

Combinación de tratamientos en el edema macular diabético

Combination treatments in diabetic macular edema

MJ. Rubio Caso

Resumen

En el tratamiento del edema macular diabético existen diversas estrategias terapéuticas, tal y como se ha ido viendo en los capítulos previos. El uso combinado de estos tratamientos, ya sea de manera secuencial o solapada durante la ventana terapéutica de cada fármaco, ofrece ventajas interesantes para los pacientes que son pobres respondedores al tratamiento en monoterapia. Los diferentes estudios realizados al respecto ofrecen resultados que son, a veces contradictorios, y son necesarios ensayos clínicos a largo plazo que puedan comparar los tratamientos en monoterapia con las diferentes combinaciones terapéuticas. Por tanto, en el uso combinado de los tratamientos para el edema macular diabético se debería individualizar cada caso y tener en cuenta los efectos secundarios aditivos.

Resum

En el tractament de l'edema macular diabètic hi han diverses estratègies terapèutiques, tal com s'ha anat veient en els capítols previs. L'ús combinat d'aquests tractaments, ja sigui de manera seqüencial o solapada durant la finestra terapèutica de cada fàrmac, ofereix avantatges interessants pels pacients que són pobres respondents al tractament en monoteràpia. Els diferents estudis realitzats al respecte ofereixen resultats que són, a vegades contradictoris, i són necessaris assajos clínics a llarg termini que puguin comparar els tractaments en monoteràpia amb les diferents combinacions terapèutiques. Per tant, a l'ús combinat dels tractaments per l'edema macular diabètic s'hauria d'individualitzar cada cas i tenir en compte els efectes secundaris additius.

Abstract

In the treatment of diabetic macular edema there are several therapeutic strategies, as it has been explained in previous chapters. The combined use of these treatments, either sequentially or overlapping manner during the therapeutic window of each drug, offers interesting advantages for patients who are poor responders to monotherapy. The different studies performed until now provide results that are sometimes contradictory and are necessary long-term clinical trials that compare treatments in monotherapy with different therapeutic combinations. Therefore, each case should be individualized and take into account the additive side effects.

7.5. Combinación de tratamientos en el edema macular diabético

Combination treatments in diabetic macular edema

MJ. Rubio Caso

Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Marcos J. Rubio Caso

E-mail: mjrubioretina@gmail.com

Introducción

La introducción de la terapia antiangiogénica en el tratamiento del edema macular diabético (EMD) ha desplazado a la fotocoagulación láser focal como principal herramienta terapéutica en esta indicación. Además, la aparición de corticoides intravítreos diseñados específicamente para su uso intraocular ha aumentado el rango de tratamientos disponibles.

Aunque los resultados obtenidos en monoterapia con antiangiogénicos son incuestionables¹, existe un porcentaje no despreciable de pacientes que no mejoran con monoterapia. Cada una de las modalidades terapéuticas combinables actúa sobre un aspecto diferente en la fisiopatología del EMD. Los antiangiogénicos actúan sobre el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), molécula implicada en el aumento de la permeabilidad vascular en respuesta a la isquemia tisular. Los corticoides disminuyen las concentraciones de citocinas proinflamatorias que participan en el establecimiento del EMD². Por último, la fotocoagulación con láser focal, si bien su mecanismo de acción íntimo es desconocido, ha sido ampliamente estudiada en modelos experimentales de EMD.

Cuando hablamos de combinación de tratamientos nos referimos a dos estrategias:

- *Tratamientos secuenciales*: se produce una aplicación secuencial de tratamientos con la idea de obtener una mejor respuesta o una ventaja clínica respecto a los esquemas en monoterapia. Por ejemplo, la aplicación de fotocoagulación con láser focal tras el uso de antiangiogénicos para disminuir el edema macular y delimitar el área a tratar.
- *Tratamientos booster*: se produce una aplicación de varias modalidades terapéuticas durante la ventana de acción de estas modalidades para aumentar su efecto. Por ejemplo, el uso combinado de implantes de dexametasona intravítreos y antiangiogénicos para aumentar la respuesta en edemas refractarios.

Fotocoagulación con láser

Muchos de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotales en EMD habían recibido tratamientos con fotocoagulación con láser previo a su inclusión. Además, en estos ensayos se instauraron diferentes esquemas de rescate con fotocoagulación focal durante el seguimiento. Por tanto, la

combinación de láser focal y antiangiogénicos ha sido ampliamente estudiada en ellos^{3,4}.

El ensayo clínico Protocolo I del DRCR.net estudió el tratamiento del EMD en cuatro brazos terapéuticos: láser focal precoz + ranibizumab (RBZ), láser focal diferido + RBZ, láser focal precoz + placebo y láser focal precoz + triamcinolona intravítreo durante 2 años. Las dos modalidades de tratamiento combinado de RBZ + láser fueron superiores en beneficio a los brazos de láser + placebo y de triamcinolona + láser⁵. En la extensión de dicho estudio se pudo comprobar una diferencia en el número de retratamientos con láser entre los pacientes con estrategia de láser precoz y los pacientes con estrategia de láser diferido, sin que la combinación de RBZ y láser pudiera disminuir el número de inyecciones necesarias⁶.

Chen *et al.*⁴ llevaron a cabo un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con RBZ y RBZ + láser en comparación con láser focal, y concluyen la superioridad de los resultados anatómicos y funcionales de cualquier estrategia terapéutica que incluya RBZ, en monoterapia o en combinación. Además, la combinación de láser con RBZ parece ser equivalente a RBZ en monoterapia⁴. Por tanto, es difícil deducir a partir de ellos alguna ventaja de las combinaciones de antiangiogénicos y fotocoagulación con láser.

Uno de los supuestos aducidos para justificar esa falta de efecto es que la fotocoagulación con láser tiene baja reproducibilidad en un ensayo clínico debido al alto grado de subjetividad inducida por el médico tratante. Sin embargo, en un pequeño ensayo clínico utilizando un sistema de navegación láser para la fotocoagulación focal se consiguió una disminución en el número de inyecciones de antiangiogénicos en el grupo del tratamiento combinado, aunque los beneficios funcionales del tratamiento fueron similares en ambos grupos⁷.

Corticoides

Los corticoides aplicados de forma intravítreo pueden inhibir las citocinas inflamatorias que intervienen en la patogénesis del EMD. Al actuar a un nivel diferente a los antiangiogénicos, pueden representar una buena herramienta para tratar aquellos casos en los que el edema es refractario al tratamiento estándar. Sin embargo, los efectos secundarios asociados a los corticoides intravítreos, en especial la catarata y el glaucoma, limitan el beneficio de estos tratamientos en comparación con los antiangiogénicos¹.

Históricamente, el uso de corticoides intravítreos se realizó inyectando acetato de triamcinolona (TA) en la cavidad vítreo⁸. En la actualidad se dispone de dispositivos de liberación de dexametasona (DEX)⁹, como Ozurdex®, que son los más utilizados en la práctica clínica debido a la predictibilidad de sus efectos secundarios y al aumento de la seguridad para el paciente, respecto a la triamcinolona.

Algunos ensayos clínicos han explorado la eficacia de la combinación de antiangiogénicos y corticoides buscando ese efecto¹⁰⁻¹⁵. Respecto al uso de triamcinolona, Ahmadieh *et al.*¹⁰ encontraron un efecto aditivo del uso de TA intravítreo en el tratamiento inicial del EMD refractario con tres inyecciones de bevacizumab (BVZ), que no se pudo verificar en el seguimiento posterior. Soheilian y su grupo exploraron el uso de BVZ en monoterapia en comparación con terapia combinada con BVZ y TA y contra fotocoagulación con láser en monoterapia. En un primer trabajo¹² compararon los resultados a 12 semanas y se demostró la superioridad de la monoterapia con BVZ sobre el láser, sin ver un efecto aditivo en el tratamiento combinado con BVZ + TA. En un segundo estudio¹³ realizado durante 6 meses se demostró la superioridad de BVZ en monoterapia sobre el láser en monoterapia, sin observar ningún efecto aditivo de la TA. Por último, estos beneficios de la monoterapia con BVZ a 6 meses sobre las otras dos estrategias no se verificó tras 24 meses de seguimiento, aunque la media de mejora de la agudeza visual fue mayor en el grupo de BVZ en monoterapia que en las otras dos opciones¹⁴. En contraposición, Faghhi *et al.*¹¹ realizaron un estudio similar comparando BVZ en monoterapia, BVZ y TA combinada, y láser focal en monoterapia, siendo incapaces de encontrar diferencias en la agudeza visual a las 16 semanas. Pudo apreciarse una mejoría anatómica en los brazos con BVZ en monoterapia y BVZ + TA combinada respecto al láser.

Maturi *et al.*¹⁵ estudiaron el efecto del tratamiento combinado de BVZ + DEX en pacientes con EMD refractario al tratamiento con BVZ durante 12 meses. Aunque ambas pautas ofrecieron mejorías de la agudeza visual similares, hubo diferencias en la mejora de la morfología macular en el grupo de la terapia combinada. Profundizando en este hallazgo, los pacientes que más se beneficiaron del implante de DEX fueron aquellos que llevaban mayor número de inyecciones de BVZ previo al estudio, apuntando la utilidad de la pauta combinada en EMD refractario al tratamiento. Los pacientes tratados en el grupo de monoterapia recibieron tres inyecciones más de BVZ respecto de los de terapia combinada, pero eso se consiguió colocando 2,1 implantes de DEX en este grupo.

Por último, Callanan *et al.*¹⁶ han explorado la combinación del implante de DEX + láser focal contra láser en monoterapia en EMD difuso durante 12 meses. Al final del estudio, no se encontraron diferencias entre ambas modalidades respecto al número de pacientes que mejoraban 10 o más letras, aunque sí hubo diferencias en la mejora de la agudeza visual en el grupo de combinación hasta el mes 9.

Otras combinaciones

Además de las combinaciones de fármacos intravítreos en el tratamiento del EMD, debido a que esta enfermedad es sistémica tiene sentido el uso de fármacos locales junto a fármacos sistémicos que potencien su efecto. Campochiaro *et al.*¹⁷ han presentado recientemente un prometedor ensayo de fase IIa sobre el uso de un fármaco activador de Tie2 de aplicación subcutánea (AKB-9778), en combinación con RBZ, en el tratamiento del EMD. La activación de Tie2 ha demostrado experimentalmente inhibir la permeabilidad vascular y la angiogénesis. Se estudió el uso de AKB-9778 subcutáneo en monoterapia, el uso de RBZ en monoterapia y la combinación del activador + RBZ. En este ensayo se comprobó la eficacia del tratamiento combinado a 12 semanas en la disminución del grosor foveal respecto a las monoterapias, siendo mínima la resolución del edema en el grupo tratado con AKB-9778 en monoterapia y constatándose el efecto aditivo de la activación de Tie2 junto a la inhibición del VEGF. Este trabajo ilustra una nueva posibilidad de combinación de fármacos de uso local con fármacos sistémicos para tratar esta patología.

Otras alternativas futuras potencialmente combinables para el tratamiento del EMD, como abicipar pegol o ESBA 1008 como antiangiogénicos, ocriplasmina o luminate (ALG-001) (péptido anti-integrina) como tratamientos para la separación de la adhesión vitreomacular, y los inhibidores de la calicreína como KVD001, son varias de las prometedoras alternativas que pueden aportar nuevas combinaciones que podrían mejorar las alternativas actuales. Estas terapias están en fase inicial de desarrollo y en los próximos años pueden aportar poderosas combinaciones^{18,19}.

Conclusión

La combinación de diferentes tratamientos en el EMD parece, sobre el papel, una excelente idea. Sin embargo, los trabajos publicados aportan evidencia muy contradictoria. Hacen faltar

ensayos clínicos a largo plazo, que utilicen fármacos antiangiogénicos como Ranibizumab o Aflibercept que han constatado su eficacia en ensayos clínicos pivotales, en combinación con los corticoides comúnmente utilizados, como Ozurdex®, para verificar el efecto aditivo en el tratamiento de esta patología.

Un prometedor ensayo de fase II en marcha del DRCR Network Protocolo U (ClinicalTrials.gov NCT01945866) explorará los efectos de la terapia combinada de RBZ + DEX a corto plazo (24 semanas) respecto a RBZ en monoterapia, aplicadas de forma mensual. El diseño del estudio está optimizado para ver la eficacia de la combinación de DEX + RBZ en el EMD persistente, para lo cual se aleatoriza el uso de DEX o placebo a partir de la semana 12. Este estudio puede arrojar mucha información clínicamente útil sobre dicha combinación, aunque tras la publicación de los resultados obtenidos en el ensayo de DRCR Network Protocolo T a 2 años ha quedado patente que son necesarios estudios a largo plazo para ver diferencias clínicamente relevantes entre los fármacos aprobados para esta indicación.

Es necesaria una buena definición del paciente con EMD refractario al tratamiento convencional en monoterapia para su correcta clasificación en las pautas de manejo clínico²⁰. Los tratamientos combinados dirigidos a este grupo podrían obtener mejores respuestas anatómicas y funcionales, aportando mayor eficacia clínica a pesar de la mayor morbilidad asociada al uso de más de un fármaco.

En resumen, el uso de terapias combinadas en el EMD hasta la fecha no ha demostrado, de forma categórica, ser más efectivo que las estrategias en monoterapia comúnmente utilizadas de forma categórica, y su aplicación debe reservarse a casos concretos, cuando las circunstancias clínicas del paciente lo precisen, y teniendo en cuenta los efectos secundarios aditivos.

Bibliografía

- Mitchell P, Wong TY. Diabetic METGWG. Management paradigms for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:505-13.e1.
- Zhang W, Liu H, Rojas M, Caldwell RW, Caldwell RB. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy.* 2011;3:609-28.
- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology.* 2014;121:1045-53.
- Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic

- macular edema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9:e115797.
5. Diabetic RCRN, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010;117:1064-77.e35.
 6. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015;122:375-81.
 7. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One.* 2014;9:e113981.
 8. Diabetic RCRN. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115:1447-9e1.
 9. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121:1904-14.
 10. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:483-9.
 11. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:941-8.
 12. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina.* 2007;27:1187-95.
 13. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:1142-50.
 14. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina.* 2012;32:314-21.
 15. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-vegf injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. *Retina.* 2015;35:1604-14.
 16. Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013;120:1843-51.
 17. Campochiaro PA, Khanani A, Singer M, et al. Enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 Tie2 activation combined with vascular endothelial growth factor suppression. *Ophthalmology.* 2016;123:1722-30.
 18. Tolentino MS, Tolentino AJ, Tolentino MJ. Current and investigational drugs for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25:1011-22.
 19. Stewart MW, Flynn HW, Schwartz SG, Scott IU. Extended duration strategies for the pharmacologic treatment of diabetic retinopathy: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13:1277-87.
 20. Hussain RM, Ciulla TA. Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:365-74.