

¿Terapia por vía oral para el edema macular diabético?

Gustavo Alcalá^{a,b}, Pablo Larrea^c, Viviana Waisman^c

^a *Clínica El Castaño, San Juan, Argentina.*

^b *Comité de Obesidad y Diabetes de la Federación Argentina de Cardiología.*

^c *Cátedra de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina.*

Recibido: 10 de octubre de 2024.

Aprobado: 7 de noviembre de 2024.

Autor corresponsal

Dr. Gustavo Alcalá

Servicio de Cardiología

Clínica El Castaño

Av. Libertador San Martín 952 Este

(5400) San Juan, Argentina.

alcala.cardio@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024; 17(4): e487-e491.

<https://doi.org/10.70313/2718.7446.v17.n04.376>

Resumen

Plantear un tratamiento por vía oral para una patología ocular no es lo más frecuente, pero sin embargo los nuevos avances farmacológicos lo están haciendo posible con fortalezas y limitaciones. Asimismo, pensar un tratamiento por vía oral incluso parece más lógico en el contexto de enfermedades sistémicas que tienen manifestaciones oftalmológicas, como es el caso del edema macular diabético. En el presente trabajo se revisarán las evidencias publicadas hasta el presente sobre el prometedor rol que tiene un grupo de fármacos incluidos dentro de las drogas con efecto inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2).

Palabras clave: diabetes, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), edema macular diabético, macrófago, inflamación, retina, retinopatía diabética.

Oral treatment for diabetic macular edema?

Abstract

Proposing oral treatment for an ocular pathology is not the most common approach, but nevertheless new pharmacological advances are making it possible, with strengths and limitations. Likewise, it seems more logical to consider oral treatment even in the context of systemic diseases with ophthalmologic manifestations, as in the case of diabetic macular edema. In the present work, we will review the evidence published to date on the promising role of a group of drugs included in the

group of drugs with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitory effect.

Keywords: diabetes, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT2i), diabetic macular edema, macrophage, inflammation, retina, diabetic rethinopathy.

Terapia oral para edema macular diabético?

Resumo

Propor um tratamento oral para uma patologia ocular não é o mais comum, mas mesmo assim novos avanços farmacológicos tornam isso possível com vantagens e limitações. Da mesma forma, considerar o tratamento oral parece ainda mais lógico no contexto de doenças sistêmicas que apresentam manifestações oftalmológicas, como o edema macular diabético. No presente trabalho serão revisadas as evidências publicadas até o momento sobre o papel promissor de um grupo de medicamentos incluídos em medicamentos com efeito inibitório sobre o cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2).

Palavras chave: diabetes, inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), edema macular diabético, macrófago, inflamação, retina, retinopatia diabética.

Introducción

El primer inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 aprobado para uso médico fue la dapagliflozina por parte de la Agencia Europea de Medicamentos en 2012¹. La canagliflozina fue incorporada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2013 para mejorar el control de la glucemia —conjuntamente con dieta y ejercicio— en adultos con diabetes tipo 2². Actuando en el túbulo contorneado proximal de la nefrona esta familia de fármacos inhibe competitivamente la recaptación de glucosa en la luz tubular y promueve la excreción en orina (glucosuria).

Aunque existe evidencia experimental que ha mostrado beneficios clínicos en personas diabéticas y no diabéticas —particularmente con insuficiencia cardíaca y/o renal— no se comprende

todavía completamente el mecanismo de acción. Aparte de los beneficios hemodinámicos asociados a la natriuresis y el freno parcial a la actividad exagerada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los beneficios cardíacos y renales tienen que ver con el metabolismo de las células miocárdicas, acciones antibióticas y antiinflamatorias como así también el incremento de la expresión de adipocinas vasculo-protectoras.

A continuación veremos sus efectos en la retina, las comparaciones con otros hipoglucemiantes y el tratamiento concomitante contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Analizaremos sus posibles mecanismos de acción para finalmente terminar con las perspectivas a futuro.

Efectos en la retina

En abril de 2018 se publicó un primer reporte desde Fukuoka, en Japón, sobre la mejoría en la agudeza visual de una paciente con retinopatía diabética de 7 años de evolución y edema macular resistente a corticoides que generaba síntomas 8 meses antes del cambio de medicación³. Una dosis baja de ipragliflozina (25 mg), el primer representante de esta familia de fármacos aprobada en Japón, logró mejoría de agudeza luego de un mes y desaparición de la sensación subjetiva de visión borrosa pasando de 20/50 a 20/22 luego de 6 meses. La altura del quiste medida por OCT se redujo de 762 a 589 micras³. El mismo grupo de investigadores había reportado la presencia del cotransportador sodio glucosa 2 (SGLT2) en pericitos retinales bovinos en 1997⁴.

Unos meses más tarde los departamentos de Oftalmología y Endocrinología de un hospital universitario de la Prefectura de Kioto investigaron retrospectivamente la evolución del edema macular diabético crónico bilateral en una serie de 5 pacientes vitrectomizados tratados con inhibidores SGLT⁵. El tratamiento hipoglucemiante se inició entre abril de 2015 y octubre de 2016, luego de un año desde la vitrectomía, y se excluyeron los tratados con antiangiogénicos o corticoides 3 meses antes. La mediana del grosor retinal central desde el basal de 500,5 µm era al año de

330 ($p < 0,01$). No hubo cambios ni agregados para el tratamiento de la hipertensión o dislipidemia, que influyen también en la vasculatura retinal durante el período de seguimiento⁵.

Comparaciones con otros hipoglucemiantes y tratamiento concomitante contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

En el Hospital Universitario de Chiba se revisaron las historias clínicas con grosores retinales centrales (GRC) $\geq 320 \mu\text{m}$ en varones y $305 \mu\text{m}$ en mujeres, luego de más de 6 meses desde el inicio de tratamiento para diabetes⁶. Quienes no habían sido sometidos a ningún tratamiento para su edema macular (24 ojos en 19 pacientes), tales como agentes anti-VEGF, corticoides o fotocoagulación, fueron clasificados como monoterapia con inhibidores SGLT2. En ese grupo el GRC se redujo de $423,3 \pm 79,8 \mu\text{m}$ a $379,6 \pm 69,5 \mu\text{m}$ ($p = 0,0001$). Para moderar el entusiasmo podemos resaltar que solamente en 4 de 24 ojos (16,7%) se logró un descenso del 20% o más.

El grosor retinal central aumentó significativamente luego del inicio de hipoglucemiantes distintos de inhibidores SGLT2 ($p = 0,0011$) en 19 ojos de 14 pacientes. En 3 ojos de pacientes refractarios a anti-VEGF, en los que el tratamiento se administró en el momento del antiangiogénico, la reducción del edema se potenció luego del agregado de inhibidor SGLT2.

Pequeños estudios retrospectivos con sus sesgos inherentes y sin grupo control solamente generan información preliminar y no todos responden a este fármaco sistémico, por estos motivos cobra especial relevancia la investigación conocida este año en 54 pacientes divididos entre el inhibidor SGLT2 luseogliflozina y la sulfonilurea de segunda generación glimepirida⁷. El ojo con edema macular más severo recibió ranibizumab simultáneamente con los hipoglucemiantes y también fue tratado el otro ojo en caso de necesitarlo por compromiso bilateral. Se llevó a cabo un seguimiento de 48 semanas. Se observó un afinamiento significativo en el GRC y reducción en

el número de inyecciones de antiangiogénico en los ojos contralaterales del grupo luseogliflozina.

Conclusión: la preadministración de un inhibidor SGLT2 redujo la necesidad de administración de ranibizumab en edema macular diabético leve⁷.

Estos hallazgos confirman los de cohortes retrospectivas de un seguro nacional de salud japonés que abarcó 11 millones de ciudadanos entre 2005 y 2019, que mostraron reducción en la frecuencia de administración de triamcinolona en todos los casos y agentes anti-VEGF en pacientes con edema macular que ya lo habían necesitado previamente⁸⁻⁹.

Posibles mecanismos de acción

En los últimos años el tratamiento de primera línea del edema macular se ha enfocado en los componentes vasculares; no obstante, entre el 32% y el 66% de los casos no puede resolverse efectivamente a pesar de repetidas inyecciones de fármacos contra el VEGF¹⁰. En los que no responden otra opción efectiva son los corticoides intravítreos aunque los efectos colaterales limitan su aplicación. Evidencia relativamente reciente subraya el rol central de la inflamación. Poblaciones de macrófagos que provienen de distintos orígenes contribuyen a este fenómeno. En la retina los macrófagos pueden dividirse en 2 categorías principales: los intrínsecos (de la retina y la interfase vitreoretinal) como microglía, macrófagos perivasculares e hialocitos similares a macrófagos, y por otra parte también actúan los derivados de monocitos reclutados desde la circulación sanguínea. La activación de estos macrófagos que aumentan sustancialmente su capacidad fagocítica y de secreción de citoquinas, que contribuyen al inicio y la progresión de la retinopatía diabética, pueden ejercer un efecto patogénico o protector dependiendo de los subtipos y el nivel de activación¹⁰.

Múltiples parámetros sanguíneos podrían predecir el resultado a corto plazo de inyecciones intravítreas de antiangiogénico. La relación entre neutrófilos, macrófagos y plaquetas con linfocitos parece brindar información en relación con la

respuesta terapéutica a bevacizumab en pacientes con edema macular diabético¹¹. Si bien se trata de un estudio en una única institución con una muestra pequeña, en la regresión logística multivariante —luego de ajustar por sexo, edad, duración de la diabetes y proteína C reactiva— los biomarcadores sanguíneos seguían siendo útiles para responder a los pacientes que consultan sobre el pronóstico en la práctica clínica. En pocas palabras, mientras más alta es la proporción entre neutrófilos y linfocitos, mayor el riesgo de fracaso de los agentes anti VEGF¹¹.

Ya en 2021 investigadores del Cole Eye Institute de la Cleveland Clinic comunicaron que la expresión de citoquinas en el humor acuoso fueron biomarcadores predictivos de respuesta anatómica a ranibizumab en edema macular de pacientes diabéticos¹². Tanto las concentraciones de VEGF como la proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1) previas al tratamiento diferían entre los ojos que experimentaban una respuesta en el grosor retinal central en un análisis *post hoc* del estudio DAVE (Diabetic Macular Edema-AntiVEGF). Los súper respondedores cuyo volumen de líquido intrarretinal se redujo 80% luego de la primera inyección y/o 80% de reducción del exceso de espesor retinal central, tenían una concentración de VEGF mayor (880,0 vs 245,4 pg/mL, $p=0,012$) y de MCP-1 menor (513,3 vs 809,5 pg/mL, 0,042) comparados con los no respondedores. Estos últimos mantuvieron >50% del exceso del espesor retinal central y/o del volumen inicial de líquido al año del tratamiento¹².

En un modelo de ratón con diabetes inducida por estreptozocina las alteraciones generadas fueron las siguientes: filtrado extravascular, grosor retinal aumentado, los cambios morfológicos de la microglía, pérdida de pericitos y células endoteliales, hipoxia retinal, aumento de expresión de angiopoyetina 2 e incremento de VEGF¹³. Estos efectos fueron significativamente atenuados por dos inhibidores SGLT2 (luseogliflozina e ibragliflozina) en dosis que no producen efecto hipoglucemiante¹³. Estos efectos protectores pueden impedir o limitar la formación de edema.

Por lo anteriormente expresado y en base a los hallazgos de estas investigaciones, se sugiere claramente que esta familia de fármacos puede tener

un rol potencial importante en el tratamiento del edema macular y la prevención de la retinopatía diabética.

Presente y perspectivas futuras

Nuevos ensayos clínicos podrían permitir un tratamiento oportuno, personalizado, basado en fenotipos biológicos subyacentes del edema macular diabético caracterizado por biomarcadores de imágenes. Los inhibidores SGLT2 son seguros, podrían llegar a grandes grupos de pacientes por su costo relativamente bajo y vía de administración oral de toma única diaria, formando parte de un abordaje multimodal con antiangiogénicos, hipolipemiantes e hipotensores sumados a dieta y actividad física. Se ha ampliado progresivamente su prescripción pero en la actualidad no se tiene en cuenta el grado de compromiso ocular en la toma de decisiones, privilegiando el impacto cardíaco y renal.

Referencias

1. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2012; 46(4): 590-598. doi:10.1345/aph.1Q538.
2. Traynor K. Canagliflozin approved for type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(10): 834. doi:10.2146/news130035.
3. Yoshizumi H, Ejima T, Nagao T, Wakisaka M. Recovery from diabetic macular edema in a diabetic patient after minimal dose of a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Am J Case Rep* 2018; 19: 462-466. doi:10.12659/ajcr.909708.
4. Wakisaka M, Yoshinari M, Yamamoto M, et al. Na⁺-dependent glucose uptake and collagen synthesis by cultured bovine retinal pericytes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1362(1): 87-96. doi:10.1016/s0925-4439(97)00071-9.
5. Mieno H, Yoneda K, Yamazaki M, Sakai R, Sotozono C, Fukui M. The efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of chronic diabe-

tic macular oedema in vitrectomised eyes: a retrospective study. *BMJ Open Ophthalmol* 2018; 3(1): e000130. doi:10.1136/bmjophth-2017-000130.

6. Tatsumi T, Oshitari T, Takatsuna Y, *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors reduce macular edema in patients with *Diabetes mellitus*. *Life (Basel)* 2022; 12(5): 692. doi:10.3390/life12050692.

7. Ishibashi R, Koshizaka M, Takatsuna Y, Tatsumi T, Yamamoto S, Yokote K. 16-OR: pre-administration of SGLT2 inhibitor reduces frequency of anti-VEGF agent administration in patients with mild diabetic macular edema: a multicenter randomized controlled open-label trial. *Diabetes* 2024; 73 (Suppl 1): 16-OR. <https://doi.org/10.2337/db24-16-OR>

8. Ishibashi R, Inaba Y, Koshizaka M, *et al*. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy reduces the administration frequency of anti-vascular endothelial growth factor agents in patients with diabetic macular oedema with a history of anti-vascular endothelial growth factor agent use: a cohort study using the Japanese health insurance claims database. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26(4): 1510-1518. doi:10.1111/dom.15454.

9. Ishibashi R, Koshizaka M, Takatsuna Y, *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy reduces the administration frequency of steroid injection in patients with diabetic macular edema: A cohort study using the Japanese health insurance claims database. *J Diabetes Investig* 2024; 15(9): 1231-1238. doi:10.1111/jdi.14253.

10. Zhang Y, Zhou A. Macrophage activation contributes to diabetic retinopathy. *J Mol Med (Berl)* 2024; 102(5): 585-597. doi:10.1007/s00109-024-02437-5.

11. Katić K, Katić J, Kumrić M, *et al*. The predictors of early treatment effectiveness of intravitreal bevacizumab application in patients with diabetic macular edema. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(10): 992. doi:10.3390/diagnostics14100992.

12. Abraham JR, Wykoff CC, Arepalli S, *et al*. Aqueous cytokine expression and higher order OCT biomarkers: assessment of the anatomic-biologic bridge in the IMAGINE DME Study. *Am J Ophthalmol* 2021; 222: 328-339. doi:10.1016/j.ajo.2020.08.047.

13. Yamato M, Kato N, Yamada KI, Inoguchi T. The early pathogenesis of diabetic retinopathy and its attenuation by sodium-glucose transporter 2 inhibitors. *Diabetes* 2024; 73(7): 1153-1166. doi:10.2337/db22-0970.