

# La FDA ha aprobado el uso de la solución oftálmica Isopropilo de Omidenepag para el tratamiento del glaucoma

Henar Albertos Arranz.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología.  
Universidad de Alicante.

## Introducción

Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de isopropilo de omidenepag (OMDI) para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. OMDI fue inicialmente aprobado en Japón en 2018.

Se trata del primer fármaco disponible análogo de la prostaglandina E2 (PGE2) que actúa específicamente sobre el subtipo 2 del receptor E prostanoide (EP2), un receptor transmembrana acoplado a proteína G presente en el cuerpo ciliar y la malla trabecular, incrementando los niveles de AMP cíclico y estimulando varias cascadas de señalización. Como resultado, se produce un incremento del drenaje del humor acuoso por el canal de Schlemm y la vía úveoescleral, disminuyendo así la PIO. Omidenepag isopropilo puede ser una alternativa para los pacientes que no responden a los análogos de la prostaglandina PGF2 $\alpha$  comercializados hasta la fecha (latanoprost, bimatoprost, travoprost y tafluprost) que actúan sobre el receptor prostanoide FP.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas, se administra la forma de liposoluble de isopropil éster, que en contacto con el epitelio corneal se hidroliza a su metabolito activo, omidenepag, que es hidrosoluble y es capaz de penetrar el estroma corneal hasta la cámara anterior. Se absorbe rápidamente y su vida media es de 30 minutos, el metabolito activo alcanza la concentración plasmática máxima (30–40 pg/mL) a los 10 - 15 minutos de la instilación y es prácticamente indetectable 4 horas después.

Diferentes ensayos clínicos han determinado que la instilación diaria de 0.002% de OMDI es la dosis óptima para reducir la presión intraocular de forma estable y con una buena tolerancia al tratamiento. La eficacia del tratamiento en comparación con otros análogos de prostaglandinas ha sido comprobada en distintos ensayos clínicos. Estos concluyeron que la reducción de PIO observada con el OMDI (25% de reducción) no es significativamente inferior a la obtenida con el latanoprost (entre el 27.5% y 28%) y el tratamiento es efectivo incluso en pacientes poco o no respondedores a otros fármacos de este tipo. Asimismo, se ha comprobado su efectividad en pacientes con presiones intraoculares de base altas (en torno a los 24 mmHg) y bajas (18mmHg). Por otra parte, la eficacia de los análogos de prostaglandinas tradicionales es menor durante la noche debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar en la vía uveoescleral. En el caso del OMDI, la disminución de PIO durante este periodo es mayor ya que el flujo aumenta también a través de la malla trabecular.

La seguridad y tolerabilidad de la solución oftálmica OMDI ha demostrado ser aceptable y con menos efectos adversos que otros análogos de prostaglandinas. Sin embargo, entre el 40.1% y

el 53.6% de los pacientes mostraron algún efecto adverso y en el estudio de Nakakura y cols., el 25.6% abandonaron el tratamiento por no conseguir una disminución adecuada de la PIO. El signo más frecuente durante los primeros meses fue la hiperemia conjuntival, presente entre un 7% y 45% de los pacientes según los diferentes ensayos clínicos. Característico de este tipo de fármaco fue también el engrosamiento corneal observado entre un 5% y un 6.7% de los pacientes. A pesar de ello, este cambio no implicó una afectación del endotelio corneal ni fue clínicamente significativo para la agudeza visual. Otra de las principales razones de abandono del tratamiento incluyó la presencia de edema macular (4.4%). Esta complicación apareció principalmente en pacientes con una lente intraocular, por lo que se desaconseja el uso de este fármaco en sujetos pseudofáquicos, afáquicos o con alguna operación ocular previa. Algunos pacientes también refirieron dolor ocular (3.6%), fotofobia (3.3%), visión borrosa (1.7%) o células en la cámara anterior (1.4%). A diferencia de otros análogos de prostaglandinas, los efectos cosméticos como la hipertriosis, la hiperpigmentación o las periorbitopatías asociadas a prostaglandinas se describieron solo entre el 0 y el 2% de los pacientes tratados con OMDI. Los efectos de isopropilo de omidenepag se mantuvieron estables durante un año. La disminución de la PIO con este compuesto se potenció en combinación con otros tratamientos no agonistas de FP (antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de Rho-quinasa, agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica). Sin embargo, se recomienda precaución en el uso combinado hasta que existan más estudios sobre seguridad.

En resumen, la solución oftálmica de isopropilo de omidenepag es una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la hipertensión ocular incluso en pacientes poco o no respondedores a otros análogos de prostaglandinas. Activa específicamente a los receptores EP2, estimulando el drenaje del humor acuoso a través de la malla trabecular y de la vía úveoescleral. Las periorbitopatías asociadas a prostaglandinas son prácticamente inexistentes y el efecto adverso más reseñable es una hiperemia conjuntival temporal al iniciar el tratamiento.

## Bibliografía

1. Aihara M (2021) Prostanoid receptor agonists for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 65(5):581-590. doi: 10.1007/s10384-021-00844-6.
2. Fuwa M, Toris CB, Fan S, Taniguchi T, Ichikawa M, Odani-Kawabata N, Iwamura R, Yoneda K, Matsugi T, Shams NK, Zhang JZ (2018) Effects of a Novel Selective EP2 Receptor Agonist, Omidenepag Isopropyl, on Aqueous Humor Dynamics in Laser-Induced Ocular Hypertensive Monkeys. *J Ocul Pharmacol Ther* 34(7):531-537. doi: 10.1089/jop.2017.0146.
3. Impagnatiello F, Bastia E, Almirante N, Brambilla S, Duquesroix B, Kothe AC, Bergamini MVW (2019) Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Br J Pharmacol* 176(8):1079-1089.
4. Inoue K, Shiokawa M, Katakura S, Tsuruoka M, Kunitatsu-Sanuki S, Shimizu K, Ishida K, Tomita G (2022) Periocular Adverse Reactions to Omidenepag Isopropyl. *Am J Ophthalmol* 237:114-121. doi: 10.1016/j.ajo.2021.12.011.
5. Matsuo M, Matsuoka Y, Tanito M (2022) Efficacy and Patient Tolerability of Omidenepag Isopropyl in the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Clin Ophthalmol* 16:1261-1279. doi: 10.2147/OPHT.S340386.
6. Nakamura N, Honjo M, Yamagishi R, Igarashi N, Sakata R, Aihara M (2021) Effects of selective EP2 receptor agonist, omidenepag, on trabecular meshwork cells, Schlemm's canal endothelial cells and ciliary muscle contraction. *Sci Rep* 11(1):16257. doi: 10.1038/s41598-021-95768-z.
7. Nakakura S, Kanamori A, Fukuma Y, Wakabayashi S, Nagata Y, Adachi M (2021) Evaluation of early medication persistence with omidenepag isopropyl, a topical selective prostaglandin EP2 agonist, in patients with glaucoma: a retrospective two-institute study. *BMJ Open* 11(1):e040301. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040301.
8. Quigley HA (2011) Glaucoma. *Lancet* 377(9774):1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
9. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. (2014) The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192.
10. Yamagishi-Kimura R, Honjo M, Aihara M. (2018) Contribution of prostanoid FP receptor and prostaglandins in transient inflammatory ocular hypertension. *Sci Rep* 8(1):11098. doi: 10.1038/s41598-018-29273-1.