

Nuevo esteroide tópico en el tratamiento del edema macular

New topical steroid for the treatment of macular edema

Dra. Ceija Molina Cisneros,¹ Dr. Ernesto Alemañy Rubio,¹¹ Dra. Idalia Triana Casado,¹ Dra. Liudmira González Rodríguez¹¹

¹ Centro Oftalmológico del Hospital Clínico-Quirúrgico Docente "Dr. Salvador Allende". La Habana, Cuba.

¹¹ Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer"

RESUMEN

El pilar principal de tratamiento de las inflamaciones oculares tanto postquirúrgicas como endógenas, se basa en el uso de esteroides. Aunque estos medicamentos son efectivos, su empleo no está exento de riesgos como la hipertensión ocular y la aceleración de la formación de la catarata, principalmente en el caso de los esteroides más fuertes como la prednisolona y la betametasona. Esta revisión estuvo encaminada a la profundización del conocimiento sobre la bioquímica y el desarrollo del difluprednate, nueva droga esteroidea sintética de alta potencia, cuyo uso está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del edema macular después de la cirugía del segmento anterior. Se analizaron algunos aspectos de este medicamento *off-label* como la farmacocinética, el metabolismo, la distribución ocular del medicamento y utilidad en las fases I, II y III de ensayos clínicos sobre su utilización en pacientes con inflamaciones posoperatorias, tanto del segmento anterior como posterior y con uveítis anterior.

Palabras clave: Esteroide tópico, edema macular, inflamaciones oculares.

ABSTRACT

The main pillar of the treatment of both the postsurgical and endogenous eye inflammations is based on the use of steroids. Although these drugs are effective, their use has risks such as ocular hypertension and accelerated formation of

cataracts, fundamentally in the case of stronger steroids such as prednisolone and betamethasone. This review was aimed at expanding the knowledge on biochemistry and the development of difluprednate, a new highly potent synthetic steroidal drug that has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) to treat macular edema after the anterior segment surgery. Some aspects of this off-label drug were analyzed such as pharmacokinetics, metabolism, ocular distribution of drug and usefulness in phases I, II and III of clinical assays on the use of these drugs in patients with postoperative inflammations both in the anterior and the posterior segments and with anterior uveitis.

Keywords: topical steroid, macular edema, eye inflammations

INTRODUCCIÓN

Las técnicas quirúrgicas en el campo de la Oftalmología se han desarrollado vertiginosamente en el transcurso de los últimos años, desde las incisiones en córnea clara para las cirugías en el segmento anterior hasta las de mínimo acceso de la vitrectomía *pars plana* para afecciones vítreo-retinianas.

Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, la manipulación de las estructuras del segmento anterior durante la cirugía provoca la liberación de ácido araquirónico procedente de las membranas celulares, con la subsiguiente producción de leucotrienos y prostaglandinas, mediadores inflamatorios que provocan fuga de proteínas y reacción celular. Aunque con frecuencia esta situación es autolimitada, la inflamación no tratada puede traer complicaciones como dolor, *discomfort*, fotofobia, edema corneal, sinequias, glaucoma y edema macular quístico.^{1,2}

En el periodo posoperatorio inmediato, los esteroides tópicos son empleados para suprimir la producción de los mediadores inflamatorios, evitando o minimizando así las reacciones adversas sistémicas. Los corticoesteroides inhiben la liberación de ácido araquidónico por los fosfolípidos de las membranas celulares, previniendo la formación leucotrienos y prostaglandinas al interrumpir la cascada inflamatoria.³ Estos agentes se mantienen hasta que la reacción en la cámara anterior se resuelve y la barrera hematoacuosa queda restablecida.⁴

Hoy, muchos oftalmólogos gozan de novedosas técnicas quirúrgicas con tecnología de punta, lo que hace que las expectativas de los pacientes sean proporcionales a lo brindado por el cirujano. Actualmente, en Estados Unidos, el principal esteroide de gran potencia utilizado para minimizar los síntomas del proceso inflamatorio es el acetato de prednisolona 1 %, sin embargo, el control de la inflamación no ha sido consecuente con la disminución del *discomfort* y del dolor posoperatorio probado en ensayos clínicos a gran escala.⁵ En junio de 2008, la emulsión oftálmica de difluprednate (diuoroprednisolone butyrate acetate or DFBA, por sus siglas en inglés) 0.05 % (Durezol tm, Sirion Therapeutics, Tampa, FL) fue aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados a procedimientos quirúrgicos del segmento anterior. Se trata del primer esteroide oftálmico de alto poder aprobado por la FDA desde 1973, con alto perfil de seguridad y potencialidad para disminuir el dolor

posoperatorio y su uso, como medicamento *off-label*, se extiende a otras enfermedades del segmento anterior.

MÉTODOS

Para la actualización del conocimiento del uso de la emulsión oftálmica de DFBA 0.05 % se realizó la revisión bibliográfica de las diferentes publicaciones relacionadas con el tema. Las fuentes consultadas y los términos de búsqueda para localizar los artículos a incluir, se describen a continuación:

1. Biblioteca *Cochrane* de Revisiones Sistemáticas. Se buscó dentro del tópico esteroides oftálmicos, los sub-tópicos: historia natural, farmacocinética, farmacodinamia, efectos tóxicos, usos, concentraciones usadas, entidades y *goals of treatment*.

2. Base de datos PubMed. Se emplearon los siguientes términos del MeSH, combinados mediante la utilización de operadores booleanos: Esteroides, tópicos, edema, macular.

3. Base de datos de revistas líderes en la publicación de estudios trascendentes dentro de la Oftalmología: *Retina*, *Ophthalmology* y *Archives of Ophthalmology*.

4. Artículos de la *American Academy of Ophthalmology*. En la selección de los artículos, se utilizaron los siguientes criterios:

· Artículos que contienen evidencia específicamente relacionada con el edema macular, sus causas y el tratamiento actualizado.

· Artículos que contienen evidencia resultante de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales o series de casos. Los artículos sobre casos aislados no fueron considerados.

Los criterios utilizados para determinar el nivel de la evidencia y el grado de recomendación fueron los de la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ, por sus siglas en inglés).⁶

DESARROLLO

Farmacología y desarrollo del DFBA

El DFBA es un derivado sintético del diúorinado de prednisolona, originalmente desarrollado para aplicaciones dermatológicas. La molécula deriva su potencia de la fluorinación de las posiciones C₆ y C₉.⁷ Su actividad antiinflamatoria aumenta aún más, con el reemplazo del grupo hidroxilo por el butírico en la posición 17, mientras que su lipofisidad, y por tanto la penetración corneal, aumenta por la sustitución del grupo hidroxilo por el acetato en la posición 21.⁸

El desarrollo de este nuevo tratamiento oftálmico implica numerosos desafíos. Por ejemplo, aunque su poca solubilidad en agua puede ser vencida por el uso de

surfactantes, solventes orgánicos o vehículo con Ph fuera del rango fisiológico entre 8-11, estas modificaciones pueden causar irritación y limitar su uso en la práctica clínica.

Las suspensiones oftálmicas (como el acetato de prednisolona) tienen problemas potenciales como floculación, formación de capas y pobre disponibilidad, lo que puede llevar a errores en la dosificación durante la administración.⁹⁻¹⁴ La uniformidad de la dosis también depende de la homogeneidad de la droga y la suspensión tiene un alto rango de tamaño de las partículas, que puede afectar la biodisponibilidad. Además, se deben agitar para suspender el principio activo en la fase acuosa para evitar que se asiente en el fondo del recipiente, lo que puede alterar la dosis que se administra. Otro obstáculo radica en el hecho que la variación de partículas impiden que la suspensión oftálmica pase por técnicas de filtración y esterilización.⁸

Una elegante solución a este problema, es la creación de una emulsión lipídica liposoluble que permite que los medicamentos con pobre solubilidad en agua se disuelvan en la fase grasosa, (sin problemas de uniformidad), pasen por una filtración estéril y tengan mejor biodisponibilidad ocular⁸ que, como se señaló anteriormente, requieren de la adición de surfactantes que pueden aumentar la toxicidad ocular.¹⁵ La selección de un aceite y sus concentraciones apropiadas es crítica, ya que la estabilidad termodinámica de una emulsión cambia con las proporciones de droga, surfactante y aceite. Por otro lado, las altas concentraciones de aceites pueden llevar a visión borrosa.^{16,17}

La formulación de la emulsión de DFBA comenzó con suspensiones en una variedad de aceites (castor, semilla de algodón, ácido triglicérido de cadena de grasa media, aceite de oliva, cacahuete y semilla de soya, entre otros). El aceite de castor mostró la más alta solubilidad y fue seleccionada como fase lipídica. Después de varios experimentos, se seleccionaron las proporciones finales de aceite y surfactante con una combinación resultante idónea para evitar la visión borrosa y la toxicidad en la superficie ocular, estable termodinámicamente mediante condiciones de almacenaje adecuadas.

Farmacocinética

Una vez instilada, la emulsión de DFBA es rápidamente metabolizada en el humor acuoso a butirato de difluprednisolona (DFB, por sus siglas en inglés), que es el metabolito activo del medicamento con actividad costicoesteroidea similar.¹⁸ El tejido endógeno se esterifica y luego de metabolizarlo a DFB se convierte en un metabolito inerte, hidroxifluorprednisolona butírica (HFB, por sus siglas en inglés), que limita la exposición sistémica al compuesto activo.¹⁹

Debido a las bajas concentraciones del medicamento y la posibilidad de existencia de proteínas contaminantes en el humor acuoso, Yasueda y colaboradores²⁰ mediante semimicrocromatografía líquida de alto rendimiento para detectar en vivo la absorción de DFBA en modelos de conejos, no detectaron en ninguna de las muestras en humor acuoso ninguna concentración, mientras que el DFB sí fue fácilmente hallado, lo que indicó que el grupo acetyl del DFBA fue hidrolizado rápidamente.

En una comparación en vivo de la penetración de 0,05 % de DFBA en emulsión *versus* suspensión, Yamaguchi y colaboradores⁸ encontraron que la emulsión tuvo 7,4, veces más concentración corneal de DFB que la suspensión en los primeros 30 minutos de la instilación, mientras que, la emulsión mostró 5,7 y 3,1 veces más concentración en el humor acuoso a la primera y tres horas respectivamente comparado con la suspensión.

Distribución ocular y metabolismo

Para evaluar la absorción, distribución y metabolismo de la emulsión 0.05 % de DFBA, Tajika y otros¹⁹ instilaron una gota del medicamento en ambos ojos de conejos albinos y midieron las concentraciones de DFBA y DFB en los tejidos oculares y en sangre en varios momentos. Debido a la rápida acción bioquímica que convierte el DFBA en DFB, no se detectaron concentraciones de DFBA en casi ninguna de las muestras de tejidos, mientras que el DFB se acumuló en las estructuras del segmento anterior. En el segmento posterior y en la sangre no se detectaron niveles de DFB en ninguno de los momentos.

En otra parte del mismo estudio que examinó la excreción de DFBA, se instiló el medicamento en el ojo derecho de conejos pigmentados. Después de una única dosis, se detectó radioactividad en las estructuras oculares anteriores y posteriores, pero no en sangre. A las 24 horas, el 78,5 % de la radioactividad había sido excretado y el 99,5 % después de siete días.

Luego de 28 dosis en siete días, la distribución de las concentraciones en el segmento anterior fue 1,5 mayor cuando se comparó con la administración de una dosis única. Un pequeño acumulo en sangre, demostró el alto metabolismo del DFB a productos inertes.

Análisis preclínico en vivo

Con respecto a la seguridad ocular y sistémica de la emulsión de DFBA, Sakaki y otros²¹ compararon los efectos del medicamento en concentraciones del 0,01 % y 0,05 % en conejos y los resultados los compararon con los de la aplicación de DFBA 0,05 % y fosfato de betametasona 0,1 % en sabuesos. La betametasona es un esteroide potente (desde el punto de vista molecular seis veces más potente que la prednisona) muy utilizado en Europa, Canadá y Japón para tratar la inflamación ocular.³

Después de cuatro dosis al día durante un mes, se realizaron evaluaciones extensivas, que incluyeron exámenes oftalmológico, hematológico, de química sanguínea e histopatología orgánica. Los cambios fisiológicos en el grupo del DFBA fueron ligeramente menos severos que los observados en el grupo de la betametasona, lo que sugiere un rápido metabolismo y débil exposición sistémica del primero. En general, no se encontraron importantes toxicidades oculares o sistémicas, algo no característico en el uso de esteroides.

Inoe y otros,²² probaron los efectos de la formulación y del tamaño de la partícula en la biodisponibilidad ocular. Se instilaron 50 microlitros (μL) de emulsión de DFBA 0,05 % en los ojos izquierdos y 50 μL del medicamento en forma de suspensión en los ojos derechos. Mediante cromatografía líquida y espectrometría en masa, encontraron que las concentraciones de DFBA 0,05 % en el humor acuoso eran más altas en el momento de la instilación en la primera formulación (emulsión). Aún más, el valor con respecto a esta forma, arrojó 1,4 veces más alta la concentración máxima, que representa el 40 % de mayor biodisponibilidad. La instilación de la emulsión con partículas entre 90,3 y 129,3 nanómetros (nm) (el tamaño estándar de la partícula es de 110 nm), mostró similares concentraciones acuosas a la hora de instalado, lo que indica que la transferencia de DFBA no se afecta por el tamaño de la partícula.

En otro estudio, se creó un modelo de conejo para valorar la repuesta a la dosis de DFBA en la inflamación posoperatoria y comparar su efecto en varias concentraciones versus betametasona 0,1 % y solución salina.²³ Se cuantificó la cantidad de proteínas en la cámara anterior por paracentesis en varios momentos. La concentración de

DFBA 0,01 % mostró una inhibición estadísticamente significativa de la inflamación comparada con la solución salina, en forma dependiente de dosis ($\leq 0,01$ para DFBA 0,01 %, $pd \gg 0,001$ para DFBA 0,05 %).

Se encontró que el DFBA 0,05 % tenía un efecto inhibitorio similar a la betametasona 0,1 % ($\leq 0,001$ para cada medicamento).

Para evaluar los efectos antiinflamatorios, el DFBA 0,002 %, 0,01 % y 0,05 % fue comparado con la betametasona 0,1 % en un experimento en ratas, en suero bovino y en conejos con uveítis inducida. El DFBA suprimió la uveítis en los tres modelos, dependiente de la dosis y, al 0,05 %, mostró actividad antiinflamatoria superior comparada con la betametasona 0,1 % en todos los modelos ($\leq 0,01$).²⁴

Estudios y ensayos aleatorizados

Estudios de eficacia y seguridad

En 1999, la fase I de un estudio valoró la seguridad y tolerancia de tres concentraciones distintas de la emulsión oftálmica de DFBA en una única instilación en voluntarios sanos.²⁵ En este ensayo al azar controlado a simple ciego, se le asignó a 18 pacientes una instilación de placebo en un ojo y en el otro se administró DFBA al 0,002 %, 0,01 % y 0,05 %. Se realizaron exámenes oculares en varios momentos hasta las 24 horas después de la instilación, junto con valoraciones de otros parámetros de la superficie ocular y electroretinograma. Los síntomas subjetivos y la tolerancia fueron medidos a través de un cuestionario.

A las 24 horas, se hicieron exámenes sanguíneos y oftalmológicos a todos los participantes. Los efectos adversos fueron discretos, transitorios y no necesariamente relacionados con la instilación del medicamento, lo que demostró que una sola instilación de DFBA en cualquier concentración fue segura y bien tolerada.

La segunda parte de la fase I, evaluó la seguridad, tolerancia y farmacocinética de dos tipos de concentraciones de DFBA administrada por siete días, en voluntarios masculinos sanos.²⁶ Era un estudio placebo-control a doble ciego, el que 12 sujetos asignados en un ratio de 1:1 recibieron dos gotas de placebo en un ojo y dos de DFBA 0,01 % ó 0,05 % en el ojo contralateral. El examen oftalmológico, el cuestionario de síntomas, el examen físico y el análisis de la química sanguínea fueron conducidos de forma similar al descrito en la fase anterior.

La farmacocinética del medicamento fue determinada por mediciones séricas de sus concentraciones diferentes momentos durante la semana. Los resultados demostraron que el DFBA tópico en cualquier concentración fue bien tolerado con pocos efectos sistémicos y que no fue detectado en ninguna muestra de sangre con un límite de detección de 50 ng/mL, mientras que los efectos adversos fueron leves y transitorios. Hubo tres eventos de aumento de la presión intraocular (PIO) pero no excedieron el rango normal.

La fase IIa del estudio evaluó la eficacia y la seguridad de la emulsión de DFBA al 0,002 % y 0,05 % administrado por siete días después de la cirugía de catarata.²⁷ Debido a que existían estrictos requerimientos de elegibilidad, este ensayo al azar y a doble ciego, paralelo con un grupo control, enroló solo a seis pacientes, excluyendo la comparación directa de las dos concentraciones. La eficacia fue determinada por cuantificación de células en la cámara anterior y el *flare*, mientras que la seguridad fue valorada por el examen oftalmológico, la evaluación subjetiva y el análisis de la química sanguínea. Los resultados indicaron que ambas concentraciones de DFBA fueron efectivas y bien toleradas para el tratamiento de la inflamación posoperatoria y

los efectos adversos fueron leves o moderados en severidad y transitorios en naturaleza.

El estudio multicéntrico randomizado de la fase IIb implicó el análisis en paralelo de un grupo control, para comparar la eficacia y la seguridad del DFBA 0,05 % *versus* betametasona 0,1 %, para el tratamiento de las inflamaciones posoperatorias.²⁸ 24 pacientes con calificaciones de células en la cámara anterior e» 2 (10 a 20 células por campo) se distribuyeron al azar para recibir cualquiera de las drogas por 14 días. La eficacia y la seguridad fueron medidas de manera similar que la descrita anteriormente. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a conteo de células, *flare* y síntomas en los días 3, 7 y 14 del periodo de estudio. En ambos grupos, ambas mediciones mejoraron significativamente la media en los días 7 y 14. No hubo efectos secundarios serios y solo un paciente en el grupo del DFBA experimentó elevación moderada de la PIO resuelta con medicamentos antiglaucomatosos. Este estudio mostró que el DFBA 0,05 % era al menos tan efectivo como la betametasona al 0,1 % en la reducción de la inflamación posoperatoria con perfil de seguridad aceptable.

Estudios randomizados y comparación de los ensayos clínicos a mayor escala

Inflamación posoperatoria

En la fase III del estudio multicéntrico randomizado de doble control y a doble ciego realizado en Japón, evaluó la eficacia y la seguridad del DFBA 0,05 % y de la betametasona 0,1 % en el tratamiento de las inflamaciones posoperatorias de la cirugía de catarata y vítreo.²⁹ 182 pacientes con puntuaciones de células en la cámara anterior e» 2, se distribuyeron al azar para recibir uno de los medicamentos por 14 días. El punto primario para comparar los tratamientos se determinó en la puntuación media de las células en la cámara anterior a los 14 días. Puntos secundarios incluyeron los cambios en la puntuación de células en el tiempo, así como la puntuación de los cambios medios del *flare* y del total de los síntomas y signos. Al completar el periodo de estudio, la inflamación posoperatoria fue reducida de forma similar en ambos grupos, comprobándose la hipótesis de no inferioridad ($p \geq 0,01$). El análisis de los puntos secundarios no reveló diferencias entre el DFBA y la betametasona, tanto en el conteo de células en la cámara anterior como en la puntuación total, excepto en el día siete, cuando el grupo con DFBA mostró una mejora significativa en la puntuación del total (incluye hiperemia conjuntival, quemosis, precipitados queráticos, dolor, fotofobia, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño). Pocos pacientes en cada grupo, experimentaron elevación de la PIO que se resolvió espontáneamente o con la administración de un medicamento antiglaucomatoso tópico. Este estudio verificó que el DFBA era al menos tan efectivo como la betametasona en el tratamiento de la inflamación posoperatoria con perfil de seguridad satisfactorio.

En la fase III se realizaron dos ensayos. Se repitió la dosis a grupos paralelos a doble a ciego y con placebos en 26 sitios de los Estados Unidos, para evaluar la seguridad y la eficacia de la emulsión de DFBA. Se analizaron 438 pacientes con puntuación de células en la cámara anterior de grado 2 o más después de cirugías oculares.³⁰ Se distribuyeron los pacientes al azar en cuatro grupos de tratamiento: DFBA dos veces al día (bid n=111), DFBA 4 veces al día (qid n=107) y placebo con dosis de dos o cuatro veces al día (qid n=110). Los pacientes fueron entrenados para el uso de los medicamentos, si tenían respuesta satisfactoria a la inflamación a los 15 días, comenzaban a administrarse dosificaciones más espaciadas. Se realizaron mediciones del grado de células, puntuación del *flare* y evaluación cuantitativa del dolor, del *discomfort* y la fotofobia. Tan temprano como al tercer día, se encontró disminución significativa del grado de células de una media inicial de 2,4 a 1,0 en el grupo del

DFBA bid y de 0,8 en el grupo de DFBA qid, comparados con los grupos con placebos, en ambos de 0,4. Una correlación del 87% de reducción del conteo de células en los grupos de DFBA versus el 30% en los grupos de placebo, fue la conclusión de este estudio. La proporción de pacientes que alcanzó un conteo de células de 0 ($d \geq 1$ células por campo) aumentó con el tiempo, alcanzando 77 % en el grupo del DFBA bid y 81 % en el grupo del DFBA qid, comparado con 25 % de los grupos placebo ($pd \gg 0,0001$). La proporción de pacientes con respuesta clínica (definida por $d \geq 5$ células y no *flare*) se registró tempranamente a los tres días, con diferencia significativa a los ocho. Después de una semana de la cirugía, el 46,4 % de los pacientes con DFBA bid y el 42,1 % en el grupo de DFBA qid tuvieron éxito en la respuesta clínica comparado con el 18,9 % de los grupos con placebo ($pd \gg 0,0001$), tendencia que aumentó y, en el día 29, los por cientos fueron 79,1 % y 82,2 % respectivamente *versus* 39,4 % en los grupos con placebo ($pd \gg 0,0001$). El DFBA también redujo el dolor a los tres días de tratamiento, con 38,2 % en el grupo bid ($p = 0,0125$) y 45,3 % en el grupo qid ($pd \gg 0,0001$) *versus* 24,8 % de los pacientes en los grupos con placebo. Al tercer día los pacientes tuvieron reducción de la fotofobia con respecto a la media ($p = 0,0041$ grupo bid, $pd \gg 0,0001$ grupo qid), mientras que las puntuaciones de los pacientes tratados con placebo fueron peores.

La PIO promedio se mantuvo en el rango normal en todos los grupos de tratamiento. Solo tres pacientes en el grupo de DFBA y dos en el de placebo experimentaron un aumento de la PIO (definida por $e \geq 10$ mmHg de la media o más de 21 mmHg), que se controló con medicamentos tópicos. No fueron reportadas reacciones adversas serias en ninguno de los grupos, mientras que los eventos sistémicos fueron típicos de la población geriátrica del estudio. No se registraron indicios que el DFBA causara toxicidad alguna.

Este estudio multicéntrico y randomizado, demostró la seguridad y eficacia de la emulsión de DFBA, con solo dos gotas al día. La menor dosificación hace que el paciente cumpla mejor el tratamiento y que sea menor la exposición al esteroide.

Uveítis anterior

En la fase III del estudio de no inferioridad realizado en Japón,³¹ el DFBA 0,05 % fue comparado con la betametasona 0,1 % en pacientes con uveítis anterior endógena. 136 pacientes con puntuación de células en la cámara anterior de 2 a 3 (10 a 49 células por campo) fueron distribuidos al azar 1:1 y recibieron cualquiera de las dos drogas por 14 días. Del total, 127 completaron el estudio y se incluyeron en el análisis de eficacia.

El punto primario del estudio fue el cambio en la puntuación de células hasta el día 14. Se evaluaron también el *flare* y los síntomas y signos oculares. El DFBA produjo con mayor rapidez una mejoría sustancial. Para el día 7, muchos pacientes en el grupo del DFBA tenía una puntuación de células de 1 o menos ($p = 0,0298$). Hallazgos similares fueron encontrados en el caso de los parámetros secundarios: Puntuación de *flare* ($pd \gg 0,05$) y puntos de total de síntomas y signos ($p = 0,0355$).

La incidencia de la elevación de la PIO fue igual entre los grupos y se resolvieron espontáneamente o con medicamentos. Ninguno de los pacientes en el grupo del DFBA se retiró del estudio por agravamiento de los síntomas, contra tres del grupo de betametasona.

La eficacia y seguridad de la emulsión de DFBA 0,05 % fue nuevamente evaluada en la fase III del estudio, en 19 pacientes con uveítis anteriores endógenas refractarias y severas ($d \geq 50$ células por campo), que no habían tenido respuesta al tratamiento previo con betametasona 0,1 %, aun con una frecuencia mayor que la recomendada

en el prospecto.³² La medida de la eficacia primaria fue el cambio de puntuación de células en la cámara anterior hasta el día 14. La puntuación del *flare*, el total de síntomas y total de signos fueron cuantificados en diferentes momentos.

La dosis de DFBA 0,05 % qid demostró mejoría significativa del conteo medio de células (de inicio $4,0 \pm 0,0$ y al día 14 $(1,3 \pm 0,8 \text{ pd} \gg 0,0001)$, en 18 pacientes quienes completaron el estudio, resultados que se mantuvieron el tercero ($\text{pd} \gg 0,0001$) y séptimo días ($\text{pd} \gg 0,0001$). En 13 de los 18 pacientes (72,2 %), la puntuación de células tuvo conteo de 1 o menos para el día 14, con dos pacientes alcanzado valor 0. Se registró también mejorías significativas en la puntuación media en el *flare* y el total de síntomas y signos en los días 3, 7 y 14 ($\text{pd} \gg 0,0002$ en todas las mediciones). En todos los pacientes, el DFBA fue bien tolerado, con solo dos pacientes con aumento de la PIO controlado con beta bloqueador.

Más reciente, un estudio multicéntrico randomizado a doble ciego, comparó la eficacia y la seguridad del DFBA 0,05 % cuatro veces al día con la prednisolona 0,1 % a ocho dosis por día.³³ 90 pacientes con uveítis anterior endógena fueron distribuidos dentro de las dos líneas de tratamiento y recibieron el medicamento por 14 días, más dos semanas con reducción de las dosis a la mitad y otra de seguimiento. El resultado fue un cambio en la puntuación media de células en la cámara anterior. Al final del periodo, la reducción promedio del grado celular era 2,1 en el grupo del DFBA, comparado con 1,9 en el grupo de prednisolona, confirmando la no inferioridad del tratamiento con este medicamento. Se lograron varios puntos adicionales de eficacia pero al tratarse de un ensayo de no inferioridad, no fue equipado para revelar diferencias significativas entre ambos tratamientos. El DFBA también demostró ventaja en el alivio del dolor y mayor reducción de los síntomas y signos. Ningún paciente en el grupo del DFBA se retiró del estudio, mientras que el 12,5 % de los pacientes que usaron prednisolona lo hicieron por carencia de eficacia y presencia de efectos adversos ($p=0,01$). Tres pacientes del primer grupo y dos del segundo experimentaron aumento de la PIO. Este ensayo concluyó que el uso de DFBA tiene ventajas consistentes, con eficacia y efectividad para el tratamiento de la uveítis.

Seguridad y tolerancia

Se conoce hace mucho tiempo que los corticoesteroides, especialmente los esteroides potentes como la dexametasona, pueden elevar la PIO. Al respecto, se ha planteado que la hipertensión ocular frecuentemente ocurre en la primera semana después de repetir la dosis³⁴ y que el efecto puede ser mucho más marcado en los ojos glaucomatosos.³⁵ La elevación de la PIO por periodos largos se asocia con daño del nervio óptico, defectos del campo visual y posible reducción de la AV. Se documenta que los efectos de los esteroides incluyen además la formación de catarata subcapsular posterior y predisposición a infecciones secundarias. Los *test* clínicos han demostrado que el DFBA 0,05 % causa elevación de la PIO en una minoría de los pacientes, que disminuye y se resuelve después de terminar el tratamiento o con el uso de medicamentos antiglaucomatosos.

Comparada con la betametasona a igual dosis y frecuencia, la incidencia de la elevación de la PIO fue esencialmente igual entre ambos grupos,^{28, 29,31} indicando un nivel de seguridad aceptable.

Por otra parte, el cloruro de benzalconio (BAK) es un detergente cuaternario de amonio usado en la preservación de muchos productos oftálmicos. El BAK rompe las paredes de las células por emulsión de sus membranas lipídicas,^{36,37} causando reacciones inmunoalérgicas y toxicidad corneal y en las células epiteliales conjuntivales.³⁸ La emulsión oftalmológica de DFBA no contiene BAK y en cambio usa

ácido de sorbitol (ácido sórbico) como preservante, que causa poco daño e irritación en la superficie ocular y se recomienda para el uso en ojos sensibles.³⁹

Los datos de la fase I del ensayo de dosis simple y repetida de DFBA, mostraron que los eventos adversos fueron leves y transitorios,²⁶ mientras que datos de seguridad en otros estudios, indicaron que es bien tolerado luego de la cirugía y en el tratamiento de la uveítis anterior.²⁷⁻³¹

Papel en la práctica clínica

Las expectativas de los pacientes acerca de los resultados del acto quirúrgico y el *comfort* posoperatorio, son cada vez mayores con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y el instrumental actuales. A pesar de esto, no se ha aprobado por la FDA el empleo de nuevos esteroides potentes para el tratamiento de las inflamaciones oculares desde 1973. El progreso tecnológico de la Farmacología hoy en día, permite la creación de potentes medicamentos esteroideos tópicos con mejor biodisponibilidad y rápido metabolismo local, que ayudan a minimizar la exposición sistémica. Aunque esteroides más débiles y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos tienen mejor perfil de seguridad, muchos pacientes, por determinadas características de su enfermedad, requerirán de la administración de esteroides potentes, disponibles en el mercado, para el control de dichas inflamaciones.

En los Estados Unidos, las inflamaciones postquirúrgicas son tratadas profilácticamente con acetato de prednisolona, mientras que en otros países, el fosfato de betametasona es el medicamento de elección. Si se dejan sin tratar, la inflamación crónica puede traer complicaciones como dolor y *discomfort*, edema macular, elevación de la PIO, sinequias o queratopatía.⁴⁰ La activación del gen de glucocorticoides ha demostrado que la betametasona es intrínsecamente más fuerte que la prednisolona,⁴¹ lo que la convierte en un medicamento de referencia cuando se evalúa un nuevo esteroide para el tratamiento de las inflamaciones oculares.⁴²

Los ensayos clínicos demostraron que el DFBA es, al menos, comparable con la betametasona en el tratamiento de las inflamaciones posoperatorias.²⁹ Además, a diferencia de los esteroides tópicos de esta generación, es el primer esteroide tópico indicado para el tratamiento de la inflamación posoperatoria y el dolor que ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la uveítis anterior. Las uveítis son la tercera causa de ceguera en los Estados Unidos y se estima que son responsables de 30 000 nuevos casos de ciegos legales cada año⁴³ y que puede causar hasta el 15 % de todos los casos de ceguera.^{44,45} En pacientes con uveítis anterior moderada, el DFBA mostró mejoría significativa más rápida que la betametasona, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio más rápido y potente.³¹

El DFBA también reduce la inflamación en casos severos y recalcitrantes de uveítis que no respondieron antes a la terapia con betametasona,³² y produce similares resultados antiinflamatorios, comparado con la dosis de prednisolona dos veces al día.³³ Su absorción sistémica limitada y su potencia lo convierten en una opción atractiva, tanto en las inflamaciones crónicas como en la uveítis.

Los últimos estudios sobre el DFBA van más allá del uso para el que fue aprobado por la FDA, (*off-label*). En las inflamaciones del segmento posterior y en algunas de las complicaciones postquirúrgicas de esta zona ocular, ha mostrado resultados alentadores. Tal es el caso del edema macular de cualquier causa (pseudofáquico, post uveítis, diabético o vasculares).

Nakano "et al" evaluaron la eficacia del tratamiento con DFBA 0,05 % en emulsión oftálmica en el tratamiento del edema macular refractario después de una vitrectomía y lo compararon con el tratamiento con triancinolona subtenoniana (STTA).⁴⁶

Pasados más de 3 meses después del tratamiento inicial, nueve ojos en 10 pacientes fueron tratados con STTA y 11 ojos en siete sujetos fueron tratados con el medicamento, cuatro veces al día por un mes y dos veces al día por dos meses. En los ojos tratados con DFBA, al inicio la agudeza visual (AV) media, fue 0,67 +/-0,35 logMar y la media del grosor retinal de 500,6 +/- 207,7 micras (um). Después de tres meses de tratamiento, estos valores medios fueron de 0,67+0,29 logMar y el grosor retinal disminuyó a 300,6+-194,8 um. El valor mínimo en la tomografía ocular durante el periodo fue de 300,6 +- 123,2 um (p=0,003). En el grupo tratado con STTA, los valores iniciales medios de AV fueron de 0,67 +- 0,32 logMar y la media del grosor retinal de 543,3+-132,6 um y después de los tres meses de tratamiento, de 0,49+-0,67 logMar y el grosor retinal disminuyó a 378,6+-135,0 um. El valor mínimo en la tomografía ocular durante el tratamiento fue de 349,9+-113,8 um (p=0,003). El rango de efectividad mejoró, de acuerdo a las mediciones mediante la tomografía ocular, sin diferencias significativas entre los grupos (73% en el grupo de las gotas y 84 % en el de STTA).⁴⁶

Al analizar estos resultados, se puede plantear que la instilación de DFBA es un tratamiento seguro y eficaz, que no requiere intervención quirúrgica y provoca poco efectos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, Assia EI, Holland EY, Legler UF, et al. Posterior capsule opacification. *Surv Ophthalmol.* 1992;37(2):73-116.
2. Miyake K, Maekubo K, Miyake Y, Nishi O. Pupillary úbrin membrane. A frequent early complication after posterior chamber lens implantation in Japan. *Ophthalmol.* 1989;96(8):1228-33.
3. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1649-77.
4. Sanders DR, Kraff M. Steroidal and nonsteroidal anti-inúammatory agents. Effect on postsurgical inúammation and blood-aqueous humor barrier breakdown. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(10):1453-6.
5. Korenfeld M. Diúprednate: changing the landscape of ocular pharmacology. *Expert Rev Ophthalmol.* 2008;3(6):619-25.
6. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). EPC Evidence Reports [Internet]. Rockville: AHRQ. [actualizada 2013 ene 1; citada 2013 feb 5]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcindex.htm#methodology>
7. Bikowski J, Pillai R, Shroot B. The position not the presence of the halogen in corticosteroids inúences potency and side effects. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(2):125-30.

8. Yamaguchi M, Yasueda S, Isowaki A, Yamamoto M, Kimura M, Inada K, et al. Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug, dexamethasone. *Int J Pharmaceutics*. 2005;301(1-2):121-8.
9. Sweetana S, Akers MJ. Solubility principles and practices for parenteral drug dosage form development. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1996;50(5):330-42.
10. Dicken CM, Rossi TM, Rajagopalan N, Ravin LJ, Sternson LA. A study of the chemical stability of amphotericin B in N-dimethylacetamide. *Int J Pharmaceutics*. 1988;46(3):223-9.
11. Loftsson T, Petersen DS. Cyclodextrin solubilization of ETH-615, a zwitterionic drug. *Drug Dev Ind Pharm*. 1998;24(4):365-70.
12. Álvarez Núñez FA, Yalkowsky SH. Solubilization of diazepam. *J Pharm Sci Technol*. 1998;52(1):33-6.
13. Deicke A, Süverkrup R. Dose uniformity and redispersibility of pharmaceutical suspensions. I: quantification and mechanical modeling of human shaking behaviour. *Eur J Pharm Biopharm*. 1999;48(1):225-32.
14. Diestelhorst M, Kwon KA, Süverkrup R. Dose uniformity of ophthalmic suspensions. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(5):672-7.
15. Vandamme TF. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(1):15-34.
16. Koycha M, Rochat MH, Verain A. Physico-chemical stability of emulsions: application to mixtures for parenteral nutrition. *J Pharm Belg*. 1988;43(6):413-24.
17. Tamilvanan S, Benita S. The potential of lipid emulsion for ocular delivery of lipophilic drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. 2004;58(2):357-68.
18. Fujino A, Ohtu S, Shibata K. Studies on the metabolic fate of dexamethasone (DFBA). 3. Metabolism in rats and rabbits after subcutaneous administration. *Pharmacometrics*. 1985;29(2):713-23.
19. Tajika T, Shirasaki Y, Kimura M. Ocular distribution and metabolism after instillation of dexamethasone ophthalmic emulsion in rabbits. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B744, Program 2654. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
20. Yasueda S, Kimura M, Ohtori A. Analysis of an anti-inflammatory steroidal drug, dexamethasone, in aqueous humor by combination of semi-micro HPLC and column switching method. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;30(2):1735-42.
21. Sakaki H, Mito C, Nemoto S. Preclinical toxicity of dexamethasone ophthalmic emulsion. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B743, Program 2653. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
22. Inoue J, Yamaguchi M, Sakaki H. Preclinical pharmacokinetics of dexamethasone ophthalmic emulsion. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B741, Program 2651. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.

23. Kida T, Takahashi H, Tsuzuki M. Difluprednate emulsion inhibits postoperative inflammation in rabbit paracentesis model. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B745, Program 2655. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
24. Okumura A, Tsuzuki M, Wad T. Efficacy of difluprednate ophthalmic emulsion in preclinical studies of uveitis. The 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B742, Program 2652. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
25. Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. Phase I clinical study of difluprednate: single instillation. Mar 1999. Data on file.
26. Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. Phase I clinical study of difluprednate: repeated instillation. Mar 1999. Data on file.
27. Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. Phase IIa clinical study of difluprednate 0.002% and 0.05% in the treatment of postoperative inflammation. Feb 2002. Data on file.
28. Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan. Phase IIb clinical study of difluprednate 0.05% vs betamethasone 0.1% in the treatment of postoperative inflammation. Apr 2004. Data on file.
29. Ohji M, Tano Y, Hida T. Efficacy and safety results of a phase III study of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in postoperative inflammation. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B807, Program 3903. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
30. Korenfeld MS, Silverstein SM, Cooke DL, Vogel R, Crockett RS. Difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% for postoperative inflammation and pain. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(1):26-34.
31. Ohno S, Mochizuki M, Usui M. A phase III noninferiority study of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in the treatment of anterior uveitis. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B808, Program 3904. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
32. Mochizuki M, Ohno S, Usui M. A phase III open-label clinical study of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in the treatment of severe refractory anterior uveitis. Presented in 2007 Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). Poster B809, Program 3905. Fort Lauderdale, FL, USA, 6-10 May 2007.
33. Sirion Therapeutics, Inc. Tampa, FL. A phase III multicenter, randomized, double-masked study of the safety and efficacy of difluprednate 0.05% ophthalmic emulsion compared to prednisolone acetate 1% ophthalmic suspension in the treatment of endogenous anterior uveitis. Dec 2008. Data on file.
34. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics I. The effect of dexamethasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol.* 1963;70(4):482-91.
35. Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics II. The effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol.* 1963;70(4):492-99.

36. Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(5): 459-63.
37. Price F. Do you welcome BAK? Weighing the toxicity risk. *Optometric Management* [Internet]. 2004 [citado 2012 dic 14];16(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.optometric.com/article.aspx?articleZ71020>
38. Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease. *Eye*. 2003;17(8):886-92.
39. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(2):134-9.
40. Negi AK, Browning AC, Vernon SA. Single perioperative triamcinolone injection versus standard postoperative steroid drops after uneventful phacoemulsification surgery: Randomized controlled trial. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(3):468-74.
41. Diederich S, Scholz T, Eigendorff E, Bumke-Vogt CH, Quinkler M, Exner P, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of synthetic mineralocorticoids and glucocorticoids: receptor transactivation and prereceptor metabolism by 11 beta-hydroxysteroid-dehydrogenases. *Horm Metab Res*. 2004;36(6):423-9.
42. Dunne JA, Jacobs N, Morrison A, Gilbert DJ. Efficacy in anterior uveitis of two known steroids and topical tolmetin. *Br J Ophthalmol*. 1985;69(2):120-5.
43. American Medical Association. Statistics on Blindness and Blinding Diseases in the United States [Internet]. The University of Washington Department of Ophthalmology; c19972004 [actualizada 2013 ene 1; citada 2013 feb 5]. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://depts.washington.edu/opthweb/statistics.html>
44. Frequently Asked Questions [Internet]. American Uveitis Society; c2002 [citada 2013 feb 5]. Disponible en: <http://www.uveitissociety.org/pages/faq.html>
45. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150(9):1881-4.
46. Nakano S, Yamamoto T, Kirii E, Abe S, Yamashita H. Steroid eye drop treatment (difluprednate ophthalmic emulsion) is effective in reducing refractory diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(6):805-10.

Recibido: 20 de abril de 2013.
Aprobado: 12 de junio de 2013.

Dra. *Idalia Triana Casado*. Hospital General "Dr. Salvador Allende". Calzada del Cerro No. 1551 esq. Domínguez, Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: idalia.triana@infomed.sld.cu