



John Jairo Aristizábal G.
OFTALMÓLOGO - GLAUCOMATÓLOGO

XALACOM

¿Es realmente más efectivo que xalatan?

contacto@jjaristizabal.com - www.jjaristizabal.com



■ XALACOM

- Es realmente mas efectivo que xalatan?
 - John J AristizábalG.
 - Jefe Oftalmología H.P.T.U
 - Docente posgrado U.P.B



Xalacom

- 2 inquietudes:
- Presentar información ética y responsable. Solución: www.pubmed.org
- Que hay de nuevo para decir sobre xalacom ?



Tratamiento médico en glaucoma

- El objetivo en glaucoma es proporcionar un tto. óptimo, no un tto máximo.
- Un tercer fármaco pocas veces proporciona una disminución de p.i.o sustancial, por lo que se recomienda cambiar el segundo fármaco antes de recomendar un tercero, y si esto fracasa considerar la posibilidad de cirugía o láser.

Ophthalmology times , Mayo, Junio 2006



Tratamiento médico en glaucoma

- El paciente es el que se trata la enfermedad, no es el médico; este la prescribe, y por lo tanto no siempre existe correlación entre lo recetado y lo empleado.
- Con lo anterior deducimos que un tratamiento, óptimo debe ser simple, práctico, eficaz y bien tolerado.

Ophthalmology times , Mayo, Junio 2006



Tratamiento médico en glaucoma

- Lo ideal en glaucoma es la monoterapia , pero el 40% de ptes. requieren mas de una droga.
- La heterogeneidad entre ptes. con glaucoma requiere de múltiples posibilidades de tratamientos.
- Existen en el mercado alrededor de 20 agentes hipotensores, en 5 clases de drogas que dan la posibilidad de cerca de 2.500 potenciales combinaciones

Br. J Ophthalmology, 2004; 88:199-203



Tratamiento médico en glaucoma

- El timolol ha demostrado ser una excelente droga para combinar con otras drogas.
- La combinación de latanoprost –timolol es una buena alternativa , pues actúan por mecanismos diferentes.

Br. J Ophthalmology, 2004; 88:199-203



Dos preguntas con xalacom

- Primera. El timolol una vez al día es tan efectivo como 2 veces al día?
- Segunda. Realmente el xalacom disminuye en forma significativa la p.i.o respecto al xalatan solo?

Concentración de timolol en H. Acuoso



- Se estudió la absorción sistémica y ocular en 57 ptes. con 40 microlitros de timolol al 05%
- A los 74 min. conc. de $1.9/\pm 0.8$ mcrcs/ml en H.A
- 18h después $105.5/60.9$ ng/ml
- Concentraciones de timolol en H.A parecen ser suficientemente amplias para copar el 100% de receptores beta a los 74 min. y 18 horas después de instilación.
- La oclusión lagrimal aumenta la concentración en el H.A 1.7 veces mas a los 15, 90 y 180min.

Acta oftalmologica de Copenhage, Oct 1993, 71:671-6



Farmacocinética de la combinación vs sus componentes por separado

- La rata de absorción en el H.A fue similar en los 2 grupos.
- La vida media fue similar en los 2 grupos.
- La biodisponibilidad en el H.A y la farmacocinética fue al menos tan buena con la combinación fija que con las 2 drogas dadas por separado.

Journal pharmacology therapy, abril 202,18:127-131



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- Estudio aleatorizado doble ciego, en 38 centros, con 3 grupos de tto.
- Se incluyeron 418 pctes en la fase de doble ciego durante los 6 meses del estudio
- 140 en el grupo e timolol
- 140 en el grupo de latanoprost
- 138 en la combinación.

Arch ophthalmology 2002; 120:915-922



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- 345 completaron el estudio
- Se incluyeron pctes. con mínimo de 30 mm sin tto. o 25 mm. con tto.
- Se aleatorizaron con programa de computador
- 29 pctes. se cambiaron a la combinación por no control de la presión, 17 de timolol, 10 de latanoprost y 2 de la combinación

Arch. ophthalmology 2002; 120:915-922



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- 52 pctes se sacaron del estudio: 24 de timolol, 15 de latanoprost y 13 de la combinación.
- Se revisaron a la semanas 2-13-26 y estudio extendido abierto 28-39 y 52
- Las pio se tomaron a las 8-10 y 16 horas
- Pio base 23.1 ± 4.00 mm

Arch. ophthalmology 2002; 120:915-922



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- A la semana 26 promedio de pio diurna fue: 19.9 ± 3.4 mm en el grupo de latanoprost-timolol, 20.8 ± 4.6 en latanoprost y 23.4 ± 5.4 en el grupo de timolol.
- La diferencia de la combinación con los otros 2 grupos fue estadísticamente significativa.



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- 332 pctes pasaron a estudio de 1 año en estudio abierto.
- 113 latanoprost
- 106 combinacion
- 94 timolol
- A la semana 26 y 52 en el grupo combinado la pio bajó a 19.4 ± 3.00 y 18.9 ± 3.2 , latanprost: 20.1 ± 3.8 y 20.1 ± 3.4 y 2.1 ± 3.7 y 19.3 ± 3.5 con timolol



Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

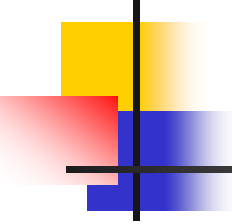
- Conclusiones:
- La combinación es mas efectiva en reducir la p.i.o que la terapia sola de timolol o latanoprost en forma estadísticamente significativa.
- Se ha observado aumento de 13% a 36% recibiendo timolol- latanoprost comparado co la monoterapia.

Arch. ophthalmology 2002; 120:915-922



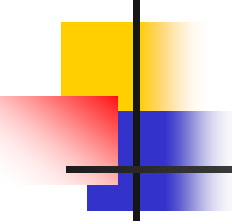
Terapia combinación fija latanoprost-timolol vs. monoterapia

- Hay que tener en cuenta que a los ptes. Que recibían tto. no se les hizo washout y por lo tanto estaban en unos niveles de pio mas bajos y difíciles de bajar aún mas.
- Otro factor a tener en cuenta es que la combinación se dio en la mañana y está demostrado que al darlo en la noche tiene mas efecto en el día ; aunque esto aumenta el cumplimiento y reduce el riesgo de hipotensión nocturna en la noche.



Cambio de latanoprost a combinación fija latanoprost-timolol

- El 40% de ptes en tto para glaucoma requieren mas de un medicamento en un estudio en Dinamarca
- Es una combinación de 2 medicamentos que actuan en 2 sitios diferentes.
- Estudio doble ciego en Colombia, Brasil, Argentina, Mexico, Peru, EEUU y Venezuela



Cambio de latanoprost a combinación fija latanoprost-timolol

- Los ptes fueron asignados por computador 1:1
- Los ptes. eran los que tenían pio mayor de 21 mm
- La dosis se les dió en la mañana
- La primera variable a estudiar fue la proporción de ptes. que bajó mas de 2 mm.

La segunda variable fue la proporción de ptes que llegaron a menos de 18 mm o que disminuyeron a <3, <4 , <5

Clinical therapeutics,, vol 26/10, 2004



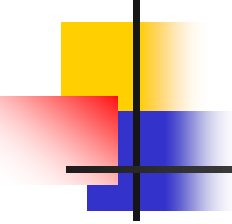
Cambio de latanoprost a combinación fija latanoprost-timolol

Los ptes fueron enrolados entre Julio y Diciembre de 2001 por 60 investigadores de 49 sitios

348 ptes fueron aleatorizados, terminaron el estudio 341; 171 en combinación y 170 latanoprost

79.4% de ptes con combinación se logró bajar mas de 2 mm vs 51.4% de latanoprost

Clinical therapeutics,, vol 26/10, 2004



Cambio de latanoprost a combinación fija latanoprost-timolol

Discusión:

Mayor proporción de ptes de la combinación lograron baja de mas de 3, 4 o 5 mmm y fue estadísticamente significativa y mayor proporción logró pio < de 18 mm: 35.1% vs 17.8 %

Uan vez al día el timolol produce menos efectos colaterales que 2 al dia

Clinical therapeutics,, vol 26/10, 2004



Efecto aditivo del Latanoprost en ptes que no controlaron con timolol solo.

Estudio multicéntrico enmascarado a 6 semanas

Después de 2 semanas de tto sin control se dividió en 3 grupos: timolol solo, cambio a latanoprost o combinación

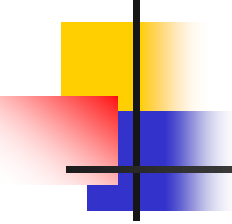
**Acta oftalmologica escandinava
Junio 2001, vol 79**



Efecto aditivo del Latanoprost en ptes que no controlaron con timolol solo.

- Resultados:
- Agregar latanoprost a timolol redujo pio a 5.9 ± 0.9
- Cambio a latanoprost redujo 5.0 ± 0.9
- En cada grupo redujo un 25% mas que con timolol solo

Clinical therapeutics,, vol 26/10, 2004

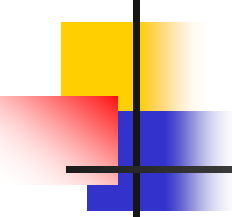


Comparacion de la combinacion fija latanoprost –timolol vs sus componentes individuales

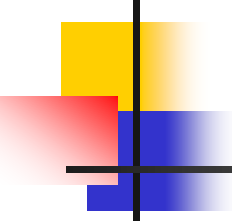
- Un estudio multicéntrico doble ciego de 6 meses seguido de un estudio a 6 meses abierto
- 140 pctes combinación, 147 latanoprost y 149 timolol

Grafe's arch clin exp ophthalmology 2002, 240:893-890

Comparacion de la combinacion fija latanoprost –timolol vs sus componentes individuales



- El AGIS demostró que pio menores de 18 mm en 100% de visitas disminuyeron la progresión del glaucoma
- El CNTG demostró que la reducción de la menos 30% de la pio preservaba mas el CV
- El latanoprost solo baja pio entre 27 a 32%
- El latanoprost es una buen droga aditiva con el timolol
- En mas de 40% de pctes se necesita mas de una droga
- Las 2 drogas en 1 solo frasco aummentan el cumplimiento y disminuye efectos colaterales.



Comparacion de la combinacion fija latanoprost –timolol vs sus componentes individuales

- A las 26 semanas la difer entre combinación y latanoprost fue de -1.2 mm
- Entre combinacion y timolol fue de -1.9
- Lo anterior fue estadísticamente significativo.
- Pequeñas diferencias en p.i.o contribuyen a disminuir el deterioro en ptes. con glaucoma.
- No hubo pérdida de eficacia a 12 meses de tto.
- Los criterios de control de p.i.o se lograron en el 97.1% de ptes de combinacion, 87.1% a latanoprost y 83.2% a timolol

Grafe's arch clin exp ophthalmology 2002, 240:893-890



Pros latanoprost vs travoprost, bimatoprost

- Hiperemia
- De menos a mas: Latanoprost (14%)-
Travoprost (20%) Bimatoprost (36%)



Contras latanoprost vs travoprost, bimatoprost

- Cadena de frío: Latanoprost requiere cadena de frío, importante dónde se compra y como se maneja
- Cuál es mas conveniente: depende de muchas circunstancias que el oftalmólogo debe decidir . Pues en cuanto a potencia son similares



24 h de control con la combinación vs latanoprost solo

- Visita 1 baseline- washout
- Visita 2 a las 6 semanas
- A partir de visita 2 se tomó la pio a las 6-10-2-6-11pm y 2 am
- Se aleatorizaron para recibir un tto combinado o solo latanoprost para aplicarse a las 8 pm durante las siguientes 8 semanas

Arch ophthalmology 2005;123 898:902



24 h de control con la combinación vs latanoprost solo

- Visita 3: 2 semanas después de iniciado el tto.
- Vista 8 igual curva de p.i.o



24 h de control con la combinación vs latanoprost solo

Resultados

Se enrolaron 37 ptes.

Todos estaban recibiendo mas de 1 medicamento, excepto 3 que estaban recibiendo latanoprost solo y 1 con timolol

En todas la horas había reducción de la pio , pero con la combinación bajaba mas en todas las horas del día

Arch ophthalmology 2005;123 898:902



24 h de control con la combinación vs latanoprost solo

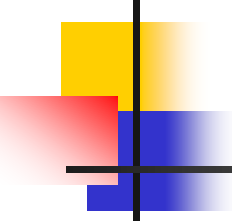
Comentarios:

Casi todos los ptes con glaucoma son tratados con latanoprost o timolol como primera línea.

Cuando un solo producto es ineficaz es muy importante saber cual debe ser el segundo medicamento

En el estudio la combinación produjo una reducción las 24 h del día, variando de 1.5 mm a las 6p.m a 2.9 mm a las 6 a.m

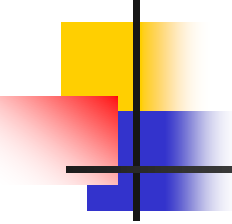
Arch ophthalmology 2005;123 898:902



Estudio de 12 semanas, doble ciego, multicéntrico, de la combinación fija latanoprost vs sus componentes individuales

- Se realizó en 52 centros en Europa y Canadá
- Exámen de baseline y semanas 2 – 6 y 12
- P.I.O 8 – 12 y 4 p.m
- 2 grupos , 1 recibió la combinación en la noche y un placebo am y pm el otro grupo recibió latanoprost en la noche y timolol am y pm

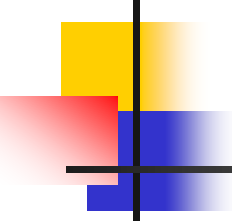
Ophthalmology 2006; 113: 70-76



Estudio de 12 semanas, doble ciego, multicéntrico, de la combinación fija latanoprost vs sus componentes individuales

- Se enrolaron 517 ptes
- Combinación 255 y 247 no combinado
- La reducción fue de 8.7mm en la combinación fija vs 9.0mm en la no combinada, indicando no inferioridad de uno respecto a otro tratamiento.
- Los niveles de p.i.o a la semana 12 fueron de 16.7 en la combinación fija vs la no fija.
- El porcentaje de disminución fue de 34.3% \pm 0.65% en la fija vs 34.9% \pm 0.6%

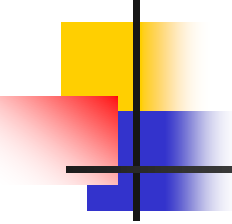
Ophthalmology 2006; 113: 70-76



Estudio de 12 semanas, doble ciego, multicéntrico, de la combinación fija latanoprost vs sus componentes individuales

- Seguridad:
- Ambos fueron bien tolerados, pero la combinación fija fue mejor tolerada.
- En combinación fija porcentaje de eventos adversos fue de 43/254, 16.9% en la fija vs. 27/262 en la fija, 10.3%; la mayoría era hiperemia conjuntival

Ophthalmology 2006; 113: 70-76



Estudio de 12 semanas, doble ciego, multicéntrico, de la combinación fija latanoprost vs sus componentes individuales

- Conclusiones:
- La combinación fija aplicada en la noche fue tan eficiente como la combinación de timolol 2 veces al día y latanoprost en la noche.
- Si bien 12 semanas fueron suficientes para documentar la baja de p.i.o y presencia de eventos adversos; estudios a largo plazo se requieren para estudiar los resultados sobre la estabilización o no de C/D, la ocurrencia de eventos adversos a largo plazo y el cumplimiento.

Ophthalmology 2006; 113: 70-76



Comparación latanoprost en la mañana o en la noche

- Los ptes habían sido tratados al menos 8 semanas con timolol y los que tenían pio mayor de 21mm se aleatorizaron para recibir la dosis a las 8 am o las 8 pm por 7 semanas
- A las 7 semanas se cruzaron los ptes y se les dio tto. Por otras 7 semanas.
- Al final de cada periodo se les hizo curva de pio de 24 h

Am J ophthalmology 2002;133:753-757



Comparación latanoprost en la mañana o en la noche

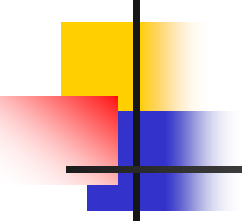
- Se tomó pio a las: 10:00-14:00-18:00-22:00-02-06
- El promedio de dism. de presión en la noche fue mayor y estadísticamente significativa
- No hubo difer en eventos adversos
- 10 pctes. prefirieron la mañana , 8 la cnoche y 18 era indiferente.

Am J ophthalmology 2002;133:753-757



Conclusiones:

- Xalacom ofrece entre 1.0 a 2.0mm mas sobre el xalatan solo.
- Timolol una vez al día logra concentraciones suficiente en h. acuoso por 24 h
- Cuándo usarlo?. Si considero que 1 a 2 de menos presión es útil en determinado paciente, de lo contrario agregar al xalatan un medicamento mas potente que el timolol, o cambiar medicamento.

- 
-
- Disminuir 1 mm. de p.i.o reduce la pérdida del C.V en 10%
 - En algunos pctes. estos 1 a 2 mm. cuentan en la presión objetivo; en otros no marca la diferencia y es cuando hay que decidir si justifica o no cambiar xalatan por xalacom, agregar una nueva droga o cambiar a otro medicamento.