

Avances en el tratamiento del edema macular diabético

La introducción de las terapias de combinación anti-angiogénicas ofrece promesa en una enfermedad que frecuentemente desarrolla resistencia a los tratamientos convencionales.



El edema macular es una de las complicaciones más importantes de diversas enfermedades retinales de carácter inflamatorio y vascular, tales como la retinopatía diabética, la oclusión venosa retinal y la uveítis, siendo la primera causa de pérdida de visión en pacientes con diabetes. Aunque la introducción de los agentes anti-VEGF en la práctica clínica ha revolucionado el tratamiento del edema macular diabético (EMD), la enfermedad frecuentemente desarrolla resistencia, lo que impone la necesidad de desarrollar terapias más eficaces. Mientras que la fotocoagulación con láser ha sido durante años la terapia estándar, la introducción de las inyecciones intra-vitreales de agentes anti-VEGF y los implantes de corticosteroides han

cambiado radicalmente el paradigma de tratamiento. En tres grandes ensayos de fase III los anti-VEGF ranibizumab y aflibercept han demostrado su superioridad frente a la fotocoagulación, con mejoras en la agudeza visual y reducción tanto de la acumulación de fluido como de la severidad de la retinopatía diabética. Ziv-aflibercept, una versión molecularmente idéntica a aflibercept pero con mayor osmolaridad, ha demostrado su seguridad en dos ensayos clínicos en los que no hubo complicaciones oculares o sistémicas con el uso intra-vitreal de este fármaco. Al menos uno de estos ensayos halló beneficio en términos de agudeza visual tras la primera administración, el cual se mantuvo durante las 48 semanas de duración del ensayo.

En los pacientes que no responden a los anti-VEGF, los implantes intravitreales de corticosteroides constituyen la segunda línea de tratamiento. La terapia con Ozurdex, un implante de dexametasona de liberación lenta, ha mostrado eficacia en el EMD y un perfil de seguridad aceptable con tan solo cuatro o cinco aplicaciones en un periodo de tres años.

Nuevas Terapias

Para los pacientes que no responden a estos dos grandes grupos de terapias han sido desarrollados un nuevo implante, agentes anti-VEGF-A de siguiente generación y terapias de combinación. El implante Iluvien libera de manera sostenida hasta durante 36 meses fluocinolona acetona, un potente agonista del receptor de los glucocorticoides. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas tanto en un estudio de fase III como en la práctica clínica habitual. Su principal ventaja reside en asegurar la correcta dosificación, independientemente del seguimiento en consulta, y está indicado en pacientes que no han respondido a los corticosteroides ni presentan aumento de la presión ocular. Entre los nuevos anti-VEGF, cabe destacar brolicizumab, abicipar pegol y conbercept. Brolicizumab es un fragmento de cadena única correspondiente a la región variable de un anticuerpo anti-VEGF-A. Su interacción con este factor de crecimiento interfiere en la vía de activación de los receptores 1 y 2 del VEGF en las células endoteliales. Su bajo peso molecular y el elevado gradiente de concentración que genera entre el vítreo y la retina posibilitan una mayor distribución en la diana anatómica. Aunque todavía no se encuentran disponibles los resultados del estudio de fase III, que ha comparado brolicizumab con aflibercept en el EMD, dos grandes ensayos han reportado resultados esperanzadores en el tratamiento de la neovascularización asociada a la degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Abicipar pegol pertenece a una nueva clase de pequeñas proteínas caracterizadas por la presencia de dominios repetidos de anquirina y que presentan una elevada especificidad y afinidad por las proteínas a las que se unen. Como antagonista del VEGF-A, se distingue por sus elevadas potencia y vida media intra-vitreal. En un ensayo de fase II abicipar pegol proporcionó beneficio funcional y anatómico con menor frecuencia de administraciones que ranibizumab. Conbercept es una proteína de fusión que contiene dominios de los receptores 1 y 2 del VEGF, unidos a la región constante de la inmunoglobulina G1. Aunque esta estructura es similar a la de aflibercept, uno de los dominios de conbercept proporciona una estructura tridimensional óptima para la captura del VEGF, siendo ésta al menos 30 veces mayor que la proporcionada por ranibizumab o bevacizumab. Ello permite alcanzar el mismo efecto terapéutico con dosis menores. Aunque conbercept es un fármaco aprobado exclusivamente en China para el tratamiento de enfermedades retinales vasculares, incluido el EMD, su excelente perfil de eficacia y seguridad mostrado en la práctica clínica en ese país ha atraído la atención mundial como terapia prometedora, lo que ha motivado dos ensayos clínicos cuyos resultados preliminares indican mejoras en la agudeza visual y reducciones del grosor retinal en pacientes con EMD.

Terapias combinadas

Recientemente ha sido iniciado el desarrollo de terapias de combinación basadas en la adición de OPT-302 o ALG-1001 al tratamiento con agentes anti-VEGF-A. OPT-302 es un antagonista de los receptores 2 y 3 del VEGF, neutralizando la actividad del VEGF-C y -D. En un estudio de fase Ib de escalado de dosis en combinación con aflibercept, OPT-302 se asoció a mejoras anatómicas en la retina y a mayor agudeza visual, lo que ha motivado el inicio de un ensayo de fase IIa que se encuentra actualmente en marcha. ALG-1001 es la primera terapia peptídica de su clase, inhibiendo múltiples vías angiogénicas gracias a su capacidad de unirse a diferentes localizaciones en los receptores de las integrinas. En un ensayo de fase IIb en pacientes con EMD este agente ha ofrecido resultados prometedores, tanto como terapia secuencial o en combinación con bevacizumab.

El edema macular es una de las complicaciones más importantes de diversas enfermedades retinales de carácter inflamatorio y vascular

Junto con el VEGF-A, la angiopoyetina (Ang)-2 es considerada un factor clave en la patogénesis del EMD. Actúa como agonista parcial en el receptor Tie2, reprimiendo la actividad tirosina quinasa inducida por la Ang-1 en las células endoteliales, lo que resulta en la desestabilización de los vasos sanguíneos. El exceso de Ang-2 y VEGF-2 en el tejido retinal promueve, además, aumento de la permeabilidad vascular y neovascularización, presentando la Ang-2 actividad pro-inflamatoria a través de su capacidad de inducir el reclutamiento linfocitario. Entre las terapias actualmente en desarrollo dirigidas a la inhibición simultánea de la Ang-2 y del VEGF-A cabe destacar los anticuerpos bifuncionales, los cuales ofrecen un efecto superior al de la inhibición de ambos factores por separado. Faricimab es el primero de esta nueva clase de terapias y ha sido específicamente diseñado para su uso intra-vitreal. El reciente ensayo de fase II BOULEVARD con este agente biológico alcanzó su objetivo primario de ganancia de agudeza visual frente a ranibizumab a las 24 semanas, en pacientes con EMD sin tratamiento previo con anti-VEGF. En este ensayo los pacientes recibieron dosificaciones mensuales durante 20 semanas, con un seguimiento hasta la semana 36. Faricimab también alcanzó los objetivos secundarios de mayor reducción del grosor de subcampo central, del grado de severidad de la retinopatía diabética y mayor prolongación del tiempo hasta el re-tratamiento, en comparación con ranibizumab. Los efectos adversos asociados a la terapia con faricimab fueron los esperados, sin que se observara ninguno nuevo. Actualmente se encuentra en marcha un ensayo de fase III que evaluará la eficacia, seguridad y farmacocinética de faricimab a intervalos de administración de ocho semanas frente a aflibercept en pacientes con EMD. +