

Eficacia y seguridad de latanoprost en gotas oculares libre de preservantes, en comparación con latanoprost con BAK como preservante en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma

Jean-François Rouland¹, Carlo Enrico Traverso², Ingeborg Stalmans³, Lamia El Fekih⁴, Laurent Delval⁵, Didier Renault⁶, Christophe Baudouin, en representación del Grupo de Estudio de T2345

RESUMEN

Propósito Comparar la eficacia (reducción de la presión intraocular [IOP, intraocular pressure]) y la seguridad de latanoprost sin preservante (T2345) contra latanoprost con cloruro de benzalconio (BAK, benzalkonium chloride) como preservante (BPL; Xalatan) en pacientes con hipertensión ocular (OHT, ocular hypertension) o con glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, primary open angle glaucoma).

¹Servicio de Oftalmología (Service Ophtalmologie), CHRU de Lille, Lille, Francia

²Clínica Oftalmológica (Clínica Oculistica), Universidad de Génova (Università di Genova), Hospital Universitario San Martino Viale Benedetto XV (Azienda Ospedaliero Universitaria San Martino Viale Benedetto XV), Génova, Italia

³Departamento de Oftalmología (Ophthalmology Department), Hospitales Universitarios de Lovaina (University Hospitals Leuven), Lovaina, Bélgica

⁴Universidad de Tunis El Manar (Université de Tunis El Manar), Facultad de Medicina de Tunis (Faculté de Médecine de Tunis), 1007 Tunis, Túnez (Tunisie); Hôpital des F.S.I., Servicio de Oftalmología (Service Ophtalmologie), rue Tahar Ben Achour, La Marsa, Tunis, Tunisie

⁵Servicio de Dirección Médica (Service Direction Médicale), Laboratorios Théa (Laboratoires Théa), Clermont-Ferrand, Francia

⁶Departamento de Oftalmología III (Department of Ophthalmology III), Hospital Nacional de Oftalmología e Instituto de la Visión Quinze-Vingts (Quinze-Vingts National Ophthalmology Hospital and Vision Institute, Universidad de París 6 (University Paris 6), París, Francia

Dirigir la correspondencia a:

Professor Jean-François Rouland, Service Ophtalmologie, CHRU de Lille, Place de Verdun, Lille 59000, France; jfr3@wanadoo.fr

Recibido el 30 de Mayo del 2012; Revisado el 3 de Octubre del 2012; Aceptado el 5 de Noviembre del 2012; Publicado en Internet por primera vez el 30 de Noviembre del 2012.

Citar como: Rouland J-F, Traverso CE, Stalmans I, et al. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 196–200.

Métodos Estudio multicéntrico, prospectivo, internacional, randomizado, a ciegas para el investigador y en grupos paralelos. Después de un periodo sin medicación, pacientes con POAG o con OHT, los cuales habían sido previamente manejados con monoterapia con BPL, recibieron en forma randomizada T2345 o BPL (una gota en el/los ojo[s] afectado[s]) una vez por día, desde el día 0 hasta el día 84. Se midieron los cambios en la IOP a las 09:00 (\pm 1 hora) desde el día 0 hasta el día 84 en el ojo en peores condiciones.

Resultados La reducción promedio en la IOP fue -8.6 ± 2.6 mm Hg (-36%) con T2345 y -9.0 ± 2.4 mm Hg (-38%) con BPL, confirmando la ausencia de inferioridad de T2345 con respecto a BPL. Se observó la ausencia de inferioridad de T2345 desde el día 15. El evento adverso ocular más frecuente, la intolerancia al medicamento, fue reportado en 1 (0.5%) paciente que recibió T2345 en comparación con 4 (2.1%) pacientes que recibieron BPL. La hiperemia conjuntival moderada a severa fue menos frecuente con T2345 en comparación con BPL en el día 42 (20.2% vs. 30.6%; $p= 0.003$) y en el día 84 (21.4% vs. 29.1%; $p= 0.02$). En la instilación, el puntaje global subjetivo de los síntomas oculares fue significativamente menor con T2345 en comparación con BPL en el día 42 (0.15 vs. 0.41; $p= 0.001$) y en el día 84 (0.18 vs. 0.46; $p= 0.001$).

Conclusiones Latanoprost libre de preservantes posee la misma eficacia de BPL, con una mejor tolerancia local.

INTRODUCCION

A lo largo de los últimos 15 años, el manejo farmacológico del glaucoma y de la hipertensión ocular (OHT, ocular hypertension) ha cambiado significativamente, con la introducción de los análogos de las prostaglandinas (PGAs, prostaglandin analogues), específicamente latanoprost, bimatoprost, travoprost; y, más recientemente, tafluprost. Los PGA administrados una vez por día son una opción de terapia popular, dada su efectiva reducción de la presión intraocular (IOP, intraocular pressure) y sus perfiles de seguridad aceptados; y actualmente son recomendados por las Guías de la Sociedad Europea de Glaucoma (European Glaucoma Society Guidelines) (2008) como tratamiento de primera línea para dicha condición¹.

Los PGA han demostrado una superioridad consistente en la reducción de la IOP con respecto a los bloqueadores β -adrenérgicos, los agonistas α -adrenérgicos o las terapias tópicas con inhibidores de la anhidrasa carbónica^{2, 3}. Entre los PGA, no se han observado diferencias mayores en la eficacia entre latanoprost contra bimatoprost^{4, 5}, travoprost^{4, 5} o tafluprost⁶. Más aun, al compararse contra otros PGA, latanoprost exhibió consistentemente una mayor tolerabilidad ocular, con pocos eventos adversos, sugiriendo una mejor relación de eficacia/tolerabilidad⁴⁻⁷. Los efectos indeseables locales relacionados con latanoprost fueron principalmente los siguientes: hiperemia conjuntival, crecimiento aumentado de las pestañas y oscurecimiento del color del iris⁸.

Latanoprost se comercializa como una solución al 0.05% que contiene 0.02% del preservante cloruro de benzalconio (BAK, benzalkonium chloride), lo cual representa una concentración de BAK que es el doble que la que aparece en la mayoría de las otras gotas para el glaucoma. BAK puede contribuir significativamente con la toxicidad y con la inflamación ocular asociadas con el uso crónico de los PGA⁹; y puede tener un papel importante en los principales efectos adversos observados, tales como la hiperemia conjuntival, el menor recambio de lágrimas, el menor tiempo de ruptura de la película lagrimal y la infiltración de la córnea por células inflamatorias¹⁰. Más aun, la exposición prolongada a BAK causa efectos tóxicos directos e indirectos en la superficie ocular, con una menor viabilidad celular y una función de barrera epitelial comprometida¹¹.

Se ha desarrollado una formulación de latanoprost en gotas oculares, el PGA más ampliamente utilizado, libre de preservantes, denominada T2345, para evitar los efectos indeseables del BAK. Se evaluó la eficacia de T2345 en reducir la IOP en un estudio en fase III para determinar la ausencia de inferioridad.

METODOS

Diseño y pacientes en el estudio

El presente trabajo fue un estudio clínico multicéntrico, internacional, randomizado, a ciegas para el investigador y en grupos paralelos, el cual fue conducido en cinco países europeos (Francia, Bélgica, Italia, España y Portugal) y en Túnez, en donde se comparó a la formulación de latanoprost libre de preservantes T2345 (Laboratorios Théa) contra latanoprost con cloruro de benzalconio (BAK, benzalkonium chloride) como preservante (BPL; Xalatan, Pfizer) durante un periodo de tratamiento de 3 meses. Dado que T2345 se suministra en unidades de dosis únicas y BPL en frascos, se hizo que el investigador que medía la presión intraocular (IOP, intraocular pressure) durante los exámenes oftalmológicos estuviera a ciegas en cuanto a la medicación en estudio asignada. El estudio fue aprobado por los comités de ética de los países y centros participantes; y fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2004), las Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones locales. Todos los pacientes participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito. El estudio fue inscrito en la página web clinicaltrials.gov con el identificador NCT01156012.

El estudio enroló a pacientes adultos varones o mujeres (≥ 18 años de edad) con glaucoma primario crónico de ángulo abierto (POAG, primary open angle glaucoma) o con hipertensión ocular (OHT, ocular hypertension) que ya estaban siendo manejados con BPL como monoterapia durante por lo menos 9 meses, definiéndose ello como una IOP estable (≤ 18 mm Hg) y un campo visual estable (sobre la base de dos mediciones del campo visual disponibles dentro de los últimos 18 meses, incluyendo a una de ellas en los últimos 6 meses); y un grosor de la córnea ≥ 500 y ≤ 580 μm . Los criterios de exclusión primarios incluyeron a todos los casos secundarios de hipertensión ocular, glaucoma severo (definido por excavación avanzada del disco óptico y/o una

severa pérdida visual; notablemente, un defecto absoluto en el punto central a 10°), agudeza visual corregida $\leq 1/10$, filtración o cirugía con láser para glaucoma (dentro de los últimos 12 meses), otra cirugía intraocular (excepto cirugía de filtración dentro de los últimos 6 meses); y la presencia de alguna anomalía que evite una evaluación adecuada de la IOP.

Después de una visita de tamizaje (screening) (día 42), los pacientes seleccionados discontinuaron su tratamiento habitual durante 6 semanas antes de la randomización (día 0). Durante este periodo introductorio, los pacientes fueron tratados con brinzolamida en gotas oculares (10 mg/mL), a razón de una gota dos veces por día durante 5 semanas. Se detuvo el tratamiento con brinzolamida 5 días antes de la randomización. Los pacientes fueron asignados en forma randomizada si la IOP era ≥ 22 mm Hg en el/los ojo(s) elegibles. Los pacientes fueron asignados en una proporción 1:1 para recibir monoterapia con T2345 o BPL. Se instruyó a los pacientes para que instilen una gota en cada ojo una vez por día en horas de la noche (09:00 P.M. \pm 1 hora); y fueron programados para visitas de seguimiento en los Días 15, 42 y 84.

Parámetros en la Evaluación

La variable primaria en la eficacia fue la variación en la IOP entre el Día 0 y el Día 84 en el ojo en peores condiciones, el cual se definió como el ojo elegible con la IOP máxima en la randomización. Se midió la IOP promedio (promedio de 2 o 3 mediciones consecutivas de la IOP) a la misma hora (09:00 AM \pm 1 hora) en cada visita, utilizando un tonómetro de aplanación Goldmann calibrado.

Las mediciones de los resultados referentes a la seguridad incluyeron al reporte de los eventos adversos, los signos oculares en la biomicroscopía en la lámpara de hendidura y los síntomas oculares con y sin la instilación (ver las leyendas de la Tabla 4). Se calificó a la hiperemia de la conjuntiva utilizando una escala fotográfica estandarizada derivada de la calificación de McMonnies (1–6). Otros hallazgos biomicroscópicos fueron calificados en una escala de cuatro rubros que incluyó los siguientes términos: ninguno (0); leve (1); moderado (2) y severo (3). Se registraron todos los eventos adversos observados por el investigador o aquellos reportados por los pacientes, conjuntamente con su severidad y su relación potencial con el tratamiento en estudio.

Análisis Estadísticos

Se obtuvieron los resultados de los ojos en peores condiciones. El análisis de la eficacia se realizó primariamente en un grupo con intención de tratarse modificada (mITT, modified intent to treat) (todos los pacientes asignados en forma randomizada con por lo menos un ojo elegible, que recibieron por lo menos una dosis de tratamiento en estudio; y para quienes estaba disponible algún resultado de la IOP en el seguimiento). Para fines de confirmación, también se llevó a cabo el análisis de la eficacia en los grupos de intención de tratarse (ITT, intent to treat) y por protocolo (PP). Se evaluó la tolerancia en el grupo correspondiente a la seguridad (todos los pacientes que usaron la

medicación en estudio y que tuvieron disponible cualquier información referente a la seguridad).

El análisis estadístico consistió en estadística descriptiva para las variables cuantitativas y distribuciones de frecuencias para las variables categóricas. Se analizó la variable primaria para la eficacia utilizando un modelo de efectos mixtos para las mediciones repetidas, haciendo ajustes para la IOP inicial, el tratamiento, la visita, el país, la interacción entre el tratamiento y la visita y la interacción entre la IOP inicial y las visitas. Se estimó la diferencia con los tratamientos para las visitas con un intervalo de confianza (IC) bilateral al 95% y un margen de 1.5 mm Hg para la ausencia de inferioridad. Se analizaron otras variables cuantitativas empleando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) y para las variables ordinales y binarias utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Todas las pruebas estadísticas realizadas fueron bilaterales, con un nivel de significancia en 5%.

RESULTADOS

Características iniciales de los pacientes y disposición de los mismos

Un total de 463 pacientes fueron seleccionados; 404 fueron asignados en forma randomizada y 402 recibieron el tratamiento en estudio: 213 en el grupo T2345 y 189 en el grupo BPL (Grupo para la Seguridad; Figura 1). El grupo con intención de tratarse modificada (mITT, modified intent to treat) consistió en 353 pacientes (189 en el grupo que recibió T2345 y 164 en el grupo tratado con BPL); 392 pacientes completaron el estudio (206 con T2345, 96.3%; 153 con BPL, 97.9%). Las características iniciales de los pacientes se presentan en la Tabla 1; no se observó ninguna diferencia relevante entre los grupos de tratamiento.

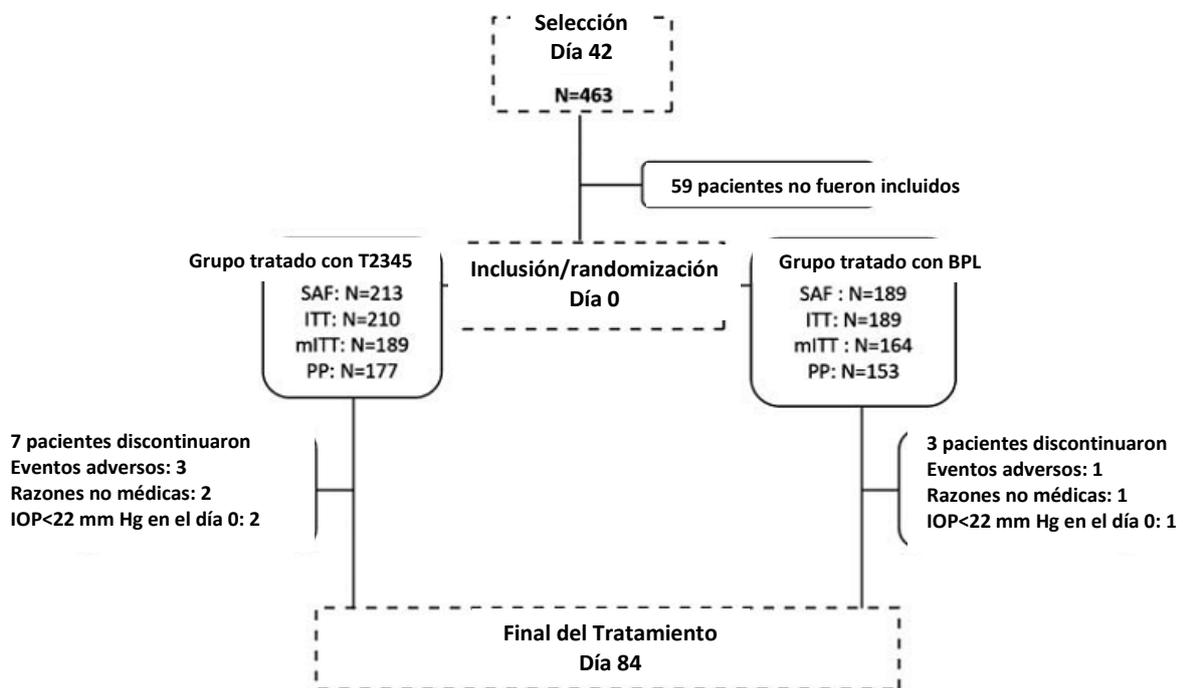
Eficacia en la reducción de la presión intraocular

En el grupo con intención de tratarse modificada (mITT, modified intent to treat), la presión intraocular (IOP, intraocular pressure) promedio disminuyó de 24.1 ± 1.8 en el día 0 a 15.4 ± 2.3 mm Hg en el día 84 en el grupo tratado con T2345; y de 24.0 ± 1.7 en el día 0 a 15.0 ± 2.0 mm Hg en el día 84 en el grupo que recibió BPL (Figura 2). La mayor parte de la reducción en la IOP se observó en el día 15 en ambos grupos, con pequeñas reducciones adicionales en el día 42. La IOP promedio disminuyó desde el inicio hasta el día 84 en un 36% en el grupo tratado con T2345 y en un 38% en el grupo que recibió BPL (Tabla 2). El intervalo de confianza (IC) al 95% de la diferencia promedio estimada entre los tratamientos (T2345 *menos* BPL) en la variación de la IOP desde el inicio hasta el día 84 fue (-0.006 a 0.840), respetando el límite superior del margen de ausencia de inferioridad (1.5 mm Hg).

La reducción promedio en la IOP desde el inicio fue -8.3 ± 2.7 mm Hg (-34%) en el grupo tratado con T2345 y -8.8 ± 2.7 mm Hg (-37%) en el grupo que recibió BPL en el día 15; y -8.8 ± 2.6 mm Hg (-37%) en el grupo tratado con T2345 y -9.0 ± 2.5 mm Hg (-38%) en el grupo que recibió BPL en el día

42. Las diferencias promedio estimadas con el tratamiento (T2345 *menos* BPL) en la variación desde el inicio hasta el día 15 en la IOP fueron 0.572 (IC al 95%: -0.083 a 1.061) y hasta el día 42 fue 0.274 (IC al 95%: -0.157 a 0.705 mm Hg), confirmando la hipótesis de ausencia de inferioridad en las visitas de los días 15 y 42. También se demostró la ausencia de inferioridad en los grupos de intención de tratarse y por protocolo en todos los límites de la evaluación. El investigador calificó la eficacia global del estudio como “muy satisfactoria” o “satisfactoria” para al menos un 96% de los pacientes en los dos grupos de tratamiento en cada visita.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.



ITT: intención de tratarse (intent to treat); mITT: intención de tratarse modificada (modified intent to treat); PP: por protocolo

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio – grupos en el estudio

	T2345 (N= 213)	BPL (N= 189)
Edad, años		
Promedio (SD)	63.9 (11.4)	65.7 (11.7)
Rango	24–90	24–93
Sexo		
Mujeres	114 (53.5%)	86 (45.5%)
Varones	99 (46.5%)	103 (54.5%)
Grosor de la córnea (D-42), μm		
Promedio (SD)	542 (22)	543 (22)
IOP en la selección, mm Hg		
Promedio (SD)	15.5 (1.8)	15.5 (2.0)
IOP en la inclusión, mm Hg		
Promedio (SD)	23.8 (2.3)	23.8 (1.9)

BPL: latanoprost con cloruro de benzalconio como preservante (benzalkonium chloride-preserved latanoprost); IOP: presión intraocular (intraocular pressure); SD: desviación estándar (standard deviation)

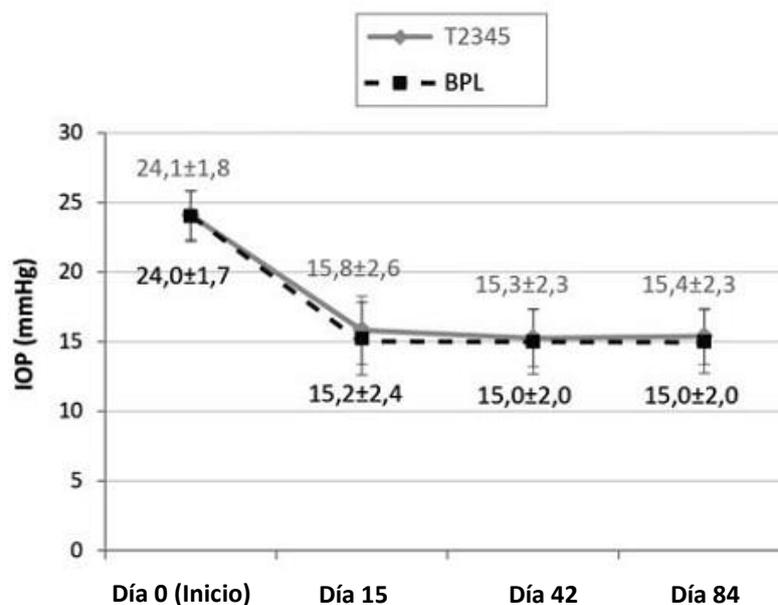
Figura 2. Presión intraocular (IOP, intraocular pressure) promedio en cada momento de evaluación. Las barras de error representan el error estándar (SE, standard error) de la media.

Tabla 2. Variación en la presión intraocular (IOP, intraocular pressure) desde el día 0 hasta el día 84 – grupo con intención de tratarse modificada (mITT, modified intent to treat).

	T2345	BPL
Variación promedio (día 84 – día 0)		
N	185	185
Promedio (SD)	–8.6 (2.6)	–9.0 (2.4)
(IC al 95%)	(–9.0 a –8.3)	(–9.4 a –8.7)
Diferencia entre los grupos (T2345 menos BPL)		
Promedio (SD)	0.417 ± 0.215	
(IC al 95%)	(–0.006 a 0.840) Se aceptó la ausencia de inferioridad	

BPL: latanoprost con cloruro de benzalconio como preservante (benzalkonium chloride-preserved latanoprost); IOP: presión intraocular (intraocular pressure); SD: desviación estándar (standard deviation); IC: intervalo de confianza.

Seguridad y tolerabilidad

Eventos adversos

Se reportaron eventos adversos oculares en 18 (8.5%) pacientes en el grupo tratado con T2345 contra 22 (11.6%) pacientes en el grupo que recibió BPL, sin que haya ocurrido ningún evento adverso serio. El evento adverso ocular más frecuente, sin importar el grupo de tratamiento, fue la intolerancia al medicamento, la cual fue reportada en 1 paciente (0.5%) que recibió T2345 y en 4 pacientes tratados con BPL. Todos los eventos adversos oculares fueron de intensidad leve o moderada, excepto un evento adverso severo de malestar ocular reportado en el grupo que recibió T2345. Fueron reportados eventos adversos oculares relacionados con el tratamiento en 8 (3.8%) pacientes en el grupo tratado con T2345 en comparación con 10 (5.3%) pacientes que recibieron BPL.

Se reportaron eventos adversos sistémicos en 28 (13.1%) pacientes en el grupo tratado con T2345 y en 30 (16.9%) pacientes en el grupo que recibió BPL. Ninguno de los eventos adversos sistémicos estuvo relacionado con el medicamento en estudio en el grupo T2345, en tanto que 6 eventos adversos de intensidad leve, los cuales fueron reportados en 4 (2.1%) pacientes, fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento con BPL (2 pacientes tuvieron cefalea y 1 paciente tuvo mareos, otro migraña, otro palpitaciones y otro debilidad muscular).

Signos oculares objetivos

La hiperemia conjuntival fue menos frecuente y severa en el grupo tratado con T2345 en comparación con el grupo que recibió BPL, con una menor incidencia, estadísticamente significativa, que fue aparente en el día 42 (20.2% vs. 30.6%, $p= 0.003$) y en el día 84 (21.4% vs. 29.1%, $p= 0.019$; Tabla 3). Es importante señalar que el porcentaje de hiperemia moderada a severa disminuyó a lo largo del tiempo en el grupo tratado con T2345 (7.5%, 7.1%, 5.3% y 4.9% en los días 0, 15, 42 y 84, respectivamente); y aumentó a lo largo del tiempo en el grupo que recibió BPL (2.6%, 5.9%, 8.6% y 7.6% en los días 0, 15, 42 y 84, respectivamente). No se observó ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a otros signos objetivos (tinción punctata de la córnea, brillo en la cámara anterior, conjuntivitis folículo-papilar, anomalías palpebrales).

Tabla 3. Puntaje para la hiperemia conjuntival (el peor ojo) en cada visita – grupo para la seguridad.

Visita	T2345 (N= 213)			BPL (N= 189)			Diferencia entre los grupos [†]
	Puntaje para la hiperemia*			Puntaje para la hiperemia*			
	2	3–4	5–6	2	3–4	5–6	
Día 0	36 (17.0)	15 (7.0)	1 (0.5)	38 (20.1)	5 (2.6)	--	ND
Día 15	42 (20.1)	15 (7.1)	--	50 (26.9)	11 (5.9)	--	P= 0.181
Día 42	31 (14.9)	11 (5.3)	--	41 (22.0)	16 (8.6)	--	P= 0.003
Día 84	34 (16.5)	10 (4.9)	--	40 (21.5)	14 (7.6)	--	P= 0.019

Los resultados corresponden al número de pacientes (%). Los valores que aparecen en negrita: $p<0.05$. ND= no determinado.

*Se calificó la severidad de la hiperemia conjuntival utilizando una escala fotográfica derivada a partir del puntaje de McMonnies (2= leve, 3–4= moderada, 5–6= severa).

[†]Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por país.

BPL: latanoprost con cloruro de benzalconio como preservante (benzalkonium chloride-preserved latanoprost)

Síntomas oculares subjetivos

El puntaje para los síntomas oculares subjetivos con la instilación de las gotas oftálmicas fue significativamente menor en el grupo tratado con T2345 en comparación con el grupo que recibió BPL en los días 42 y 84 ($p= 0.001$; Tabla 4). La diferencia entre los tratamientos tendió a aumentar a lo largo del estudio; y se debió por lejos a una diferencia en el porcentaje de pacientes que experimentaron quemazón/sensación punzante con T2345 y BPL,

respectivamente: 5.2% contra 14.0% en el día 15 ($p= 0.004$), 6.8% contra 15.1% en el día 42 ($p= 0.006$) y 7.3% contra 19.9% en el día 84 ($p<0.001$).

También se observó una tendencia hacia menos síntomas oculares subjetivos entre las instilaciones en el grupo tratado con T2345 en comparación con el grupo que recibió BPL en el día 42 (puntaje total: 0.47 ± 1.19 vs. 0.65 ± 1.54 , $p= 0.057$ y en el día 84 (puntaje total: 0.47 ± 1.37 vs. 0.69 ± 1.73 , $p= 0.053$).

Evaluación global de la tolerancia

De acuerdo con el investigador, la tolerancia fue muy satisfactoria o satisfactoria para más del 97% de los pacientes en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, la frecuencia de “muy satisfactoria” fue mayor en el grupo tratado con T2345 en comparación con el grupo que recibió BPL en los días 15 (65.1% vs. 59.7%), 42 (74.0% vs. 65.1%) y 84 (71.4% vs. 62.9%); y la evaluación global de la tolerancia estuvo a favor de T2345 en los días 42 ($p= 0.013$) y 84 ($p= 0.047$).

Tabla 4. Puntaje total de los síntomas oculares[†] en la instilación – grupos para la seguridad.

Visita		T2345	BPL	Valor de p*
Día 15	Promedio (SD)	0.25 ± 0.81	0.40 ± 0.89	0.085
	IC al 95%	(0.14 a 0.36)	(0.27 a 0.53)	
Día 42	Promedio (SD)	0.15 ± 0.51	0.41 ± 1.03	0.001
	IC al 95%	(0.08 a 0.22)	(0.26 a 0.56)	
Día 84	Promedio (SD)	0.18 ± 0.66	0.46 ± 1.05	0.001
	IC al 95%	(0.09 a 0.27)	(0.31 a 0.61)	

*Análisis de varianza (ANOVA, analysis of variance) ajustado para cada país. Valor que aparece en negrita: $p<0.05$.

Los síntomas (prurito, quemazón, sensación punzante, visión borrosa, sensación de ojo pegajoso, sensación de sequedad en los ojos, sensación de cuerpo extraño) fueron calificados por los pacientes de acuerdo con la siguiente escala: (0)= ausente, (1)= presente pero no molesta, (2)= molesta, (3)= muy molesto. Se calculó el puntaje total como la suma de los puntajes de los síntomas dividida entre el número de síntomas (en consecuencia, fluctuó entre 0 y 3).

BPL: latanoprost con cloruro de benzalconio como preservante (benzalkonium chloride-preserved latanoprost); SD: desviación estándar (standard deviation); IC: intervalo de confianza).

DISCUSION

El presente estudio demostró la ausencia de inferioridad de latanoprost en gotas oculares y en dosis únicas sin preservantes (T2345) con respecto a latanoprost con cloruro de benzalconio como preservante (BPL, benzalkonium chloride-preserved latanoprost) en dosis múltiples en la reducción de la presión intraocular (IOP, intraocular pressure). Ello se demostró desde el primer momento de evaluación (esto es, a 15 días después de iniciado el tratamiento); y se mantuvo la reducción de la IOP por el tiempo de duración del estudio. La reducción porcentual de la IOP con respecto al inicio en el día 84 fue -36% con T2345 y -38% con BPL, lo cual corresponde al límite superior del rango para la reducción óptima de la IOP que se espera con latanoprost al 0.005% (entre -22% y -39%)^{4, 12, 13}. Más aun, de acuerdo con los investigadores, la eficacia de ambas medicaciones en estudio fue considerada como “muy satisfactoria” o “satisfactoria” por más del 96% de los pacientes en todas las visitas.

Algunos autores han reportado una mayor penetración en los ojos de los medicamentos preservados con cloruro de benzalconio (BAK, benzalkonium chloride), probablemente debido a su efecto deletéreo en la superficie ocular; y, en consecuencia, propusieron la hipótesis que señala que los preservantes juegan un papel importante en la penetración de los medicamentos al aflojar las uniones estrechas (tight junctions) entre las células epiteliales de la córnea¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, este hallazgo es sujeto de controversia, puesto que algunos estudios que compararon análogos de las prostaglandinas (PGAs, prostaglandin analogues) con y sin BAK demostraron una eficacia similar^{17, 18}. En un estudio reciente, Pellinen y Lokkila (2009) demostraron una penetración corneal comparable de tafluprost con preservante y sin preservante en el humor acuoso de conejos¹⁹. Tafluprost es en la actualidad el único PGA libre de preservantes presente en el mercado con una eficacia que ha demostrado no ser inferior a la de timolol²⁰. Nuestros hallazgos no indican que la eficacia reductora de la IOP de latanoprost sea dependiente de la presencia de BAK. La concentración relativamente alta de BAK (0.02%) en latanoprost con preservante ha sido justificada por la suposición del público que señala que BAK es necesario para la solubilización de latanoprost; y que BAK actúa como un agente protector y estabilizador para los PGA. Se ha desarrollado la formulación de las gotas oculares de T2345 sobre la base de agentes poliméricos específicos que (1) permiten la estabilización de latanoprost en la ausencia de BAK y a temperatura ambiente; y (2) facilitan la penetración ocular de los PGA.

Los resultados de la seguridad sugieren una mejor tolerancia local de T2345 en comparación con BPL, con menos hiperemia conjuntival y menos síntomas subjetivos en la instilación (especialmente una sensación de quemazón/punzante y prurito). Estas observaciones pueden ser explicadas por la ausencia del preservante BAK en la formulación de T2345.

Entre los diversos estudios que demostraron un mejor perfil de seguridad en los sujetos que recibieron las formulaciones sin preservantes en comparación con las formulaciones con preservantes, Pisella et al^{21, 22} demostraron que el retiro del preservante de las soluciones oftálmicas de timolol dio como resultado una mejor función de barrera en el epitelio corneal, evitando la inflamación de la superficie ocular y reduciendo las quejas. Se

encontró que tal mejoría fue proporcional a la duración de la terapia precedente que contenía preservantes²³. En la práctica clínica, las quejas por parte de los pacientes y el daño objetivo en la superficie ocular fueron más frecuentes en los pacientes tratados con las gotas oculares con preservantes²⁴. El cambio de medicamentos tópicos contra el glaucoma con preservantes a libres de preservantes estuvo asociado con un aumento significativo en el tiempo de ruptura de las lágrimas y con una disminución de la tinción corneal y en el índice de enfermedad en la superficie ocular^{25, 26}. En un estudio prospectivo a largo plazo de 12 meses de duración, se observaron menos complicaciones en la superficie ocular con travoprost libre de BAK en comparación con latanoprost libre de preservantes, con una menor prevalencia de keratitis punctata superficial y menos hiperemia. No se observaron cambios clínicamente relevantes en la presión intraocular²⁷. Recientemente, Baudouin et al revisaron la gran cantidad de evidencia proveniente de estudios experimentales y clínicos, demostrando que el uso a largo plazo de preservantes; en particular de BAK, en los medicamentos tópicos, puede inducir cambios en la superficie ocular que causen malestar a ese nivel, inestabilidad de la película lagrimal, inflamación conjuntival, fibrosis subconjuntival, apoptosis epitelial, deterioro de la superficie de la córnea; y el riesgo potencial de fracaso en una cirugía posterior de glaucoma¹⁰. Sobre la base de esta información, las soluciones libres de BAK deberán utilizarse siempre que sea posible, especialmente en los pacientes con exposición a tratamientos prolongados, así como en los pacientes que sufren de enfermedades preexistentes o concomitantes de la superficie ocular. No deberán pasarse por alto los efectos colaterales de las medicaciones anti-glaucoma con preservantes, puesto que estas pueden impactar profundamente en la calidad de vida de los pacientes, así como en su cumplimiento y en su evolución quirúrgica posterior.

T2345 es la primera formulación de latanoprost libre de preservantes que demuestra ausencia de inferioridad en comparación con BPL en reducir la IOP. T2345 también tuvo un perfil de seguridad más favorable, más notablemente en cuanto a los síntomas subjetivos ante la instilación y la hiperemia conjuntival.

Reconocimientos Los autores desean agradecer a los investigadores del Grupo de Estudio de T2345 por permitir a sus pacientes ser incluidos en la investigación.

Colaboradores Francia: Dra. Arnoux Yvon, Dr. Baron Philippe, Dra. Boudouard Marie-Noëlle, Pr. Bremond-Gignac Dominique, Pr. Chiambaretta Frédéric, Dra. Chretien-Malinconi Anne, Dr. Clausel Laurent, Pr. Cochereau Isabelle, Pr. Colin Joseph, Dr. Corlay Jean Pierre, Pr. Bron Alain, Dr. Dusseuil Olivier, Dr. Francoz Nicole, Dr. Hanoun François, Dr. Jaulerry Stéphane, Dr. Katan Alain, Pr. Kodjikian Laurent, Dr. Lamoureux Andrée, Pr. Labetoulle Marc, Dra. Blumen-Ohana Esther, Dr. Pincemin Daniel, Pr. Pisella Pierre-Jean, Dra. Puyal Gaby, Pr. Robert Pierre-Yves, Dr. Rozot Pascal, Dra. Sabadel Anne, Dra. Veschambre-Cavaroc Marie-Claude, Dr. Vounatsos Jean-Paul, Dr. Williamson Wilfrid, Dra. Peyre Catherine, Pr. Gain Philippe, Dr. Ligeon-Ligeonnet Patrick, Dr. Le Bot François-Bruno, Dra. Gaultier Isabelle, Dr. Alliot Emmanuel, Dr. Gabisson Pierre, Pr. Renard Jean-Paul, Dr. Auzerie Olivier, Dr. Ballonzoli Laurent, Dr. Cousin Philippe, Dr. Payan Jacques, Dr. Roncin Stéphane, Dr. Vincent Alain, Dr. Maalouf Toufic, Dr. Briat Benoît, Dr. Conan Stefan, Dr. Gracies Henri, Dra. Delemazure Barbara, Dr. Mounier Gilles, Dra. Collet Anne. Belgica: Pr. De Groot Veva, Dra.

Stevens Anna-Maria, Pr. Zeyen Thierry, Pr. Detry Morel Michèle, Dr. Ehongo Adèle, Dra. Collignon Nathalie. Italia: Pr. Grignolo Federico, Pr. Marchini Giorgio, Pr. Vetrugno Michèle, Pr. Mastropasqua Leonardo. España: Dr. Corsino Fernández Vila Pedro, Dra. Duch Tuesda Susana, Dr. Lillo Sopena Juan, Dra. Ayala Fuentes Miriam Eleonora, Dr. Teus Guezala. Portugal: Pr. Castanheira Dinis António, Dra. Ribeiro Luisa, Pr. Silva José Pedro, Pr. Falcao Reis Fernando, Pr. Teixeira Monteiro Grillo Manuel Eduardo, Pr. Segurado Joao. Túnez: Pr. Ouertani Amel, Dr. Messaoud Riadh, Pr. El Matri Leila, Khairallah Moncef, Pr. Ben-Hadjhamida Fafani, Pr. Ayed Saïda, Pr. Jeddi Amel, Pr. Kraiem Abdelhafid, Dr. Kamoun Mohamed, Pr. Rekik Raouf, Dr. Noura Fathi, Dr. Chachia Nejib, Pr. Gabsi Salem, Pr. Feki Jamel.

Autores Contribuyentes LD y DR participaron en el diseño y en la conducción del estudio. J-FR, CET, IS, LEF y CB fueron en su totalidad investigadores del estudio, participaron en la conducción del mismo, así como en la revisión y aprobación del manuscrito.

Financiación El presente estudio fue patrocinado por los Laboratorios Théa.

Conflictos de intereses LD y DR son empleados de Laboratorios Théa. J-FR; CET; IS; LEF y CB fueron en su totalidad investigadores del estudio y recibieron una compensación económica.

Procedencia y revisión por pares El estudio no fue comisionado; tuvo una revisión por pares externos.

Nota de corrección El presente artículo ha sido corregido desde su publicación en su primera versión en Internet. Se ha cambiado la sección de Reconocimientos, poniéndola en la sección de Colaboradores.

REFERENCIAS

1. Bean GW, Camras CB. Commercially available prostaglandin analogs for the reduction of intraocular pressure: similarities and differences. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: S69–84.
2. Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, et al. The efficacy and harm of prostaglandin analogues for IOP reduction in glaucoma patients compared to dorzolamide and brimonidine: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 7–12.
3. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005; 112: 1177–85.
4. 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.
5. Birt CM, Buys YM, Ahmed II, et al. Prostaglandin efficacy and safety study undertaken by race (the PRESSURE study). *J Glaucoma* 2010; 19: 460–7.
6. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A; Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 12–19.
7. Honrubia F, García-Sánchez J, Polo V, et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 316–21.

8. Marquis RE, Whitson JT. Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 2005; 22: 1–21.
9. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2444–50.
10. Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 312–34.
11. Baudouin C, Riancho L, Warnet JM, et al. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4123–8.
12. Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996; 103: 126–37.
13. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2566–73.
14. Burstein NL. Preservative alteration of corneal permeability in humans and rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25: 1453–7.
15. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm* 2008; 348: 175–8.
16. Okabe K, Kimura H, Okabe J, et al. Effect of benzalkonium chloride on transscleral drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 703–8.
17. Gross RL, Peace JH, Smith SE, et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution. *J Glaucoma* 2008; 17: 217–22.
18. Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, et al. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *J Glaucoma* 2007; 16: 98–103.
19. Pellinen P, Lokkila J. Corneal penetration into rabbit aqueous humor is comparable between preserved and preservative-free tafluprost. *Ophthalmic Res* 2009; 41: 118–22.
20. Chabi A, Varma R, Tsai JC, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of preservative-free tafluprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1187–96.
21. Pisella PJ, Lala E, Parier V, et al. Retentissement conjonctival des conservateurs: étude comparative de collyres bêta-bloquants conservés et non conservés chez des patients glaucomateux. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26: 675–9.
22. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1360–8.
23. Campagna P, Macri A, Rolando M, et al. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75–53.
24. Levrat F, Pisella PJ, Baudouin C. Tolérance clinique des collyres antiglaucomateux conservés et non conservés. Résultats d'une enquête inédite en Europe. *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 186–91.
25. Horsley MB, Kahook MY. Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 291–5.
26. Katz G, Springs CL, Craven ER, et al. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1253–61.
27. Aihara M, Otani SI, Kozaki J, et al. Long-term effect of BAK-free travoprost on ocular surface and intraocular pressure in glaucoma patients after transition from latanoprost. *J Glaucoma* 2012; 21: 60–4