

SISTEMA INTRAVÍTREO BIOERUDIVEL DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE MICROESFERAS DE TRIAMCINOLONA (RETAAC). COMUNICACIÓN PRELIMINAR DE SU UTILIDAD POTENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

INTRAVITREAL BIOERUDIVEL SUSTAINED-RELEASE TRIAMCINOLONE MICROSPHERES SYSTEM (RETAAC). PRELIMINARY REPORT OF ITS POTENTIAL USEFULNES FOR THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

CARDILLO JA¹, SOUZA-FILHO AA³, OLIVEIRA AG⁴

El edema macular afecta aproximadamente al 29% de los pacientes diabéticos con una duración de la enfermedad de 20 años o más y es responsable de una significativa pérdida de agudeza visual en esta población (1). El estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS —«Early Treatment Diabetic Retinopathy Study»—) demostró un beneficio significativo de la fotocoagulación con láser focal para el tratamiento del edema macular clínicamente significativo (2). Sin embargo, los ojos con edema macular difuso conllevan un pronóstico particularmente malo y la fotocoagulación láser es como mucho paliativa más que curativa (2,3), lo cual incita el interés por enfoques terapéuticos alternativos.

Recientemente, la administración intravítrea de acetónido de triamcinolona (AT) ha proporcionado al oftalmólogo una herramienta adicional para el tratamiento de los ojos con edema macular difuso diabético (4). A pesar de la aparente eficacia establecida, aún persisten preocupaciones tales como una inaceptablemente corta duración del efecto y los problemas relacionados con las reinyecciones (hemorragia vítrea, endoftalmítis y desprendimiento de retina). Con el objetivo teóricamente de

aumentar y prolongar sus efectos terapéuticos, se ha sugerido la sencilla solución de inyectar mayores dosis de triamcinolona intraocular (habitualmente 25 mg), pero con el riesgo añadido de potenciar sus efectos secundarios. Es evidente la necesidad de encontrar una estrategia de manejo más razonable y optimizada utilizando la triamcinolona intravítrea para tratar el edema macular diabético.

Centrándose en la relativamente corta vida media de la mayoría de las medicaciones en su forma libre para uso intravítreo, se han estudiado con interés varios sistemas de liberación controlada (prolongada) de droga desde la última mitad de la década de 1980. Estos sistemas son capaces de liberar el fármaco durante periodos de tiempo más prolongados que las formulaciones convencionales y pueden hacer más razonable la estrategia farmacológica de tratamiento de las enfermedades retinianas crónicas. Hay evidencia creciente que indica la utilidad de las microesferas biodegradables para la liberación vitreoretiniana de la droga, lo cual ofrece una excelente alternativa para disminuir los riesgos asociados a las inyecciones intravítreas múltiples (5). Estos sistemas erosionables tienen la ventaja inherente frente a los sistemas no erosionables de desa-

¹ MD. Unidad avanzada de diagnóstico y tratamiento de la retina. Hospital de Olhos de Araraquara, Araraquara-SP, Brasil. Departamento de Oftalmología, Sección de Farmacología Ocular, UNIFESP-EPM, San Pablo-SP, Brasil.

² PharmD. Departamento de Oftalmología, Sección de Farmacología Ocular, UNIFESP-EPM, San Pablo-SP, Brasil.

³ PharmD, PhD. Escuela de Ciencias Farmacéuticas, Universidad del Estado de San Pablo-UNESP, Araraquara, San Pablo, Brasil.

E-mail: hospitaldeolhos@uol.com.br

parecer gradualmente del sitio de implantación. Además, las microesferas tienen el beneficio frente a sistemas de mayor tamaño de poder ser administrados en una sencilla inyección y, como resultado, de satisfacer la mayoría de los requerimientos de un sistema transportador de liberación intravítrea ideal. Por otro lado, los implantes convencionales con forma de perdigón requieren un aplicador de diseño costoso con un mecanismo invasivo de liberación debido a la necesidad habitual de agujas de grueso calibre y a la colocación escleral incómoda. Es importante además asegurar que el sistema elegido para el tratamiento es seguro y bien tolerado, para eliminar cualquier efecto tóxico potencial. Aunque nunca ha sido probado completamente en humanos, el polímero biodegradable poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) usado en nuestro sistema tiene una larga historia de seguridad y biocompatibilidad.

Por consiguiente, nuestros esperanzadores resultados experimentales preliminares y la falta de estudios clínicos animaron a los autores a investigar la respuesta terapéutica y la tolerancia ocular de una única inyección intravítrea de 1 mg de AT en un sistema de microesferas con liberación controlada (referido en este estudio como el sistema RETAAC) comparándolo con una única inyección intravítrea de 4 mg de AT para el tratamiento del edema macular difuso diabético. Si se demuestra que es beneficioso y seguro, este abordaje mínimamente invasivo e innovador puede permitir un modo factible de liberar cantidades terapéuticas prolongadas de AT a la retina, superando el corto efecto terapéutico de la formulación en forma libre convencional y la mayor parte de las barreras a la implantación a las que se enfrentaba el sistema convencional de tipo perdigón.

A pesar de su implicación clínica limitada debido al número relativamente bajo de la muestra (nueve pacientes), la presente comunicación de casos clínicos es una extensión de investigaciones actualmente publicadas ya que permite una comparación directa entre la inyección de 1mg-RETAAC frente a 4 mg-AT para el edema macular difuso diabético en cuanto a la seguridad y a los resultados anatómicos y funcionales. En conjunto, se observó una clara tendencia a largo plazo en favor de la inyección RETAAC (1 mg) frente a AT (4 mg). Las mediciones cuantitativas del grosor macular central (GMC) por tomografía de coherencia óptica (OCT) mostraron una reducción a partir de la línea de base mayor del 59% (RETAAC) y del 56% (AT) en las visitas

de seguimiento al mes y a los tres meses, respectivamente, y la diferencia en el GMC entre los ojos a los que se inyectó RETAAC y aquellos a los que se inyectó AT no era significativa debido a un patrón inicial paralelo de regresión del edema macular. Por el contrario, a los 6 ($P=0,002$) y a los 12 meses ($P=0,002$), los ojos que recibieron RETAAC tenían mediciones de GMC menores que los que recibieron AT (fig. 1). El efecto beneficioso de RETAAC en la agudeza visual era coherente con la reducción

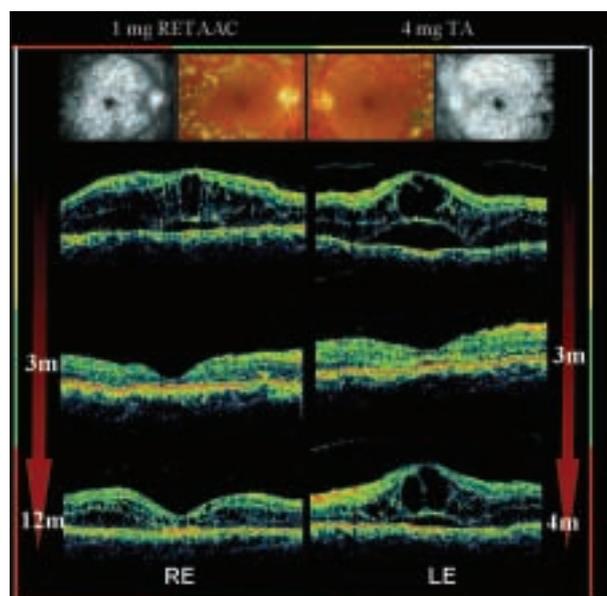


Fig. 1: Evolución del grosor del edema macular diabético (EM) de un paciente tras inyección de 1 mg de RETAAC intravítrea en el ojo derecho (OD) y una inyección de 4 mg de acetónido de triamcinolona (AT) en el ojo izquierdo (OI). Fotografías en color del fondo de ojo tras fotocoagulación láser y fases tardías del angiograma que muestran EM cistoide. Tomografía de coherencia óptica (OCT) de base seis milímetros de ambos ojos: la mácula central tiene apariencia simétricamente engrosada, con grandes espacios quísticos intrarretinianos hiporreflectantes y desprendimiento de retina seroso. Un mes tras la inyección de RETAAC (OD) el grosor macular central (GMC) ha disminuido drásticamente y muestra una resolución completa del edema macular a lo largo del periodo de estudio (12 meses), momento en el que se aprecia una recaída. A la inversa, a pesar de la respuesta anatómica inmediata, el escáner macular del OI (AT) desvela regresión del fluido submacular, espacios quísticos y medidas de GMC comparables con la línea de comienzo dentro de los primeros cuatro meses tras la inyección intravítrea, un perfil de GMC que permanece prácticamente inalterado a lo largo de todo el estudio.

en el GMC. La ganancia en agudeza visual en los ojos tratados con RETAAC era de media 1,6, 2,5, 2,0 y 1,5 líneas al mes, 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Ninguno de los ojos inyectados con AT mostraron respuesta funcional a los 6 y 12 meses ($P=0,04$). Por tanto, basándose en el marcado efecto beneficioso en el grosor retiniano, junto con la mayor respuesta funcional, la administración de RETAAC demostró un comportamiento farmacológico a largo plazo superior al de AT en este estudio. Además, no se observó ningún efecto secundario asociado al fármaco o al procedimiento en ninguno de los dos grupos.

En conclusión, los hallazgos de esta comunicación preliminar no propugnan ni apoyan el uso de microesferas de triamcinolona para el tratamiento del edema macular diabético, pero sugieren que tanto las inyecciones de RETAAC como de AT pueden ser bien toleradas, estando el comportamiento a largo plazo claramente a favor del RETAAC (1 mg) frente al AT (4 mg) a partir de los aspectos anatómicos y funcionales de mejoría examinados en esta investigación preliminar. Centrándonos en las enfermedades crónicas, se sugiere RETAAC como

un abordaje prometedor para la liberación intraocular de fármacos y, a medida que aumenta la experiencia guiada por los resultados de ensayos clínicos apropiados, podrá definirse el papel preciso de este abordaje innovador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-1474.
2. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-1806.
3. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-1317.
4. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, Skaf M, Belfort R Jr, Souza-Filho AA, et al. Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1557-1563.
5. Herrero-Vanrell R, Refojo MF. Biodegradable microspheres for vitreoretinal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 52: 5-16.