INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT, 2-2019/V1/15012019/V2/29012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mercaptamina clorhidrato (Cystadrops®) en el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años con cistinosis

Fecha de publicación: 15 de enero de 2019
Fecha de actualización: 29 de enero de 2025

Índice

Introducción 1
Mercaptamina (Cystadrops®) (23,32) 4
Farmacología (32) 4
Eficacia (23) 5
Estudio OCT-1 5
Ensayo CHOC 6
Otros datos de eficacia 7
Seguridad (23) 8
Estudios OCT-1 y CHOC 8
Otros datos de seguridad 9
Discusión 9
Conclusión 12
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 17

Introducción

La cistinosis es una enfermedad genético-metabólica autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen CTNS que produce la alteración de la síntesis de cistinosina, transportador de la membrana lisosomal que permite la salida de la cistina del lisosoma. Esto conlleva una alteración en la externalización de cistina en los lisosomas y finalmente la acumulación intralisosomal de cistina (1,2).

El acúmulo de cistina intralisosomal en forma de cristales en diferentes órganos causa afectaciones oftalmológicas, endocrinas, neuromusculares, y cardiovasculares, entre otras, con especial afectación tras la evolución a enfermedad renal crónica severa, siendo una de sus complicaciones el síndrome de Fanconi. Se considera una enfermedad grave en

la que la evolución natural en el paciente no tratado con mercaptamina lleva al fallo renal terminal al final de la primera década de la vida (3). La evolución más típica de la disfunción orgánica en los pacientes con cistinosis es enfermedad renal temprana, enfermedad renal terminal, hipotiroidismo progresivo, diabetes que requiere insulina, complicaciones cardíacas, neuromusculares y del sistema nervioso central. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan hipotiroidismo y atrofia muscular antes de llegar a enfermedad renal terminal (4). La supervivencia de los pacientes ha aumentado desde la primera hasta más allá de la cuarta o quinta década de la vida gracias al desarrollo del trasplante renal pediátrico y al tratamiento con mercaptamina (1).

Se han descrito tres formas clínicas: la cistinosis nefropática infantil, de aparición precoz, que es el subtipo más grave, la cistinosis nefropática juvenil, de debut juvenil o tardío y severidad intermedia, y la cistinosis no nefropática o del adulto, con afectación ocular exclusiva. No obstante, en la práctica clínica se diferencian dos subtipos principales: la cistinosis nefropática de debut en la primera infancia con síndrome de Fanconi severo, que representa el 95% de todos los casos, y la cistinosis no nefropática de inicio tardío, que aparece en el joven o adulto, con afectación renal y/o ocular, que representa menos del 5% del total de casos. En algunos pacientes, la afectación ocular precede en años a la afectación renal (1,5).

Es una enfermedad rara que afecta, tanto en España como en la Unión Europea, aproximadamente a 0,1 de cada 10 000 personas (6,7). Según los expertos clínicos españoles en esta enfermedad, en 2012 había en España 56 pacientes en tratamiento crónico con mercaptamina oral, siendo aproximadamente un 55% adultos, un 29% niños y un 16% adolescentes; el 57% de los mismos habían recibido un trasplante renal (8). Según un sondeo realizado en 2017 entre los farmacéuticos hospitalarios españoles, se estimaba que había en nuestro país 39 pacientes en tratamiento con mercaptamina tópica oftálmica (9).

El diagnóstico de la cistinosis se establece mediante el diagnóstico clínico y se confirma con el diagnóstico bioquímico y molecular. Los signos principales que orientan al diagnóstico son el síndrome de Fanconi severo de aparición precoz y la detección de cristales corneales. El diagnóstico bioquímico se basa en la detección de trastornos hidroelectrolíticos, del equilibrio ácido-base y de la función renal, así como en la detección de niveles elevados de cistina intraleucocitaria (CIL) en leucocitos totales (1). El método de referencia para el diagnóstico de la cistinosis y monitorización del tratamiento con mercaptamina es la determinación de niveles elevados de CIL cuantificados por cromatografía líquida de alta eficacia, o por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem. A pesar de que no existe un nivel estandarizado de CIL para el diagnóstico de cistinosis entre los distintos laboratorios, y las diferentes técnicas de medición, en general se estima que el diagnóstico se establece con la detección de niveles de CIL >1 nmol 1/2cistina (hemicistina)/mg proteína (habitualmente > 2 nmol hemicistina/mg proteína)(10), excepto en algunas formas de cistinosis juvenil en las que los CIL pueden estar muy levemente elevados, o más frecuentemente en lactantes en los que la linfocitosis fisiológica puede conducir a una subestimación de los niveles de CIL ya que la cistina se acumula especialmente en los leucocitos polimorfonucleares o granulocitos (11). Recientemente se han modificado los niveles de CIL considerados como indicadores de buen control terapéutico. En general se acepta que los pacientes tratados con buen control terapéutico presentan niveles de CIL ≤1 nmol 1/2cistina/mg proteína en el caso de que el método de cuantificación de cistina utilizado sea en leucocitos totales (1), o unos niveles de CIL ≤2 nmol 1/2cistina/mg proteína si la cuantificación de cistina se realiza en granulocitos (11).

La cistinosis se confirma con la detección de mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen CTNS. Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes. Las mutaciones con cambio de sentido graves en el gen causal, CTNS (17p13), provocan una forma de la enfermedad más grave (forma infantil) mientras que las mutaciones que permiten una actividad residual de la proteína se asocian a fenotipos más leves (juvenil u ocular) (6).

Los cristales de cistina que se pueden ver en el epitelio corneal y en el estroma, son características específicas de los tres fenotipos de cistinosis (12). Estos cristales aparecen como opacidades altamente reflexivas en forma de aguja. Los cristales de cistina se acumulan progresivamente desde los primeros años de vida, a distinta velocidad en cada paciente.

A la edad de un año, los cristales de cistina pueden verse en la córnea mediante lámpara de hendidura. Alrededor de los 7 años, todo el estroma periférico acumula cristales; y aproximadamente a los 20 años, los cristales se pueden ver en todo el estroma corneal (12).

Los cristales son inicialmente asintomáticos, pero la fotofobia, resultante de la difracción de la luz por los cristales de cistina, es común y se desarrolla en los primeros años de vida (13)). En ocasiones, se observa queratopatía puntiforme superficial y dolor, sobre todo en pacientes mayores de 10 años. Otras complicaciones más severas son la erosión de la córnea, la pérdida de la sensibilidad al contraste visual, el deslumbramiento, la disminución de la sensibilidad corneal y el aumento del espesor corneal (14,15). En los pacientes muy jóvenes, la agudeza visual (AV) no suele afectarse (16), sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, donde las complicaciones corneales son más comunes, puede conducir a la discapacidad visual (17,18).

El objetivo general del tratamiento de la cistinosis es disminuir el contenido intracelular de cistina en todas las células del organismo, ya que se ha demostrado que el inicio precoz de un tratamiento eficaz se asocia con el aumento de la supervivencia del paciente, y de una menor morbilidad. En concreto, los niveles de cistina leucocitarios deben intentar mantenerse por debajo de 1 nmol 1/2cistina/mg de proteína. Al tratarse de una enfermedad multisistémica, tanto las manifestaciones renales, como las neurológicas, endocrinas, oftálmicas y el déficit nutricional y de crecimiento, deben tratarse de forma conjunta para disminuir la morbilidad de estos pacientes (1,4,18,19).

La mayor parte de los pacientes con cistinosis son tratados con mercaptamina vía oral con el objetivo de reducir la acumulación de cistina intracelular, y por tanto retrasar el daño de órganos y tejidos (4). Aunque la administración oral de mercaptamina reduce la acumulación de cistina intracelular en diversos tejidos, su administración sistémica no parece tener efecto sobre los cristales de cistina corneales (12), posiblemente porque la reducida vascularización de la córnea dificulta el acceso de dicho fármaco (20).

A finales de los años 80, se llevaron a cabo varios ensayos que estudiaron diferentes preparaciones tópicas de mercaptamina, observándose que reducían el número de cristales corneales presentes, y por lo tanto, mejoraban significativamente los síntomas de la fotofobia, el blefaroespasmo y el dolor (12,21,22).

Se dispone de escasos medicamentos de administración por vía tópica oftálmica para el tratamiento del depósito de los cristales de cistina que se producen en la cistinosis (ver tabla A1). Mientras que Cystadrops®, colirio de preparación industrial objeto de este informe, dispone de autorización de comercialización en el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis (23), generalmente en España estos pacientes son tratados con fórmulas magistrales de mercaptamina elaboradas por los servicios de farmacia hospitalaria (9,24,25). Algunas de dichas fórmulas magistrales consisten en disoluciones de mercaptamina junto con excipientes que no modifican la viscosidad, mientras que en algunos centros se elaboran soluciones viscosas o hidrogeles de mercaptamina utilizando excipientes como carmelosa sódica o ácido hialurónico, entre otros. Por el momento, no se dispone de ningún medicamento comercializado con potencial curativo de la enfermedad.

Sin embargo, la formulación tópica de mercaptamina presenta varios problemas. En primer lugar, si se dispone de fórmulas magistrales en forma de colirio sin viscosizantes, la administración ha de hacerse con gran frecuencia, ya sea cada hora en el periodo diurno (26) o al menos seis veces a lo largo de todo un día (27). En segundo lugar, mercaptamina es oxidada a temperatura ambiente a su forma disulfuro, la cistamina. Un ensayo controlado y aleatorizado (28) que comparó mercaptamina con cistamina, demostró que la forma oxidada no era tan eficaz en la reducción de los cristales corneales de cistina. Es por ello que la mayor parte de las formulaciones en colirio actuales de mercaptamina han de conservarse en refrigeración y desecharse en 7 días una vez abiertas. Tales problemas, de almacenamiento y frecuencia en la administración, podrían teóricamente dificultar la adherencia de muchos pacientes y reducir la eficacia del tratamiento.

En las enfermedades crónicas graves, el mantenimiento de una calidad de vida aceptable es clave para los pacientes y sus cuidadores. La calidad de vida relacionada con la salud es, según ciertos estudios, inferior en los pacientes pediátricos con cistinosis en comparación con la población pediátrica sana (29), mientras que en una cohorte española de cuidadores de pacientes con cistinosis también se halló que la calidad de vida de los mismos era media-baja (30).

Según un consenso de expertos en la enfermedad, los pacientes con cistinosis a menudo enfrentan dificultades psicológicas y sociales significativas, incluyendo baja adherencia a la atención médica, angustia emocional, ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención, comportamientos agresivos, dificultades escolares o laborales, aislamiento social y acoso escolar. Los adolescentes y adultos jóvenes corren un particular riesgo de desarrollar complicaciones psicológicas y psicosociales (31).

Idealmente, los tratamientos disponibles para la cistinosis deberían ser capaces, al menos, de controlar el avance de la enfermedad, a la vez que proporcionan una calidad de vida aceptable para los pacientes y sus cuidadores.

Mercaptamina (Cystadrops®) (23,32)

Cystadrops® (mercaptamina) está indicado para el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis.

Contiene un 0,55% de clorhidrato de mercaptamina (5,5 mg / ml de clorhidrato de mercaptamina, equivalente a 3,8 mg / ml de mercaptamina base). Asimismo, contiene una sustancia viscosizante (carmelosa sódica), para permitir un mayor tiempo de permanencia de las gotas en el ojo.

Antes de su apertura debe conservarse en frigorífico, y una vez abierto, mantener por debajo de 25° C y ser desechado a los 7 días. En ambas situaciones, se debe conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La pauta de administración es de 4 veces al día durante las horas de vigilia, aunque con el tiempo puede reducirse a un mínimo de una gota por día dependiendo de los resultados del examen clínico. El intervalo recomendado entre cada instilación es de 4 horas. Si el paciente pierde una instilación, se aconseja que continúe el tratamiento con la siguiente instilación. La dosis no debe exceder de 4 gotas al día en cada ojo.

Cystadrops® puede utilizarse en niños mayores de 2 años de edad a la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cystadrops® en niños menores de 2 años.

La acumulación de cristales de cistina en la córnea aumenta si se interrumpe el tratamiento con Cystadrops®, por lo que no se debe interrumpir el tratamiento.

Cystadrops ha sido designado medicamento huérfano en esta indicación (33).

Farmacología (32)

Mercaptamina reduce la acumulación de cristales de cistina en la córnea actuando como un agente eliminador de cistina que transforma la cistina en cisteína y una mezcla de disulfuros de cisteína y cisteamina.

Cystadrops® contiene 5,5 mg/ml de mercaptamina hidrocloruro equivalentes a 3,8 mg/ml de mercaptamina. Además, contiene cloruro de benzalconio (como conservante), carmelosa sódica (viscosizante), ácido cítrico monohidrato, EDTA disódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua para inyectables.

Se prevé que la exposición sistémica tras la administración oftálmica de Cystadrops® sea baja. En el caso de uso concomitante de tratamiento oftálmico y oral con mercaptamina, la contribución de Cystadrops® a cualquier riesgo sistémico se considera insignificante.

Eficacia (23)

La eficacia de Cystadrops® en el tratamiento de la cistinosis corneal se basa en dos estudios (OCT-1 y CHOC) llevados a cabo en Francia con pacientes adultos y pediátricos con cistinosis nefropática con depósitos de cristales de cistina en la córnea.

Estudio OCT-1

OCT-1 (34) es un ensayo abierto, no aleatorizado de fase I-IIa, cuyos objetivos fueron evaluar la mínima dosis efectiva, la efectividad y la seguridad de la formulación tópica de mercaptamina al 0,55% en el transcurso de 5 años. Se incluyeron 8 pacientes (4 niños, 3 adolescentes y 1 adulto) con una media de edad de 12,1 (SD=4,6) años (aunque se permitía la inclusión desde los 3 años, la edad mínima fue de 7 años), y diagnosticados de cistinosis con depósitos corneales de cistina. Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento tópico para la cistinosis corneal en el momento de inicio del estudio con mercaptamina 0,1% con una pauta de administración de 4 veces al día. Tras este periodo de 30 días, se cambió el tratamiento a Cystadrops® con la misma pauta, que se ajustó en dos ocasiones en los 3 primeros meses para reducir la frecuencia de instilación, salvo que se observara un empeoramiento. Se trató de un estudio abierto en el que todos los pacientes recibieron tratamiento en ambos ojos.

La variable principal de eficacia en ambos estudios evaluó el cambio total producido en la densidad de los cristales de cistina corneales, medido mediante IVCM utilizando el microscopio confocal HRT/RCM (módulo *Rostock Cornea* del *Heidelberg Retina Tomograph*, por sus siglas en inglés), y en el estudio OCT-1 se midió en cada visita hasta el mes 60 de seguimiento. La densidad de cristales se clasificó mediante una escala de 0-4 puntos, correspondiendo el valor 0 con la ausencia de depósitos, y la puntación 4 con un 75-100% de depósitos en cada una de las 7 capas corneales.

Como variables secundarias se evaluaron la imagen ocular, basada en varios parámetros como la medida del grosor de los cristales (en µm y porcentaje de grosor corneal), la puntuación en la escala de medida de cristales de cistina corneales (CCCS) mediante lámpara de hendidura (de 0,00 a 3,00), y la fotofobia (mediante una lámpara de hendidura para cada ojo individualmente con un aumento gradual de la intensidad luminosa, y valorada por el investigador según una escala de 0-5). La agudeza visual (AV, escala logMAR [logaritmo del mínimo ángulo de resolución]), y la sensibilidad al contraste (puntuación LogMar) se incluyeron entre las variables de seguridad, pero se presentarán junto con las de eficacia.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo para todas las variables demográficas, de seguridad y de eficacia. Dado que la puntuación medida mediante IVCM se calculó para cada ojo, la unidad de referencia para el análisis fue el ojo. Para tener en cuenta la correlación entre los ojos, se utilizó un análisis basado en modelos utilizando la ecuación de estimación generalizada (EEG). Se aplicaron pruebas inferenciales para comparar el cambio absoluto desde el valor basal para la puntuación total medida mediante IVCM, como respuesta al tratamiento administrado.

Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados con cistinosis nefropática infantil. La población incluyó a un adulto, tres pacientes de entre 12 y 17 años, y cuatro de entre 7 y 12 años, con una duración media de la enfermedad de 10,6 (±4,2) años. Todos los sujetos recibieron tratamiento sistémico concomitante para la cistinosis nefropática. La puntuación media basal de cristales corneales medida mediante IVCM fue de 11,4 (SD=2,9), y de 2,5 (SD=0,9) en fotofobia, mientras que la agudeza visual era prácticamente normal.

Después del periodo inicial, los sujetos recibieron una mediana de 4 instilaciones/ojo/día (rango: 3-5). En el día 30, la cantidad de instilaciones se redujo en 1 para un paciente. En el día 90, la cantidad prescrita de instilaciones se redujo en 1 para todos los pacientes (mediana de 3 instilaciones/ojo/día, rango de 2 a 4). Después del día 90, un sujeto mantuvo la reducción de los cristales corneales con una instilación por día.

Usando el modelo GEE, el cambio medio absoluto en la puntuación total del IVCM desde el inicio fue estadísticamente significativo en todos los puntos temporales comparado con el valor basal. El cambio total producido, medido mediante

IVCM, desde el momento basal al mes 60, fue de -3,4 (SD=2,8) puntos, (7,9 ±4,4) mientras que la mejoría en la fotofobia fue de -0,9 (SD=1,3) puntos (1,6±0,9). La agudeza visual y la sensibilidad al contraste se mantuvieron estables en el tiempo.

Los depósitos de cristales también se evaluaron por capa corneal. La mayor reducción de depósitos se observó en las capas estromales, lo que proporciona evidencia indirecta de la penetración de la mercaptamina a través del epitelio corneal. La agudeza visual y la sensibilidad al contraste permanecieron estables con el tiempo.

Ensayo CHOC

El estudio principal, el ensayo CHOC (Cysteamine Hydrochloride for nephrOpathic Cystinosis)(35), fue un ensayo abierto, aleatorizado, de tres meses de duración, llevado a cabo para demostrar la eficacia en términos de superioridad de Cystadrops® frente al estándar de tratamiento en Francia en el momento del estudio, una solución oftálmica de mercaptamina al 0,1%; ambos fármacos se administraron 4 veces/día. Secundariamente se evaluó el perfil de seguridad.

Se incluyeron pacientes con edad ≥ 2 años, con diagnóstico de cistinosis basado en la concentración de cistina de los glóbulos blancos, que debía de ser superior a 1,5 nmoles de hemicistina / mg de proteína, y la presencia de depósitos de cristales corneales. Los pacientes con enfermedad hepática, cardiológica o neurológica, o pacientes con cáncer, embarazo o lactancia fueron excluidos.

La unidad de aleatorización fue el paciente y la unidad de análisis, el ojo. Se aleatorizaron 32 pacientes, estratificados en función de si se había realizado en ellos el análisis mediante microscopía confocal *in vivo* (IVCM), y posteriormente por edades (≤11, 12-17, ≥18). Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio CHOC se detallan en la tabla A2. La media de edad fue de 17,1 (SD=13) años; 15 pacientes fueron asignados al brazo de Cystadrops® y 17 al de mercaptamina 0,1%. Un total de 31 pacientes (62 ojos) recibieron finalmente el tratamiento y completaron el estudio, con una media de duración del mismo de 89,6 (SD=14,5) días. Un paciente (brazo de mercaptamina 0,1%) abandonó el estudio tras la aleatorización; los 31 restantes finalizaron el estudio. El tratamiento no fue ciego ni para el paciente, ni para el clínico, ni para los coordinadores del estudio, debido a las diferencias en viscosidad que presentaban cada una de las presentaciones.

Las variables principal y secundarias fueron las mismas que las empleadas en el ensayo OCT-1. En el ensayo CHOC, la variable principal se midió en el día 90.

La puntación basal medida mediante IVCM en el grupo control fue de 10,8 (SD=3,5), mientras que en el brazo de Cystadrops® fue de 10,6 (SD=4,2); en nueve pacientes no se pudo realizar dicha prueba, fundamentalmente en los de menor edad, aunque en esos casos, que estuvieron presentes en ambos brazos, estaba previsto valorar la eficacia a través de las variables secundarias, y además se contempló la realización o no de la prueba en la aleatorización, de acuerdo con el diseño del estudio.

Los resultados de las variables se muestran en la tabla A3. El cambio total producido medido mediante IVCM desde el momento basal al día 90, teniendo en cuenta a todos los pacientes aleatorizados, fue de -4,60 (SD=3,12) en el grupo de Cystadrops®, mientras que en el brazo de mercaptamina 0,1% fue de -0,46 (SD=3,38); diferencia estadísticamente significativa, p<0,0001. La diferencia absoluta en el cambio total, medido mediante IVCM, entre los dos brazos fue de 3,84 (SD=0,89) [IC 95%: 2,11-5,59].

El cambio en la puntuación CCCS fue de -0,59 (SD=0,52) puntos en el grupo de Cystadrops®, mientras que se produjo un aumento de 0,11 (SD=0,24) en el de mercaptamina 0,1% (diferencia estadísticamente significativa, p<0,0015). De igual modo el grosor de los cristales se redujo 46,3 (SD=55,3) µm en el grupo de Cystadrops®, mientras que se produjo un aumento de 10,6 (SD=43,6) µm en el de mercaptamina 0,1% (diferencia estadísticamente significativa, p<0,0031). Se produjo un cambio en el grado de fotofobia con una diferencia entre ambos brazos de -0,7 (-0,37; -1,03) puntos (diferencia estadísticamente significativa, p<0,0048) a favor de Cystadrops®.

La agudeza visual mejoró en ambos brazos, -0,10 (SD=0,15) en el grupo de Cystadrops® y -0,07 (SD=0,15) en el de mercaptamina 0,1%. Del mismo modo, la sensibilidad al contraste mejoró en ambos casos (-0,20 (SD=0,27) y -0,14 (SD=0,20) respectivamente).

Se realizó un análisis de sensibilidad de la variable primaria de eficacia, en el que la unidad de análisis fue el paciente mientras que en el análisis primario la unidad fue el ojo, demostrando la misma magnitud en la reducción de cristales corneales en el grupo de Cystadrops® (-4,60), mientras que en el brazo de tratamiento mercaptamina 0,1% se observó una mejoría de -0,46 a -0,63, manteniéndose las conclusiones del análisis primario.

También se llevó a cabo un análisis de subgrupos entre la población adulta y pediátrica que evaluó a día 90 la reducción relativa del IVCM siendo del 44% y 36% en adultos y población pediátrica respectivamente en el brazo de Cystadrops®, y de 2% y 0,15% en el de mercaptamina 0,1%.

Otros datos de eficacia

Se dispone de un estudio (36) observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes que recibió Cystadrops® entre 2013 y 2017 en Francia. El objetivo principal de este estudio fue evaluar los eventos adversos, aunque también se dispone de resultados de eficacia. La evaluación oftalmológica incluyó evaluaciones de la agudeza visual (medida con la escala LogMAR de +2,3 a -0.3), la puntuación de cristales corneales (CCCS) y la gravedad de la fotofobia (de 0 a 5). No se dispone de la mediana de la duración de seguimiento de los pacientes.

Se incluyeron 130 pacientes, de los cuales la mayoría eran mujeres (50,8%). La edad media (SD) en el momento de la prescripción de Cystadrops® fue de 19,5 (13,8) años, con una mediana de 17 años (rango: 2-78). Los pacientes menores de 18 años se distribuyeron de forma relativamente uniforme entre las categorías de edad: 24 pacientes entre 2 y 6 años (18,5%); 17 pacientes (13,1%) entre 6 y 12 años, y 25 pacientes (19,2%) entre 12 y 18 años.

Se dispone de la edad media en el momento del diagnóstico para 125 pacientes. En el 92,8% (N=116) de los pacientes, el diagnóstico se realizó antes de los 12 años. En cuanto al tratamiento oftálmico previo, 14 pacientes no habían recibido ningún tratamiento oftálmico previo con mercaptamina y el 89,2% había recibido una formulación de colirio de mercaptamina. En el 24,1% de los pacientes, el tratamiento previo fue con una formulación hospitalaria de mercaptamina al 0,1%; en el 70,7% de los pacientes no se especificó la concentración de mercaptamina.

En la evaluación oftalmológica previa a la inclusión, los pacientes tenían una agudeza visual media (SD) de 0,13 (0,28) con una mediana de 0,0, que corresponde a una visión normal; una media de CCCS de 22,13 (0,72), con una mediana de 2,00, que indica una densidad de cristales corneales alta; y una puntuación media de fotofobia de 2,16 (1,34), con una mediana de 2,00, que corresponde a una incomodidad con la luz de leve a moderada.

En la cohorte, la mayoría de los pacientes (65,1%) recibieron una primera prescripción de cuatro instilaciones al día. Tras el inicio de Cystadrops®, el número medio de instilaciones fue de 3,3 (0,94) con una mediana de 4,0. Más de la mitad (55,4%) recibió la dosis recomendada de 4 gotas por ojo al día, y el 43,4% recibió dosis que oscilaban entre 1 y 3 gotas por ojo al día.

La puntuación media de agudeza visual disminuyó con el tiempo y tendió a 0,0, lo que corresponde a una agudeza visual normal. Las puntuaciones medias de CCCS tendieron a disminuir con el tiempo, estabilizándose tras unos 27 meses de tratamiento, entre 1,87 y 1,22 con una mediana de 2,0. La fotofobia disminuyó al cabo de 0-3 meses y se estabilizó con puntuaciones en torno a 1,7 y 1,5 con el tiempo.

Seguridad (23)

Estudios OCT-1 y CHOC

La población de seguridad incluyó un total de 39 pacientes tratados en el conjunto de estudios clínicos (8 en OCT-1 y 31 en CHOC).

En el estudio OCT-1, al cabo de 3 meses los pacientes estuvieron expuestos a una media de 4 gotas/día, que posteriormente se fue reduciendo en función de la mejoría clínica, siendo al final del estudio una media de 3 gotas/día. La duración de la exposición fue de 5 años. En el ensayo CHOC, los pacientes recibieron una media de 3,5 y 4,1 gotas/día en el grupo de Cystadrops® y mercaptamina 0,1% respectivamente, durante los tres meses de estudio.

En el estudio OCT-1 el número de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue de 73, los cuales tuvieron lugar en 7/8 pacientes (87,5%); ninguno de ellos supuso la interrupción del tratamiento.

En el estudio CHOC (N=31), un 66,7% de los sujetos tratados con Cystadrops® y un 81,3% de los tratados con mercaptamina 0,1% tuvieron eventos adversos, de los cuales 13,3% y 6,3% respectivamente se consideraron relacionados con el tratamiento, no siendo ninguno grave. Un paciente abandonó de manera temporal el tratamiento en cada una de las ramas y otro lo abandonó de manera definitiva en la rama de Cystadrops®.

En ambos estudios se recogieron los eventos adversos locales producidos por la instilación del fármaco (EAL), las cuáles fueron referidas por los pacientes.

En el estudio OCT-1, los pacientes refirieron escozor en el 87,5% (7) de los casos, visión borrosa en el 75% (6 pacientes), quemazón ocular en el 50% (4), molestia y prurito en el 25% (2), e irritación, hiperemia conjuntival y lagrimeo en el 12,5% (1).

En el estudio CHOC, todos los pacientes incluidos en el brazo de Cystadrops® (15) y el 75% (12/16) de los incluidos en el de mercaptamina 0,1%, refirieron al menos una EAL. Se notificaron eventos frecuentes de prurito y visión borrosa en 12 (80%) y 9 (60%) pacientes respectivamente en la rama de Cystadrops®, y en 8 (50%) y 7 (43%) en la de mercaptamina 0,1%; también se notificaron ardor y enrojecimiento en 10 (66,7%) y 9 (60,0%) pacientes en el brazo de Cystadrops®, y en 4 (25%) pacientes en ambos casos en el brazo de mercaptamina 0,1%. En todos los casos las frecuencias fueron menores en el grupo comparador, y se resolvieron en el 98% en un tiempo menor a 1 hora.

En el ensayo OCT-1, 6 (75%) pacientes experimentaron un total de 48 eventos adversos graves durante el seguimiento de 5 años, pero sólo uno (neovascularización corneal), se consideró relacionado con el tratamiento. En el estudio CHOC, se notificaron 4 eventos adversos graves en 4 (12,9%) pacientes (2 en la rama de Cystadrops® y dos en el de mercaptamina 0,1%). Ninguno de ellos se relacionó con el tratamiento. No se produjeron eventos adversos fatales en ningún caso.

Varios pacientes presentaron topografía corneal anormal durante el ensayo pivotal; sin embargo, no hubo evidencia de que se desarrollara durante el tratamiento con Cystadrops® o mercaptamina 0,1 %. Las evaluaciones de tinción corneal, queratocono, presión intraocular (PIO) y los exámenes de fondo de ojo no revelaron hallazgos específicos.

No se realizaron estudios comparativos de seguridad entre los diferentes grupos de edad, aunque sí se analizaron en el estudio CHOC los EAL en sujetos mayores y menores de 18 años, resultando similares en ambos grupos de edad, con una menor frecuencia en la población pediátrica.

Se prevé que la exposición sistémica tras la administración oftálmica de Cystadrops® sea baja. La administración tópica limita la exposición sistémica al medicamento y también el riesgo de eventos adversos sistémicos.

Otros datos de seguridad

De los 130 pacientes del estudio de la cohorte de pacientes que recibió Cystadrops® en Francia (36), 25 notificaron un total de 47 eventos adversos (4 graves y 43 no graves). Los eventos adversos notificados más frecuentemente fueron los trastornos oculares, representaron el 89,1% del total, y fueron notificados por el 29,5% de los pacientes.

Entre estos eventos, la irritación ocular representó el 29,8% de los eventos adversos, notificados por el 10% de los pacientes. El dolor ocular representó el 17% y se produjo en el 5,4% de los pacientes, y la visión borrosa representó el 8,5% de los eventos adversos y se produjeron en el 3,1% de los pacientes.

Ocho pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento con Cystadrops®, en dos casos debido a eventos adversos. Uno de estos pacientes informó de enrojecimiento, hormigueo, ardor y visión borrosa, y el otro paciente describió ardor y dolor con el tratamiento. El resto de las interrupciones temporales del tratamiento fue debido a otros motivos no relacionados. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a EA relacionados con Cystadrops®. Uno de estos casos se debió a queratitis repetida seguida de úlcera corneal, y el otro se debió a una intolerancia local.

Discusión

Cystadrops® ha demostrado, en el ensayo CHOC, superioridad en términos de eficacia frente a la formulación estándar disponible en el país donde se llevó a cabo los estudios (mercaptamina 0,1%). En este estudio se observó una disminución en el número de cristales de cistina (evaluados mediante IVCM) respecto del tratamiento de referencia en los 30 primeros días de tratamiento, y a los 90 días, el cambio medio obtenido (-4,60 (SD=3,12)) fue estadísticamente significativo. Se observaron asimismo diferencias significativas en el grosor y la escala específica de medida de cristales, que de igual modo mostraron superioridad de forma estadísticamente significativa.

En general, el diseño del ensayo pivotal se considera aceptable, teniendo en cuenta la baja frecuencia de la enfermedad. Sin embargo, con respecto a la duración de 3 meses del estudio pivotal, el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano, por sus siglas en inglés) de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) recomendó que los sujetos fueran tratados durante al menos 6 meses para demostrar una respuesta sostenida al tratamiento. Los datos del estudio a largo plazo apoyarían sin embargo los resultados del ensayo pivotal. Las escalas y/o técnicas empleadas para cuantificar las variables de eficacia son de uso habitual en esta enfermedad y se consideran adecuadas.

En cuanto al comparador, se escogió la formulación de mercaptamina utilizada habitualmente en el entorno en que se llevó a cabo el estudio, pero su concentración (0,1%) se puede considerar insuficiente. Hubiera sido deseable un diseño que incluyera la comparación con una formulación no viscosa de mercaptamina al 0,55%, para poder determinar por separado la contribución del aumento de concentración y de la formulación viscosa al efecto del tratamiento. Asimismo, la frecuencia de administración del comprador fue más baja de lo recomendado (ya que se administró 4 veces al día, en lugar de cada hora durante el día), por lo que se podría considerar que la posología del comparador fue subóptima. La diferencia en cuanto a viscosidad entre Cystadrops® y mercaptamina 0,1% podría justificar la falta de enmascaramiento de los pacientes.

Asimismo, la selección de las imágenes a valorar por el evaluador externo ciego a la identidad del tratamiento era realizada por un clínico no cegado, en base a la calidad de la imagen. Existe por lo tanto un riesgo de sesgos en la selección de imágenes, que puede haber distorsionado los resultados obtenidos. No obstante, los resultados de las medidas de los cristales mediante OCT y lámpara de hendidura fueron coherentes con los obtenidos mediante ICVM, así como la mejoría obtenida en la fotofobia. Los resultados de las variables secundarias apoyan los resultados de la variable principal, y en el caso de la fotofobia se pueden considerar de relevancia clínica, ya que es una de las principales manifestaciones clínicas de la patología. En cambio, la mejoría de la agudeza visual fue modesta, y la sensibilidad al contraste no mostró diferencias entre ambos brazos.

Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de encontrar una formulación eficaz y que permitiera una posología con un número de administraciones que facilitara la adherencia al tratamiento.

El estudio publicado en 2003 por Tsilou et al. (37), que comparaba una formulación con mercaptamina al 0,55% con fosfato monosódico al 1,85%, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,1% y cloruro de benzalconio 0,01%, con una formulación estándar de mercaptamina a la misma concentración (0,55%) y de cloruro de benzalconio (0,01%) en suero fisiológico (SF), no se obtuvieron los resultados esperados en cuanto a la reducción en la puntuación de la escala CCCS, de modo que la nueva formulación resultó menos eficaz que la formulación estándar. Este hecho refleja que los cambios en la formulación producen una variación en la respuesta. En un estudio no comparativo (38), donde se trataron 32 pacientes con una formulación magistral de mercaptamina al 0,55%, empeoraron significativamente los depósitos de cristales y no mejoró la fotofobia. Los autores atribuían esta falta de eficacia a posibles variaciones genéticas, y a la pobre absorción de mercaptamina a través de la córnea.

A fecha de redacción de este informe, Cystadrops® es el único medicamento producido industrialmente que ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis (23).

En nuestro entorno, los pacientes con cristales de cistina corneales debidos a cistinosis son tratados de forma habitual con fórmulas magistrales de mercaptamina a diferentes concentraciones que se elaboran y dispensan desde los servicios de farmacia hospitalaria (9,24,25). Las primeras formulaciones se han venido elaborando como excipientes SF y EDTA, entre otros. La evidencia que respalda la eficacia de dichas formulaciones se limita a publicaciones de casos aislados o de series de casos, (38,39), y en un estudio retrospectivo reciente (40) la formulación acuosa no consiguió controlar el depósito de cristales de cistina en la córnea. Todos ellos refieren que la administración ha de hacerse muy frecuentemente, hecho que podría comprometer la adherencia al tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos. Más recientemente, se han desarrollado formulaciones de mercaptamina en forma de hidrogel, utilizando excipientes viscosizantes como hialuronato sódico (9,24), incluyendo una en formato monodosis (41). Las formulaciones en hidrogel podrían aumentar la permanencia ocular de mercaptamina (9,42), como ocurre con Cystadrops®, y por tanto permitir la disminución del número de administraciones. Un estudio reciente, realizado en Hungría, (43) comparó Cystadrops® y una formulación magistral de mercaptamina al 0,55% elaborada según la farmacopea húngara en cuanto a las características farmacocinéticas, reológicas y de liberación del principio activo, hallando que la viscosidad, mucoadhesividad, disolución y permeabilidad eran mejores para Cystadrops®, pero que el perfil farmacocinético ex vivo era prácticamente equivalente para ambas formulaciones. Sin embargo, los resultados de este estudio son difícilmente aplicables a nuestro entorno, ya que la formulación magistral elaborada tenía una composición distinta a la que se emplea en España según la bibliografía (p.ej. se utilizó hidroxietilcelulosa como agente viscosizante) y por tanto sus características no pueden ser comparadas directamente. En el estudio de estabilidad realizado por Fernández-Ferreiro et al. (9), realizado en España, en el que se estudió una formulación de mercaptamina al 0,55% en hidrogel utilizando como viscosizante ácido hialurónico, y empleado nitrógeno para eliminar el oxígeno antes del cierre del envase para evitar la oxidación, tanto el pH, como la osmolalidad y la concentración de mercaptamina se mantuvieron prácticamente inalterados a los 30 días respecto de los valores iniciales. En el estudio de Martín-Sabroso et al. (44) se estudiaron seis formulaciones magistrales de mercaptamina 0,55% en diferentes condiciones de conservación durante un mes, entre ellas una como la propuesta por Fernández-Ferreiro et al. La degradación de cisteamina a cistamina fue del 20-35% en la formulación similar a la propuesta por Fernández-Ferreiro et al., y superior en las formulaciones no basadas en hidrogel. La inclusión de Cystadrops® en este estudio y su análisis bajo las mismas condiciones hubiera sido deseable. Este estudio fue financiado por el titular de la autorización de comercialización (TAC) de Cystadrops®.

En cuanto a las condiciones de conservación, la mayor parte de estos colirios requieren conservación en refrigeración (9,24,25,41), mientras que Cystadrops® no necesita ser conservado en frío una vez abierto el envase; no obstante, ha de ser desechado igualmente a los 7 días de su apertura (32). Esto puede suponer una ventaja, ya que permitiría que el

paciente lleve consigo la medicación tras el primer uso. Asimismo, que Cystadrops® sea un medicamento de fabricación industrial y por tanto con una formulación estandarizada podría evitar las diferencias que teóricamente se pueden producir en cuanto a la eficacia y seguridad del tratamiento con las distintas fórmulas magistrales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con los profesionales sanitarios (45). En muchas enfermedades crónicas, se ha demostrado que la adherencia disminuye a medida que aumenta la complejidad del régimen terapéutico (es decir, entre otras, los horarios de administración estrictos y el número de dosis al día) (45)). El tratamiento con Cystadrops® podría administrarse con menor frecuencia que las fórmulas magistrales en forma de solución acuosa (pero no tendría por qué ser así frente a las fórmulas magistrales en forma de hidrogel de mercaptamina), y, al menos teóricamente, esta diferencia podría implicar una mejora en la adherencia.

Sin embargo, a fecha de redacción de este informe no se dispone de resultados de adherencia con el tratamiento con Cystadrops® o las fórmulas magistrales oftálmicas de mercaptamina. El número de administraciones al día seguiría siendo relativamente elevado con el tratamiento con Cystadrops®, por lo que la adherencia al tratamiento podría seguir estando comprometida. Asimismo, tampoco se dispone de datos de calidad de vida durante el tratamiento con Cystadrops® o con otras presentaciones oftálmicas de mercaptamina.

Los EA más frecuentes en los pacientes tratados con Cystadrops® fueron los EA locales, destacando el escozor, la hiperemia ocular, la irritación ocular, la visión borrosa y el prurito ocular. Estos EAL se resolvieron mayoritariamente en un tiempo menor a una hora. El perfil de EA fue similar en el estudio a largo plazo.

Es importante resaltar que Cystadrops® tiene en su formulación cloruro de benzalconio como conservante. Se ha notificado que el cloruro de benzalconio, que se utiliza comúnmente como conservante en medicamentos para la vía tópica oftálmica, produce queratopatía punteada o queratopatía ulcerativa tóxica (32,46–49). Ciertas guías clínicas de otras patologías oculares establecen que los colirios de uso prolongado en patologías de la superficie ocular no deberían contener conservantes (50,51). Sería, por tanto, deseable disponer de una formulación alternativa de Cystadrops® sin conservantes o, al menos, con un conservante distinto de cloruro de benzalconio.

Durante el ensayo pivotal, varios pacientes presentaron topografía corneal anormal; sin embargo, no hay evidencia de que se desarrollara durante el tratamiento con Cystadrops® o mercaptamina 0,1 %. Aunque la evaluación de la tinción corneal no mostró un empeoramiento, el tratamiento con Cystadrops® fue relativamente corto, y la elección de cloruro de benzalconio como conservante en una formulación destinada a un tratamiento de por vida en sujetos con una patología de la superficie corneal requeriría una justificación adicional. El TAC ha considerado desarrollar una formulación de Cystadrops® sin conservantes, pero dado que mercaptamina se oxida fácilmente, no se ha encontrado una alternativa adecuada. El TAC también ha expresado que la eficacia podría reducirse si se elimina el cloruro de benzalconio, ya que se sabe que actúa como un potenciador de la permeabilidad. (23)

El sistema de cierre del envase de Cystadrops®, consistente en un vial de vidrio y un aplicador cuentagotas independiente que deben manipular los pacientes antes del primer uso, no es óptimo desde el punto de vista microbiológico y de conveniencia de uso para los pacientes, y puede aumentar el riesgo de contaminación (por tanto, un mayor riesgo de infección), así como de errores de medicación. Por lo tanto, el TAC incluyó unas instrucciones en el prospecto con el fin de mitigar estos riesgos. Además, durante la evaluación europea se recomendó el desarrollo de un nuevo envase tras la autorización de comercialización, consistente en un frasco listo para usar con cuentagotas ya colocado, y se llegó a un acuerdo con el TAC en ese sentido. Sin embargo, a fecha de redacción de este informe, el envase sigue siendo el inicialmente desarrollado.

Conclusión

Cystadrops® ha demostrado ser superior, de forma estadísticamente significativa, a una formulación de mercaptamina 0,1% sin excipientes viscosizantes, en la disminución de los cristales de cistina corneales en pacientes adultos y niños mayores de 2 años con cistinosis, a los 90 días de tratamiento. También ha demostrado superioridad estadísticamente significativa en variables clínicamente relevantes, como la fotofobia. Los resultados de una cohorte de pacientes confirmarían que la eficacia se mantiene a largo plazo. Debe tenerse en cuenta que la concentración del comparador elegido en el ensayo pivotal, y la pauta de administración, podrían considerarse insuficientes, por lo que los pacientes del brazo comparador podrían estar infratratados.

En cuanto a la seguridad, en el ensayo pivotal todos los pacientes tratados con Cystadrops® notificaron eventos adversos locales, aunque generalmente, transitorios y de una intensidad leve-moderada. Los datos disponibles a largo plazo muestran un perfil de seguridad similar al observado en el ensayo pivotal. Cystadrops® contiene como excipiente cloruro de benzalconio, un excipiente que puede causar irritación ocular y que, en general, no está recomendado en el tratamiento de patologías oculares crónicas.

En nuestro entorno, se elaboran diversas fórmulas magistrales de mercaptamina de composición variable, tratándose algunas de disoluciones acuosas del principio activo junto con excipientes que no modifican la viscosidad, mientras que otras son hidrogeles y por tanto permiten un mayor tiempo de permanencia ocular de mercaptamina, como sucede en el caso de Cystadrops®. Algunas de estas fórmulas magistrales se elaboran sin cloruro de benzalconio, evitando por tanto la toxicidad ocular de esta sustancia. Si bien estas fórmulas magistrales son empleadas de forma regular, la evidencia publicada en cuanto a eficacia es muy escasa. Asimismo, la elaboración de estas fórmulas depende de los servicios de Farmacia de cada hospital, y la disponibilidad, composición y concentración de éstas puede variar entre centros. Se han planteado dudas razonables sobre la estabilidad de dichas fórmulas magistrales, dada la rápida oxidación de mercaptamina, y se han propuesto, para solucionar este problema, estrategias en la formulación que minimicen el contenido de oxígeno residual en los envases. Cystadrops® es, a fecha de redacción de este informe, el único medicamento industrial con indicación autorizada en el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis, y la única formulación autorizada en la UE para la que se dispone de resultados de eficacia y seguridad procedentes de un ensayo aleatorizado.

Únicamente se dispone de la comparación directa entre Cystadrops® y un colirio acuoso de mercaptamina 0,1%, pero no se dispone de comparaciones directas o indirectas frente a hidrogeles de mercaptamina, cualquiera que sea la concentración, ni frente a colirios acuosos más concentrados, ni frente a formulaciones que no contengan cloruro de benzalconio.

Con la evidencia disponible actualmente, y teniendo en cuenta las ventajas posológicas, Cystadrops® representa una opción de tratamiento, al mismo nivel que las fórmulas magistrales de mercaptamina en hidrogel, de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis. La elección entre las distintas opciones de tratamiento para esta enfermedad, entre las que también se encuentran las fórmulas magistrales de mercaptamina en solución acuosa y en hidrogel, deberá llevarse a cabo en función de las características individuales de cada paciente, teniendo en consideración factores como la frecuencia de administración, la aparición de eventos adversos locales y la disponibilidad local o no de fórmulas magistrales y sus características. En este sentido, para ser tenidas en cuenta entre las opciones de tratamiento en esta patología, las fórmulas magistrales en hidrogel deberán contar con estudios de estabilidad bien caracterizados y elaborarse mediante estrategias de minimización de la oxidación de mercaptamina y evitando, en la medida de lo posible, el uso de excipientes relacionados con toxicidad ocular.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) y la Asociación Cistinosis España (ACE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento similares

Nombre	Cystadrops® (32)	Fórmulas magistrales de mercaptamina (9,24,25)
Presentación	Colirio en solución 3,8 mg/ml	Colirio en solución Algunas formulaciones en hidrogel tienen una viscosidad aumentada
Posología	La dosis recomendada es una gota en cada ojo, 4 veces al día durante las horas de vigilia. El intervalo recomendado entre cada instilación es de 4 horas. La dosis puede reducirse progresivamente (hasta una dosis diaria total mínima de 1 gota en cada ojo) dependiendo de los resultados del examen oftálmico (como depósitos de cristales de cistina en la córnea o fotofobia)	Ajustada en función de los resultados de los exámenes oftálmicos en cada paciente (variable entre 1 gota en cada ojo cada 2 a 6 horas)
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años de edad con cistinosis	No se dispone de ficha técnica por tratarse de fórmulas magistrales.
Eventos adversos	**Muy frecuentes:** dolor ocular, visión borrosa, irritación ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, depósito ocular, molestias en el lugar de instilación (principalmente ojos y pestañas pegajosos) **Frecuentes:** sensación anormal en el ojo, ojos secos, sensación de tener algo en el ojo, edema del párpado, irritación del párpado, alteración visual, orzuelo, dolor en el lugar de instilación	Escozor, prurito, quemazón ocular, visión borrosa, dolor ocular, enrojecimiento, picor, irritación, lagrimeo
Conveniencia	Posibilidad en algunos casos de disminuir el número de administraciones/día. Medicamento UH: dispensación en Servicio de Farmacia Hospitalaria	Número de administraciones/día podría ser reducido con algunas formulaciones. Elaboración y dispensación por Servicio de farmacia hospitalario.
Otras características diferenciales	Composición que confiere elevada viscosidad y parece por tanto mayor tiempo de permanencia en la superficie corneal. No requiere conservación en refrigeración una vez abierto: permite a los pacientes llevar consigo el producto durante el día Se requiere manipulación antes de la primera administración para unir el vial de colirio con el aplicador: posible riesgo de contaminación y de posibles infecciones asociadas.	Puede realizarse a diferentes concentraciones. Se han descrito formulaciones cuya composición facilita un mayor tiempo de permanencia en la superficie ocular que los colirios convencionales. Algunas formulaciones se envasan en formatos monodosis, lo que dificulta la contaminación del colirio y las posibles infecciones asociadas, mientras que otras se dispensan en un frasco con el aplicador ya incorporado. Composición podría ser variable en función del servicio de farmacia elaborador. Requiere conservación en refrigeración.

Tabla A2. Características basales ensayo CHOC (23)

Variable	Cystadrops® N= 15	Mercaptamina 0,10% N=16
Edad (años)		
Media (SD)	19,2 (15,15)	15,1 (10,3)
Rango	2,9-62,6	3,5-36,0
≥ 18 años (N)	7	5
12-17 años (N)	3	3
<12 años (N) [1]	5	8
Sexo		
Hombre	7	8
Mujer	8	8
Duración de la enfermedad (años)		
Media (SD)	15,9 (11,0)	13,8 (10,8)
Edad al diagnóstico (meses)		
Media (rango)	38 (5-360)	16 (5-46)
Agudeza visual (LogMar)		
Media (SD)	0,24 (0,36)	0,16 (0,30)
Rango	0,1-1,0	0,1-1,0
Sensibilidad al contraste		
Media (SD)	0,57 (0,37)	0,44 (0,30)
Rango	0,15-1,40	0,05-1,30
Fotofobia (según investigador)		
Media (SD)	1,9 (1,2)	1,7 (1,0)
Rango	0-4	0-4
IVCM		
N° pacientes con datos de IVCM[2] (ojos) [2]	N=11 (22)	N=12 (20)
Media (SD)	10,6 (4,2)	10,8 (3,5)
Rango	(3,2-19,0)	(4,2-16,2)
N° pacientes sin datos de IVCM	4	5
Densidad cristales		
Total ojos con crisitales corneales	N=30	N=32
Puntuación Media (SD)	2,3 (0,56)	2,0 (0,50)
Rango	1,50-3,00	1,00-3,00

[1] Dos de los niños incluidos en el brazo de Cystadrops® tenían < 6 años de edad.

[2] la medida sólo pudo llevarse a cabo en un ojo en dos pacientes (brazo de mercaptamina 0,10%) debido a ambliopía y cirugía de trasplante de córnea.

Tabla A3. Resultados de eficacia del ensayo pivotal (23)

Variable	Cystadrops ® N= 15	Mercaptamina 0,10% N=16	p
Variable principal			
Cambio producido en la densidad de los cristales de cistina corneales, medido mediante IVCM (día 90) N (ojos) Media (SD)	20 -4,60 (3,12)	17 -0,46 (3,38)	Diferencia: 3.84 ± 0.89 (IC 95%: 2,11-5,58) p<0,0001
Variables secundarias			
Puntuación CCCS N (N perdido) Media (DS) Min-Max Med (Q1-Q3)	30(0) -0,59 (0,52) -1,75;0,00 -0,50 (-1,00;0,00)	31(1) 0,11 (0,24) -0,25;0,50 0,00 (0,00;0,25)	0,00151
Grosor cristal (tomografía de coherencia óptica (OCT)) N (N perdido) Media (DS) Min-Max Med (Q1-Q3)	28(2) -46,3 (55,3) -230; 84 -34,0 (-74,5; -12,5)	29(3) 10,6 (43,6) -95,0; 83,0 20,00 (-8,0;42,0)	0,00311
Cambio en la fotofobia (medida por investigador) N (N perdido) Media (DS) Min-Max	30(0) -0,63 (0,77) -2,00;0,00	31(1) 0,07 (0,44) -1,00;1,00	0,00481
Cambio en la fotofobia (medida por paciente) N (N perdido) Media (DS) Min-Max	30(0) -0,27 (0,58) -2,00; 0,00	31(1) 0,23 (0,72) -2,00; 2,00	NS

Referencias

1. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gamez J, García-Villoria J, et al. Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: Recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. Nefrología. 2015;35(3):304–21.

2. Guo X, Schmiege P, Assafa TE, Wang R, Xu Y, Donnelly L, et al. Structure and mechanism of human cystine exporter cystinosin. Cell. 2022 Sep;185(20):3739-3752.e18.

3. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. Pediatr Nephrol. 2008 Jun;23(6):863–78.

4. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, Emma F, Goodyer P, Lipkin G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016 Jun;89(6):1192–203.

5. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, Noël LH, Goujon JM, Chadefaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2008 Jan;3(1):27–35.

6. Orphanet. Cistinosis. [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/es/disease/detail/213?name=cistinosis&mode=name

7. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation Cysteamine bitartrate (gastroresistant) for the treatment of cystinosis (EMA/COMP/405606/2010 Rev.1).

8. Ariceta G, Lara E, Camacho JA, Oppenheimer F, Vara J, Santos F, et al. Cysteamine (Cystagon(R)) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. Nephrol Dial Transplant. 2015 Mar 1;30(3):475–80.

9. Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, Gil-Martínez M, Rodríguez Ares MT, Touriño Peralba R, et al. Cysteamine ophthalmic hydrogel for the treatment of ocular cystinosis. Farm Hosp. 2017;41(6):678–87.

10. Levtchenko E, De Graaf-Hess A, Wilmer M, Van Den Heuvel L, Monnens L, Blom H. Comparison of Cystine Determination in Mixed Leukocytes vs Polymorphonuclear Leukocytes for Diagnosis of Cystinosis and Monitoring of Cysteamine Therapy. Clin Chem. 2004 Sep 1;50(9):1686–8.

11. García-Villoria J, Hernández-Pérez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatograhy-tandem mass spectrometry. Clin Biochem. 2013 Feb;46(3):271–4.

12. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal Crystals in Nephropathic Cystinosis: Natural History and Treatment with Cysteamine Eyedrops. Mol Genet Metab. 2000 Sep;71(1–2):100–20.

13. Schneider JA, Katz B, Melles RB. Update on nephropathic cystinosis. Pediatr Nephrol. 1990;4(6):645–53.

14. Katz B, Melles RB, Schneider JA. Recurrent Crystal Deposition After Keratoplasty in Nephropathic Cystinosis. Am J Ophthalmol. 1987 Aug;104(2):190–1.

15. Katz B, Melles RB, Schneider JA, Rao NA. Corneal thickness in nephropathic cystinosis. Br J Ophthalmol. 1989 Aug 1;73(8):665–8.

16. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. Cystinosis: Progress in a Prototypic Disease. Ann Intern Med. 1988 Oct 1;109(7):557.

17. Shams F, Oladiwura D, Ramaesh K, Livingstone I. Treatment of corneal cystine crystal accumulation in patients with cystinosis. Clin Ophthalmol. 2014 Oct;2077.

18. Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbe A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014 Sep 1;29(suppl 4):iv87–94.

19. Ariceta G. Cistinosis. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. [Internet]. Available from: https://www.nefrologiaaldia.org/393

20. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis. Arch Ophthalmol. 1986 May 1;104(5):706–11.

21. Fung AT, Fraser-Bell S, Ojaimi E, Sutton G. *In vivo* confocal microscopy and polarizing microscopy of the cornea in a patient with nephropathic cystinosis. Clin Experiment Ophthalmol. 2007 Apr;35(3):292–3.

22. Jones NP, Postlethwaite RJ, Noble JL. Clearance of corneal crystals in nephropathic cystinosis by topical cysteamine 0.5%. Br J Ophthalmol. 1991 May 1;75(5):311–2.

23. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Cystadrops (mercaptamine) (EMA/738656/2016) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cystadrops-epar-public-assessment-report_en.pdf

24. Servicio de Farmacia.Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Cisteamina 0,55% hidrogel oftálmico fórmula magistral. 2021; Available from: https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/sites/gregoriomaranon/files/2022-01/Cisteamina%200.55%C3%AF%C2%BF%C2%BD%20hidrogel.pdf

25. Herreros JMA. Cisteamina colirio 5,5 mg/ml (0,55%) 10 ml. In: Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª. Ediciones Díaz de Santos; 2003.

26. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Nov;80(11):3257–61.

27. Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. Eye. 1991 Nov;5(6):755–60.

28. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A Randomized Clinical Trial of Topical Cysteamine Disulfide (Cystamine) versus Free Thiol (Cysteamine) in the Treatment of Corneal Cystine Crystals in Cystinosis. Mol Genet Metab. 1998 Aug;64(4):237–42.

29. Witt S, Kristensen K, Hohenfellner K, Quitmann J. Health-related quality of life and patient-reported outcome measurements in patients with cystinosis. JIMD Rep. 2023 Mar;64(2):199–211.

30. González K, Eixarch T, Nuñez L, Ariceta G. Quality of life and mental health status in caregivers of pediatric patients with nephropathic cystinosis. Orphanet J Rare Dis. 2024 Nov 5;19(1):415.

31. Stabouli S, Sommer A, Kraft S, Schweer K, Bethe D, Bertholet-Thomas A, et al. Addressing the psychosocial aspects of transition to adult care in patients with cystinosis. Pediatr Nephrol. 2024 Oct;39(10):2861–74.

32. Ficha técnica Cystadrops (mercaptamina) colirio en solución [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/cystadrops-epar-product-information_es.pdf

33. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Cystadrops (mercaptamine) for the treatment of cystinosis (EMA/18807/2017). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-cystadrops-mercaptamine-treatment-cystinosis_en.pdf

34. Labbé A, Baudouin C, Deschênes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: The Cystadrops OCT-1 study. Mol Genet Metab. 2014 Mar;111(3):314–20.

35. Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. Investig Opthalmology Vis Sci. 2017 Apr 20;58(4):2275.

36. Liang H, Labbé A, Baudouin C, Plisson C, Giordano V. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. Br J Ophthalmol. 2021;105(5):608–13.

37. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, et al. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. Br J Ophthalmol. 2003;87(1):28–31.

38. Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, Tabbara KF. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. Br J Ophthalmol. 2017;101(9):1234–7.

39. Gräf M, Grote A, Wagner F. Cysteamin-Augentropfen zur Behandlung kornealer Zystineinlagerungen bei infantiler Zystinose. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. 1992;201(07):48–50.

40. Peeters F, Cassiman C, Van Keer K, Levtchenko E, Veys K, Casteels I. Ophthalmic Outcome in a Belgian Cohort of Cystinosis Patients Treated with a Compounded Preparation of Cysteamine Eye Drops: Retrospective Analysis. Ophthalmol Ther. 2019;8(4):623–33.

41. Castro-Balado A, Cuartero-Martínez A, Pena-Verdeal H, Hermelo-Vidal G, Schmidt A, Montero B, et al. Cysteamine Eye Drops in Hyaluronic Acid Packaged in Innovative Single-Dose Systems, Part II: Long-Term Stability and Clinical Ocular Biopermanence. Pharmaceutics. 2023 Nov 5;15(11):2589.

42. Buchan B, Kay G, Heneghan A, Matthews KH, Cairns D. Gel formulations for treatment of the ophthalmic complications in cystinosis. Int J Pharm. 2010;392(1–2):192–7.

43. Csorba A, Katona G, Budai-Szűcs M, Balogh-Weiser D, Molnár P, Maka E, et al. A Comparative Pharmacokinetic Study for Cysteamine-Containing Eye Drops as an Orphan Topical Therapy in Cystinosis. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1623.

44. Martín-Sabroso C, Alonso-González M, Fernández-Carballido A, Aparicio-Blanco J, Córdoba-Díaz D, Navarro-García F, et al. Limitations and Challenges in the Stability of Cysteamine Eye Drop Compounded Formulations. Pharm Basel Switz. 2021;15(1):2.

45. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf

46. Bell N, Rosin L. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. Clin Ophthalmol. 2013;2131.

47. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010;29(4):312–34.

48. Sarkar R. Effects of preservatives used in ocular medications on the eye: a comparative review. Ophthalmol J. 2021 Jan 25;6(0):44–52.

49. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. Eye. 2022 Feb;36(2):361–8.

50. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. Ocul Surf. 2017;15(3):575–628.

51. European Glaucoma Society. Terminologia y pautas para el glaucoma. 5ª edicion. Savona: PubliComm; 2020.