

Ranibizumab: molécula, perfil de seguridad, estudios clínicos y patrones de tratamiento

Ranibizumab: molecular structure, safety, clinical trials and treatment patterns

S. Viver, L. Sararols, MJ. Capella, S. Abengoechea

Resumen

En este capítulo se describen las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, así como el perfil de seguridad, tanto sistémico como ocular, del ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético (EMD). A continuación, se revisan los datos de su eficacia según los resultados de diversos estudios: RISE, RIDE, RETAIN, RESTORE y Protocolo I (DRCR.net). Por último, se detallan las diferentes pautas de tratamiento y manejo más actualizado del EMD (tratamiento mensual, PRN o "Treat & Extend").

Resum

En aquest capítol es descriuen les característiques farmacodinàmiques i farmacocinètiques, així com el perfil de seguretat, tant sistèmic com ocular, del ranibizumab en el tractament de l'edema macular diabètic (EMD). Posteriorment es revisen les dades de la seva eficàcia segons els protocols dels diferents estudis: RISE, RIDE, RETAIN, RESTORE i Protocol I (DRCR.net). Per últim, es detallen les diferents pautes de tractament i maneig més actualitzat de l'EMD (mensual, PRN o "Treat and Extend").

Abstract

In this chapter, the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and safety profile, both systemic and ocular, of ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME) are described. Then efficacy data are revised according to the results of various trials: RISE, RIDE, RETAIN, RESTORE and Protocol I (DRCR.net). Finally, there is an update on the different treatment regimens for DME (monthly treatment, PRN or "Treat & Extend").

7.2.1. Ranibizumab: molécula, perfil de seguridad, estudios clínicos y patrones de tratamiento

Ranibizumab: molecular structure, safety, clinical trials and treatment patterns

S. Viver¹, L. Sararols², MJ. Capella¹, S. Abengoechea¹

¹Colaborador del Centro de Oftalmología Barraquer. Unidad de Vítreo-Retina. Barcelona. ²Jefe de Servicio OMIQ (Hospital General de Catalunya). Jefe de la Unidad de Retina. Hospital General de Granollers y Hospital de Mollet del Vallès.

Correspondencia:

Sònia Viver

E-mail: docsonia@barraquer.com

Introducción

La seguridad de los fármacos antiangiogénicos adquiere considerable importancia en los pacientes diabéticos, pues por su enfermedad asocian una elevada morbilidad cardiovascular que, teóricamente, estas medicaciones podrían agravar¹.

Tres fármacos, ranibizumab, bevacizumab y afibercept, son los más ampliamente utilizados como terapia antiangiogénica intraocular. De estos, ranibizumab y afibercept han sido diseñados específicamente para administración intravítreo, mientras que bevacizumab no está autorizado para uso intraocular y se utiliza fuera de indicación en oftalmología.

Propiedades farmacológicas

Perfil farmacodinámico

A pesar de obtener similares resultados visuales, los agentes antiangiogénicos presentan diferencias significativas en su peso

y estructura molecular, lo que les confiere características farmacocinéticas diferentes, siendo la más importante la exposición sistémica tras su administración intravítreo. En general, cuanto mayor es la exposición sistémica a estos fármacos, mayor es la inhibición del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y con más frecuencia y gravedad aparecen los efectos indeseados sistémicos². Para entender un poco mejor el porqué de los efectos indeseados de estos fármacos, hay que recordar que los anticuerpos constan de dos dominios funcionales: la región Fab (fragmento de unión al antígeno) y la región Fc (fragmento cristalizable). El fragmento Fab es el encargado del reconocimiento del antígeno y, por lo tanto, el que más relación tiene con la acción terapéutica del fármaco. El fragmento Fc se une al receptor neonatal (FcRn) que actúa como mediador en el reciclado de las moléculas que contienen Fc nuevamente al torrente sanguíneo, resultando en una mayor vida media en suero. Así, las moléculas que contienen la región Fc, como bevacizumab y afibercept, escapan de las vías de aclaramiento sistémico y se acumulan en la sangre, sobre todo tras inyecciones repetidas, mientras que las que no lo contienen,

como ranibizumab, aparecen transitoriamente en la circulación sistémica y rápidamente son aclaradas del suero, con una menor inhibición del VEGF circulante y potencialmente menos efectos sistémicos adversos graves³.

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Es un fragmento Fab, con un peso molecular de 48 kDa, que va dirigido contra el VEGF-A humano.

Se conoce una penetración óptima en la retina y en el espacio subretiniano, con una vida media ocular de 9 días y, por el contrario, una vida media sistémica corta (2-4 h) tras la inyección intravítreo, por lo que su administración parece segura⁴.

Una vez inyectado en la cavidad vítreo se une al receptor de todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A (por ejemplo, VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 de la superficie de las células endoteliales, conduciendo a una reducción de la proliferación de células endoteliales, de la permeabilidad vascular y de la formación de neovasos⁵.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de longitud completa que inhibe todas las isoformas del VEGF-A y con un peso molecular de 149 KDa. Omite el catabolismo proteolítico y su reciclado de la circulación sistémica por medio de su unión al receptor FcRn de las células endoteliales, resultando en una vida media ocular de 6-7 días y sistémica de 20 días⁶. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante con fragmento Fc, con un peso molecular de 115 KDa, que se une a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 bloqueando todas las isoformas del VEGF-A y VEGF-B, y además el factor de crecimiento placentario⁷.

Perfil farmacocinético

Existe una información limitada de la farmacocinética de ranibizumab en pacientes con edema macular diabético (EMD) y la información se extrae por analogía de la conocida sobre los pacientes tratados con ranibizumab por degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa⁵.

Así, tras la administración intravítreo mensual de ranibizumab a pacientes con DMAE neovascular, sus concentraciones séricas fueron en general bajas, con valores máximos (Cmax) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml, valorado en un

ensayo de proliferación celular *in vitro*). La Cmax fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg por ojo.

Las concentraciones séricas en un número limitado de pacientes con EMD indican que no puede excluirse una exposición sistémica ligeramente superior en comparación con la observada en pacientes con DMAE neovascular.

Tras la administración intravítreo mensual de Lucentis®, 0,5 mg por ojo, se prevé que la Cmax de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración varíe en general en un rango de 0,79 a 2,90 ng/ml, y que la Cmin varíe en general en un rango de 0,07 a 0,49 ng/ml.

Es previsible que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Perfil de seguridad

Se han realizado diferentes estudios de fase II y fase III que evalúan la seguridad tanto sistémica como ocular de ranibizumab intravítreo.

En los estudios RESOLVE y RESTORE, los pacientes recibieron una media de 7-10 inyecciones en 1 año. En el RIDE y el RISE se trató mensualmente a los pacientes durante 2 años. También por 2 años, en DRCR.net-1, se trajeron los pacientes con una media de 11-13 inyecciones. Como conclusión, tras un periodo de tratamiento de entre 1 y 2 años con ranibizumab en monoterapia o como adyuvante al láser para el tratamiento del EMD, se puede considerar que el ranibizumab es en general bien tolerado, con un perfil de seguridad comparable al de los estudios pivotales de ranibizumab para su indicación en DMAE.

A pesar de lo comentado, hay que tener en cuenta que todos estos estudios contaron con unos estrictos criterios de selección, excluyendo aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, diabetes e hipertensión mal controlada y fallo renal; condiciones, por otra parte, muy comunes en la población diabética, por lo que el riesgo de eventos sistémicos puede estar infravalorado. También deberían diferenciarse la frecuencia y la gravedad de las complicaciones sistémicas graves en los pacientes enrolados en estudios donde se aplicaron pautas de tratamiento mensual de los que hicieron PRN (*Pro Re Nata*)⁸ o incluso *Treat and Extend* (TE)⁹.

En un metaanálisis de Yanagida y Ueta¹⁰ de los estudios antes mencionados, se concluyó que el tratamiento con ranibizumab gozaba de una buena tolerabilidad y seguridad sistémica en los pacientes diabéticos cuidadosamente seleccionados y con pautas de tratamiento PRN. Además, se apunta la necesidad de estudiar la seguridad de este antiangiogénico en diabéticos con mayor riesgo cardiovascular, y por tanto más representativos de la población diabética real, y con periodos más largos y más intensivos de tratamiento¹⁰.

Efectos adversos oculares

Por efectos adversos oculares entendemos aquellos derivados de la manipulación del vial, del mantenimiento de la jeringa y de la propia inyección.

El estudio RESOLVE reportó una tasa de efectos adversos oculares, en general de intensidad leve, del 59,8% en el grupo de ranibizumab, respecto al 34,7% del grupo *sham*, respectivamente. Los eventos más comunes fueron, por orden de frecuencia, los siguientes: hemorragia subconjuntival (22,5% vs. 14,3%), aumento de la presión intraocular (19,6% vs. 0%), dolor ocular (15,7% vs. 16,3%), cuerpos flotantes (7,8% vs. 0%), aumento de la lagrimación (4,9% vs. 0%), sensación de cuerpo extraño (8,4,9% vs. 2,0%), prurito ocular (3,9% vs. 0%), irritación ocular (3,9% vs. 2,0%), hemorragia vítreo (2,9% vs. 0%), hiperemia ocular (2,9% vs. 8,2%), visión borrosa (2,9% vs. 2,0%) y endoftalmitis (2,9% vs. 0%).

Los efectos adversos oculares graves reportados para el grupo de ranibizumab, pero no para el de *sham*, en el estudio RIDE fueron catarata traumática (0,4%), endoftalmitis (1,2%), aumento de la presión intraocular (0,4%), desprendimiento de retina (0,4%) y uveítis (0,4%); similares a los reportados en el RISE, con catarata traumática (0,8%) y endoftalmitis (0,4%).

En el estudio RESTORE, la combinación de ranibizumab con láser no se asoció a un incremento en la frecuencia de eventos adversos oculares, en comparación con la monoterapia con ranibizumab (42,6% vs. 42,5%). Los efectos adversos más frecuentes fueron, para el grupo de ranibizumab y láser, de ranibizumab en monoterapia y de láser en monoterapia (respectivamente), dolor ocular (8,3% vs. 11,3% y 10,9%), hiperemia conjuntival (5,0% vs. 7,8% y 5,5%), hemorragia conjuntival (8,3% vs. 7,0% y 0%), sensación de cuerpo extraño (6,7% vs. 4,3% y 1,8%), EMD (2,5% vs. 3,5% y 3,6%) y déficit visual (1,7% vs. 3,5% y 0,9%). No hubo efectos adversos graves en ningún paciente que recibiera ranibizumab.

Efectos adversos sistémicos

Los efectos adversos sistémicos son aquellos relacionados con el fármaco inyectado por vía intraocular y su potencial paso al torrente sanguíneo, con la consiguiente inhibición sistémica del VEGF.

Los datos de tolerabilidad de la mayoría de los estudios con ranibizumab en población diabética revelan que no se han detectado nuevos efectos adversos no oculares graves, en comparación con estudios con ranibizumab para cualquier otra indicación¹¹.

En el estudio RESOLVE se reportaron efectos sistémicos adversos del 62,7% y el 65,3% en el grupo de ranibizumab y *sham*, respectivamente. El efecto adverso más común fue la nasofaringitis (9,8% vs. 2,0%). Hay que señalar que hubo un fallecimiento por infarto agudo de miocardio en el grupo de ranibizumab. Los incidentes de hipertensión o accidentes ateroembólicos fueron similares en todos los grupos.

En los estudios RIDE y RISE, en pacientes diabéticos, comparando un grupo con ranibizumab y otro grupo con *sham*, se presentaron efectos sistémicos graves de tipo tromboembolia arterial (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 2,9% y un 4,1%, respectivamente; hipertensión en un 8,8% vs. 10,2%, y hemorragias extraoculares en 2,0% vs. 0%.

Eficacia

A continuación serán expuestos diferentes resultados de los principales ensayos clínicos que demuestran la eficacia de ranibizumab en el tratamiento del EMD.

Estudios RISE y RIDE

Se trata de dos estudios paralelos, metodológicamente idénticos, de fase III, multicéntricos, con doble enmascaramiento, aleatorizados y controlados con inyección simulada, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de ranibizumab intravítreo en el EMD¹².

Se incluyeron adultos con pérdida de visión debido a EMD (mejor agudeza visual corregida [MAVC] entre 20/40 y 20/320 equivalente Snellen) y espesor foveal central ≥275 µm en tomografía de coherencia óptica (OCT) *time-domain*. En total fueron incluidos 759 pacientes (377 en el estudio RISE y 382 en el RIDE). Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento

intravítreo mensual: inyección simulada, ranibizumab 0,3 mg o ranibizumab 0,5 mg. A partir del tercer mes, todos los pacientes fueron evaluados mensualmente para valorar la necesidad de fotocoagulación focal o en rejilla macular, según criterios establecidos en el protocolo.

En cuanto a los resultados de agudeza visual, en el estudio RISE el 44,8% de los pacientes tratados con ranibizumab 0,3 mg y el 39,2% de los tratados con ranibizumab 0,5 mg ganaron ≥ 15 letras a los 24 meses, en comparación con el 18,1% de los que recibieron una inyección simulada. En el estudio RIDE, las proporciones correspondientes fueron del 33,6%, el 45,7% y el 12,3%, respectivamente. En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas (Figura 1).

La MAVC media en los grupos de ranibizumab fue mejorando progresivamente, con una mejora media sobre los pacientes del grupo placebo de 8,5 a 9,9 letras ETDRS al mes 24. Un menor número de pacientes tratados con ranibizumab experimentaron pérdida visual significativa (≥ 15 letras ETDRS) y un mayor número de ellos consiguieron MAVC $\geq 20/40$ al mes 24, en comparación con el grupo placebo.

Las mejorías de agudeza visual en los pacientes tratados con ranibizumab se acompañaron de rápidas reducciones en el edema macular. Las diferencias entre los grupos de ranibizumab y de

inyección simulada fueron estadísticamente significativas desde el día 7 y en todos los controles posteriores.

En el grupo de pacientes tratados con ranibizumab se llevaron a cabo menos procedimientos de fotocoagulación durante los 24 meses del estudio (promedio de 0,3-0,8 vs. 1,6-1,8 en los grupos de inyección simulada).

En el tercer año de estos estudios, los pacientes del grupo de inyección simulada pudieron pasar al grupo de tratamiento con ranibizumab 0,5 mg mensual. Los resultados visuales observados en los pacientes tratados con ranibizumab en el mes 24 se mantuvieron hasta el mes 36. La proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras respecto a la visita inicial en los grupos de placebo/0,5 mg, 0,3 mg y 0,5 mg fue del 19,2%, el 36,8% y el 40,2%, respectivamente, en el estudio RIDE, y del 22,0%, el 51,2% y el 41,6%, respectivamente, en el estudio RISE. El tratamiento tardío de los pacientes tratados inicialmente con inyección simulada no produjo la misma mejoría de agudeza visual observada en los pacientes inicialmente aleatorizados a ranibizumab. En los grupos de ranibizumab, las reducciones en el espesor foveal central observadas al mes 24 se mantuvieron, en promedio, hasta el mes 36 (Figura 2)¹³.

A partir de los 36 meses se inició un periodo de extensión abierta con el objetivo de determinar si la eficacia y la seguridad conseguidas con ranibizumab mensual pueden mantenerse con un

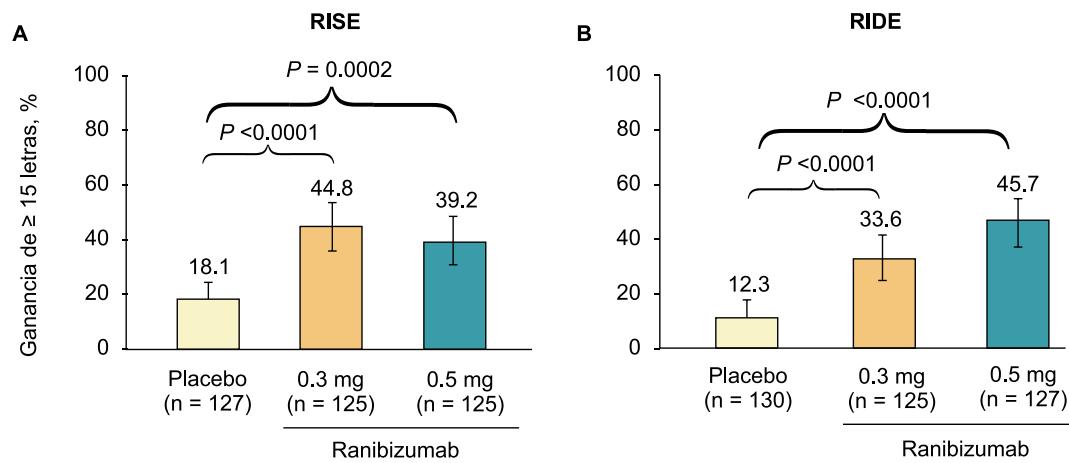


Figura 1. Resultados de agudeza visual a los 24 meses. Porcentaje de pacientes que ganaron ≥ 15 letras ETDRS desde el inicio hasta los 24 meses en el estudio RISE (A) y RIDE (B). (Tomada de: Nguyen QD, et al. *Ophthalmology*. 2012;119: 789-801.)

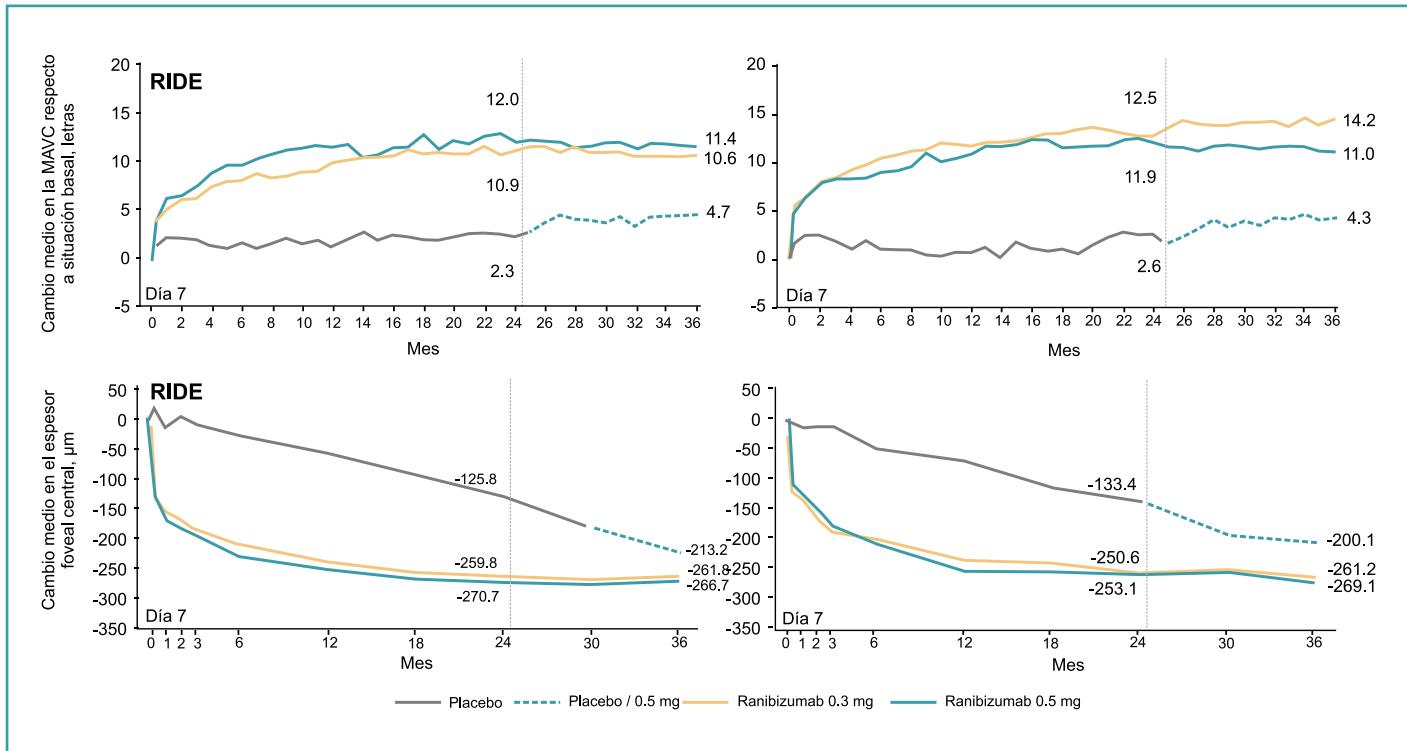


Figura 2. Cambio medio en la MAVC y en el espesor foveal central a los 24 y 36 meses del inicio del estudio. (Tomada de: Brown DM et al. *Ophthalmology*. 2013;120: 2013-22).

menor número de inyecciones. El tratamiento solo se administraba cuando se objetivaba EMD en la OCT o cuando la MAVC empeoraba más de cinco letras respecto al mes 36. Durante un periodo de seguimiento medio de 14,1 meses se administraron una media de 4,5 inyecciones. Aproximadamente el 25% de los pacientes no requirieron tratamiento adicional. El tiempo medio hasta el primer retratamiento fue de unos 3 meses. La MAVC media se mantuvo estable en los pacientes tratados de nuevo. El espesor foveal central fue en general estable, con una tendencia hacia un engrosamiento discreto en todos los pacientes al relajar la terapia estricta mensual¹⁴.

Estudio RETAIN

Se trata de un estudio de fase IIIb a 24 meses, aleatorizado, simple ciego, multicéntrico y controlado, con tres grupos paralelos de tratamiento: ranibizumab 0,5 mg “tratar y extender” (TE) asociado o no a fotocoagulación, y ranibizumab 0,5 mg PRN. El objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad del régimen TE con/sin

fotocoagulación asociada respecto al régimen PRN en cuanto a la MAVC en pacientes con EMD¹⁵.

Se incluyeron pacientes con MAVC entre 78 y 39 letras ETDRS (aproximadamente 20/32-20/160 equivalente Snellen), con afectación visual debida a EMD de cualquier extensión o engrosamiento. En total, se aleatorizaron 372 pacientes.

Todos los pacientes recibieron inyecciones mensuales de ranibizumab 0,5 mg hasta la estabilización de la MAVC (sin variación en 3 meses consecutivos con tratamiento). El investigador decidía el retratamiento en el grupo PRN y el intervalo de tratamiento en los grupos TE, basándose en la pérdida de la estabilidad de la MAVC debido a la actividad del EMD. En el grupo de TE y fotocoagulación, los pacientes recibieron tratamiento con fotocoagulación en el día 1 y luego según criterio del investigador.

El régimen TE permitía ir incrementando los intervalos entre tratamientos según la estabilidad de la enfermedad. La pérdida

visual debida a la recurrencia de la enfermedad obligaba a reiniciar el tratamiento mensual hasta restablecer la estabilidad visual. El intervalo máximo permitido fue de 3 meses.

Ambos regímenes TE (con/sin fotocoagulación) demostraron ser no inferiores respecto al régimen PRN en cuanto al cambio medio de la MAVC desde el inicio hasta el mes 1-12 (TE y fotocoagulación: +5,9 letras; TE: +6,1 letras; PRN: +6,2 letras). El cambio

medio en la MAVC en el mes 24 fue similar en todos los grupos (+8,3 letras, +6,5 letras y +8,1 letras, respectivamente). El espesor foveal central se redujo en todos los grupos de tratamiento en el mes 12 y persistió hasta el mes 24 (Figura 3). El número medio de inyecciones fue de 12,4 y 12,8 en los grupos de TE y fotocoagulación y de solo TE, respectivamente, y de 10,7 en el grupo PRN. Los regímenes TE mostraron un 46% de reducción en el número

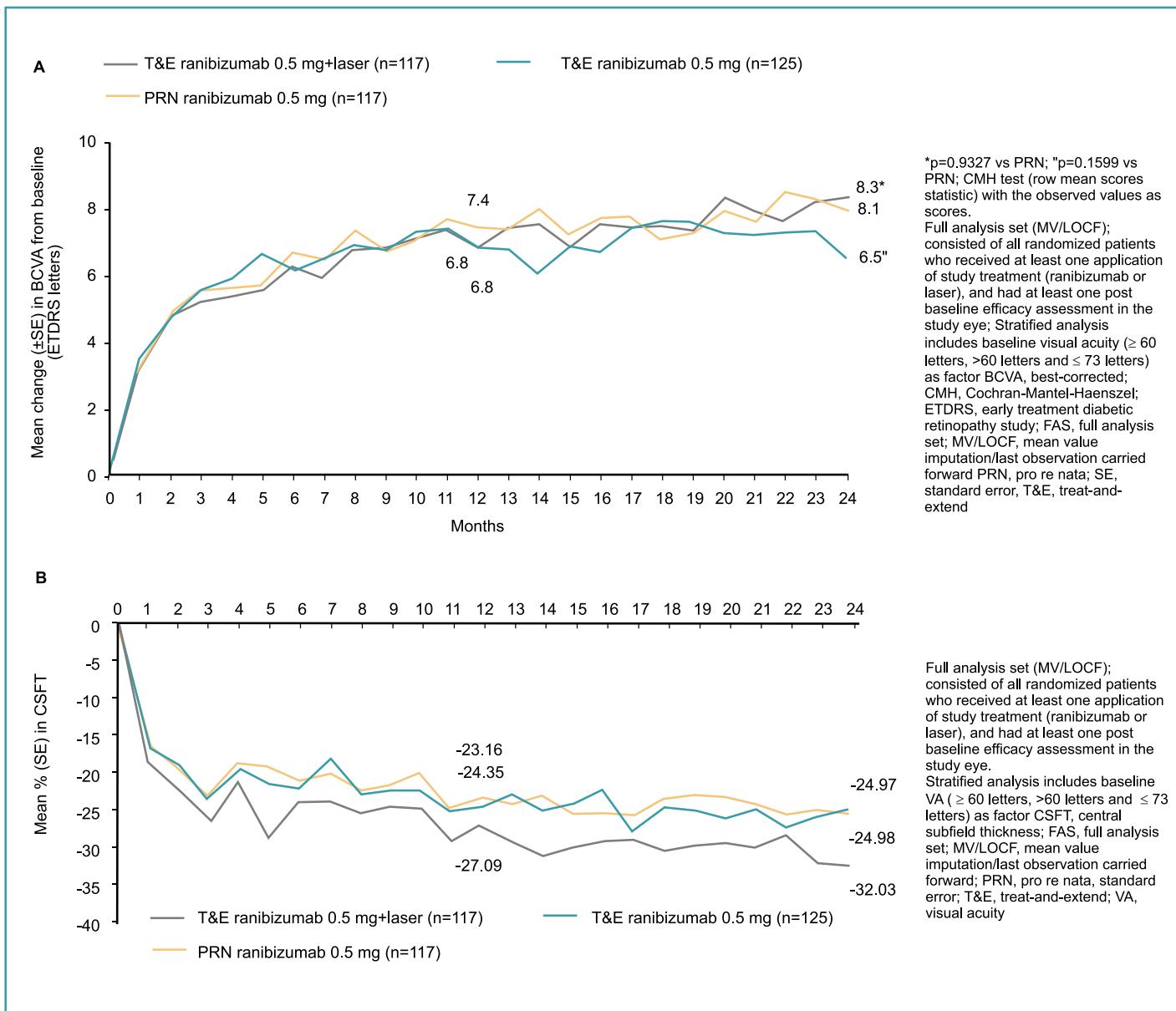


Figura 3. (A) Cambio medio en la MAVC desde el inicio hasta los meses 12 y 24. * $p=0.9327$ vs. PRN. # $p=0.1599$ vs. PRN. **(B)** Porcentaje de cambio medio en el espesor foveal central desde el inicio hasta los meses 12 y 24. (Tomada de: Prünte C, et al. Br J Ophthalmol. 2016;100:787-95).

de visitas. Más del 70% de los pacientes mantuvieron su MAVC con intervalos de tratamiento ≥ 2 meses durante los 24 meses del estudio. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de TE en los meses 12 y 24; es decir, asociar tratamiento con fotocoagulación al ranibizumab TE no proporcionó mejorías adicionales en los resultados visuales y no afectó al número de inyecciones requeridas. La mayoría de los pacientes del grupo de TE más fotocoagulación (77,8%) recibieron solo una sesión de fotocoagulación en 24 meses.

Estudio RESTORE

Se trata de un estudio clínico diseñado para valorar la eficacia y la seguridad de ranibizumab intravítreo en el EMD. Inicialmente fueron tres los grupos de tratamiento: ranibizumab 0,5 mg en monoterapia, ranibizumab más láser, y solo láser. Tras una fase de carga, los pacientes eran tratados en función de criterios de progresión. Los resultados al año de seguimiento fueron favorables al grupo de ranibizumab en monoterapia, con una ganancia media de agudeza visual de 7,9 letras, frente a 7 en el grupo de tratamiento combinado, si bien es cierto que no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas⁸. El grupo tratado con láser en monoterapia obtuvo una discreta mejoría, de 2,3 letras. Respecto a la disminución del espesor foveal, el grupo con tratamiento combinado consiguió una disminución de 139,7 μm , frente a las 127,8 μm de ranibizumab en monoterapia. Estos datos no fueron estadísticamente significativos. El grupo de láser, de nuevo, quedó en evidencia con una discreta disminución media de 63,3 μm .

Posteriormente se publicaron los datos de la extensión del estudio RESTORE¹⁶. Se trata de un estudio de fase IIIb de 24 meses de seguimiento (del mes 12 al 24 del estudio RESTORE original), en los que los pacientes de los tres grupos de tratamiento podían recibir ranibizumab de forma individualizada, así como realizar láser cuando se considerara. En esta extensión, los investigadores persistían enmascarados respecto del grupo del estudio inicial a los 12 meses al que pertenecían los pacientes. Los que pertenecían originalmente al grupo de ranibizumab en monoterapia mejoraron la media de ganancia de agudeza visual en ocho letras al mes 36. Los que pertenecían al grupo de tratamiento combinado con ranibizumab más láser obtuvieron una mejora de 6,7 letras al mes 36. Los del grupo de láser en monoterapia mejoraron considerablemente sus resultados respecto del mes 12, con una

ganancia media de 6 letras. Este hecho evidencia que la mejora de la agudeza visual es posible tras el inicio del tratamiento con ranibizumab en pacientes que han sido tratados solo con láser, aunque no se consiguen los mismos rangos de agudeza visual que si se han tratado de inicio con ranibizumab. Respecto a la disminución del espesor foveal en el subcampo central, los tres grupos presentan resultados muy similares, con descensos de 142,7, 142,1 y 145,9, respectivamente. En cuanto a la media de inyecciones realizadas desde el inicio del estudio RESTORE, en el grupo de ranibizumab en monoterapia fue de 14,2, en el grupo de tratamiento combinado fue de 13,5 y en el grupo de láser en monoterapia fue de 6,5.

Este estudio reveló el mantenimiento de los valores de agudeza visual objetivados al año de tratamiento con ranibizumab intravítreo durante los siguientes 2 años de tratamiento.

Protocolo I (DRCR.net)

Recientemente se han publicado los resultados de este estudio con 5 años de seguimiento, en el que esencialmente se busca objetivar diferencias entre realizar fotocoagulación con láser de forma precoz asociada a ranibizumab intravítreo frente a realizar fotocoagulación diferida (a partir de los 6 meses) asociada a ranibizumab intravítreo¹⁷. A los 5 años, la media de ganancia de agudeza visual en el grupo de láser inicial asociado a ranibizumab intravítreo fue de 8 letras. En el grupo en que el láser se difirió más allá de 24 semanas, la ganancia fue de 10 letras. Respecto del cambio del espesor foveal del subcampo central medido por OCT, los valores de ambos grupos son muy similares: 167 y 165 μm , respectivamente.

Este estudio, con análisis a los 5 años de seguimiento, demuestra que la mejora de la agudeza visual y la reducción del espesor foveal objetivados en los años previos de seguimiento se mantienen en el quinto año de seguimiento. Asimismo, se evidencian mejores agudezas visuales (si bien son únicamente 2 letras) en el grupo en que se realizó la fotocoagulación con láser de forma diferida.

Pautas de tratamiento

Es importante valorar los resultados de cada estudio según la pauta de tratamiento estipulada en ellos. Los resultados de eficacia no pueden extrapolarse a otras pautas de dosificación o a pautas de frecuencia de uso diferentes a la estudiada. Es por ello que la

pauta de uso de los fármacos para una patología determinada puede llegar a ser tanto o más importante que la eficacia del fármaco en sí.

Considerando el incremento de la incidencia de diabetes en nuestra población, la alta incidencia del EMD en los pacientes diabéticos, la cronicidad del EMD y su mal pronóstico a largo plazo, se empezaron a realizar pautas más laxas que no precisaran control mensual, para evitar la sobrecarga de los servicios de oftalmología, mejorar el cumplimiento y evitar molestias de desplazamiento y de tratamiento al paciente y a su familia, pero los resultados de eficacia variaron y pasaron a ser subóptimos, sobre todo si tratamos de manera laxa en el primer año.

Para mejorar el beneficio/riesgo y la eficacia/coste, en la práctica clínica se vienen usando diferentes estrategias de flexibilidad de tratamiento, que también se han estudiado en estudios multicéntricos.

En el estudio RELIGHT¹⁸ se realizó tratamiento mensual fijo durante los primeros 3 meses, con seguimiento PRN mensual hasta los 6 meses, y a partir de los 6 meses y hasta los 18 meses control PRN bimensual. Los resultados fueron buenos, manteniendo la mejoría de la agudeza visual de los primeros 6 meses en los 12 meses siguientes en la mayoría de los pacientes. Hay que tener en cuenta que es un estudio que solo evalúa 109 pacientes, y por ello los resultados deben ser interpretados con cautela.

La primera publicación del uso del régimen TE en DMAE exudativa fue la de Spaide, en 2007¹⁹, y aunque su uso en EMD ya se aplicaba en la práctica clínica imitando la filosofía de la DMAE, no se publicó como estudio multicéntrico hasta que aparecieron los resultados del estudio RETAIN, en octubre de 2015¹⁵.

En el estudio RETAIN se demostró que ambos regímenes de TE, tanto el asociado como el no asociado a láser, no eran inferiores al tratamiento PRN mensual y conseguían mejorar y mantener esa mejoría de la visión en los pacientes a lo largo de los 24 meses que duró el estudio. Esta pauta de TE de RETAIN precisó más inyecciones intravítreas que el grupo PRN (media de 12,4 y 12,8, en los 24 meses, en los grupos de TE más laser y TE, respectivamente), en comparación con el grupo PRD (10,7 inyecciones en 24 meses). Esta diferencia en el número de inyecciones se debe a tres motivos: 1) en los 24 meses, el régimen TE requería un mínimo de 10 inyecciones, frente a las tres inyecciones mínimas del grupo PRN; 2) el máximo intervalo libre de inyecciones en el

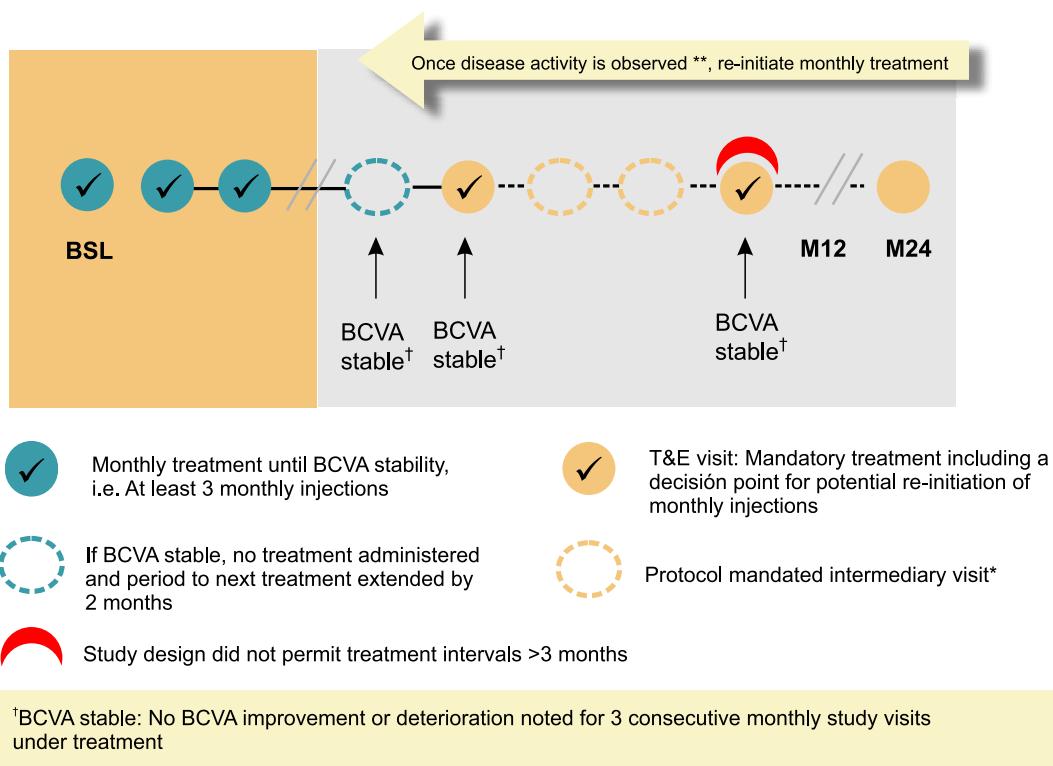
grupo TE era de 3 meses, no siendo así para los PRN; y 3) cualquier disminución de la agudeza visual con EMD precisaba el retorno al tratamiento mensual hasta la estabilización de nuevo según este protocolo, y probablemente en muchos casos no hubiera sido necesario (Figura 4).

En el estudio RETAIN hubo aproximadamente un 40% de reducción de las visitas en los grupos TE, y esto supone ya de por sí una reducción muy interesante tanto para los pacientes como para los retinólogos. Dado que los criterios de retratamiento volviendo al régimen mensual y el hecho de no permitir más allá de 3 meses de intervalo sin tratar son muy proactivos (similar a los TE de la DMAE exudativa), y teniendo en cuenta la patología de EMD que estamos considerando aquí, podemos plantearnos que un TE menos estricto tal vez conseguiría resultados similares con menos inyecciones.

En la práctica clínica real del EMD, los retinólogos no suelen hacer el tratamiento mensual fijo y suelen seguirse dos tipos de pauta: PRN o TE.

El tratamiento PRN más estricto y similar al de los estudios consistiría en tratamiento mensual hasta conseguir la estabilización de la visión máxima del ojo, lo que significa tres visitas consecutivas tratando el paciente y no variando la visión, con una visita con evaluación de la visión, OCT y exploración macular y de la retina periférica mensualmente. Si en la visita mensual se aprecia que hay disminución de la visión con recidiva del EMD, se deberá tratar de nuevo. Se citará otra vez al paciente mensualmente, con valoración de la agudeza visual, OCT y exploración, no solo de la mácula, sino también de la retina periférica en midriasis, hasta hallar de nuevo pérdida de agudeza visual con recidiva del EMD, debiendo tratar de nuevo si se da esta situación. Este régimen se suele poder hacer de manera estricta solo en pacientes muy conscientes de su enfermedad, con relativo buen estado general, una familia muy predisposta a cumplir las visitas y un servicio de oftalmología poco masificado. Debería intentarse seguir correctamente como mínimo durante el primer año.

El tratamiento con régimen TE más similar al del estudio RETAIN sería tratamiento mensual hasta conseguir la estabilización de la agudeza visual (de nuevo nos referimos a tres visitas consecutivas tratando al paciente y no variando la visión), con una extensión de la visita con tratamiento a 2 meses, con control de la agudeza visual, OCT y exploración del fondo de ojo, y tratamiento intravítreo. Si la agudeza visual está estable, pasaremos a nueva visita de control y tratamiento a los 3



**Patient's BCVA worsened due to DME disease activity

*First T&E visit followed 1-month after the visit at which stabilisation was confirmed

*Scheduled between the T&E visits for masking purposes only i.e. no study treatment was administered and no decisión for study treatment was made. For the PRN (control) regimen, each monitoring visit was also a potential treatment visit

BCVA, best-corrected visual acuity; BSL, baseline; DME, diabetic macular oedema; M, months; T&E, treat-and-extend

The treat-and-extend (T&E) treatment algorithm. *Scheduled between the T&E visits where no study treatment was administered and no decisión for study treatment was made. Fort he pro re nata (PRN; control) régimen, each monitoring visit was also a potential treatment visit.

†Best-corrected visual acuity (BCVA) stable; no BCVA improvement or deterioration noted for three consecutive monthly study visits under treatment.

**Patient's BCVA worsened due to diabetic macular oedema (DMO) disease activity. First visit followed 1 month after the visit at which stabilisation (at month 3) was confirmed. BSL, baseline; M, months.

Figura 4. Esquema de la pauta TE seguida en el estudio RETAIN.

meses. Si a los 2 meses de la última visita de tratamiento, tratando con inyección intravítreo de ranibizumab, se aprecia que hay disminución de la visión con recidiva del EMD, se recomendaría recortar de nuevo la extensión realizada por última vez y volver a la previa, con agudeza visual, exploración, OCT y retratamiento con ranibizumab de nuevo si hay mejoría. Para más seguridad, sería recomendable anotar esta pauta actual como la recomendable para ese ojo, y seguir dicha pauta tres veces como mínimo consiguiendo la estabilidad antes de extender de nuevo las citas.

El tratamiento en régimen de TE en el EMD es una forma controlada de atender a nuestros pacientes diabéticos de una manera más cómoda para ellos y para nosotros, en la que ambas partes conocen cuándo deben acudir y qué se va a realizar en cada visita, superando el estrés y la incertidumbre de esperar a ver el resultado de la visita y de la OCT para saber si se va a tratar o no, y además permitiendo a las consultas oftalmológicas organizar mejor los recursos al poder planear de antemano el número de inyecciones²⁰.

Bibliografía

1. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors; the Framingham study. *Circulation*. 1979;59:8-13.
2. Avery RL, Castellarin A, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injection of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;O:1-6.
3. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114:2179-82.
4. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:859-70.
5. Blick SKA, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab. *Drugs*. 2007;67:1199-206.
6. Avastin (bevacizumab) solution for intravenous infusion prescribing information. (Consultado el 11/3/2014.) Disponible en: http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf
7. Stewart MW. Aflibercept (VEGF-TRAP): the next anti-VEGF drug. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10:497-508.
8. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; The RESTORE Study Group. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-25.
9. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al; RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:787-95.
10. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema. Meta-analysis of randomized trials. *Retina*. 2014;34:629-35.
11. Frampton JE. Ranibizumab in diabetic macular oedema. *Drugs*. 2012;74:509-23.
12. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801.
13. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-22.
14. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al; RIDE and RISE Research Group. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology*. 2015;122:2504-13.
15. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al; RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:787-95.
16. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-12.
17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:57-68.
18. Pearce I, Banerjee S, Burton BJ, et al; RELIGHT Study Group. Ranibizumab 0.5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment: 18-month, multicenter, phase IIIB RELIGHT study. *Ophthalmology*. 2015;122:1811-9.
19. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:679-80.
20. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina*. 2015;35:1489-506.