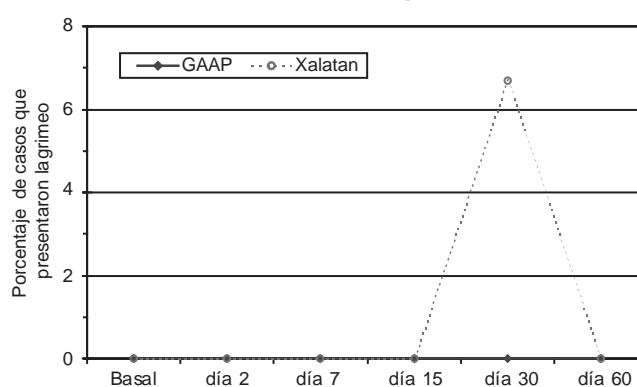


table al medicamento de referencia (Xalatan®). No obstante, GAAP Ofteno® presenta un perfil de seguridad y tolerancia mayor a Xalatan®. GAAP Ofteno® representa ser una alternativa eficaz en el manejo de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular.

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 E 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, 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. 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.