

El ruboxistaurin, una alternativa en el edema macular diabético

The ruboxistaurin, an alternative in the diabetic macular edema

MSc. Dra. María Emoé Pérez Muñoz, Dra. Juana Elvira Maciques Rodríguez

Centro de Atención al Diabético. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Antecedentes: el edema macular es la principal causa de baja visión en personas con retinopatía diabética.

Objetivo: revisar los resultados del tratamiento con ruboxistaurin en el edema macular diabético.

Desarrollo: la hiperglucemia, entre otras alteraciones metabólicas, activa la proteína quinasa C, lo que contribuye a la disfunción microvascular, trastorno importante en la patogenia del edema macular diabético. Diversos procedimientos terapéuticos se han utilizado en su tratamiento. En los últimos años el ruboxistaurin ha demostrado su capacidad de inhibir la activación de la proteína quinasa C. Algunos autores opinan que este fármaco es capaz de mejorar el edema macular diabético, y por tanto, la visión. Se ha comunicado que la administración de 32 mg diarios de ruboxistaurin, previene la progresión de la retinopatía diabética y atenúa el riesgo de pérdida visual por edema macular diabético. Otros estudios describen resultados similares, y además, refieren, que el ruboxistaurin disminuye el riesgo de empeoramiento y progresión del edema macular diabético, así como reduce la necesidad de tratamiento con láser.

Conclusiones: el uso del ruboxistaurin abre nuevas perspectivas en la prevención y tratamiento del déficit visual por retinopatía diabética y por edema macular diabético, sin embargo, se piensa que los estudios realizados hasta el momento son insuficientes para llegar a conclusiones valederas. Se imponen estudios a más largo plazo para definir su costo/beneficio.

Palabras clave: hiperglucemia, proteína quinasa C, retinopatía diabética, edema macular diabético, ruboxistaurin.

ABSTRACT

Backgrounds: the macular edema is the main cause of low vision in persons with diabetic retinopathy.

Objective: to analyze the results of treatment with ruboxistaurin in cases of diabetic macular edema.

Development: the hyperglycemia among other metabolic alterations, to active the kinase C protein contributing to microvascular dysfunction, an important disorder in the pathogenesis of the diabetic macular edema. Different therapeutical procedures have been used in its treatment. In past years the ruboxistaurin has showed its ability to inhibit the activation of C kinase protein. Some authors consider that this drug is able to improve the diabetic macular edema and thus, the vision. It has been reported that the administration of 32 mg daily de ruboxistaurin prevents the progression of the diabetic retinopathy and decrease the risk of visual loss from diabetic macular edema. Other studies describe similar results and also, report that this drug decreases the risk or worsening and progression of this type of edema as well as to reduce the need of laser treatment.

Conclusions: the use of ruboxistaurin open new perspectives for prevention and treatment of visual deficit due to diabetic retinopathy and from the diabetic macular edema, however, authors consider that the studies conducted until now are insufficient to arrive to valid conclusions. Studies at longer term are necessary to define its cost/benefit.

Key words: hyperglycemia, protein C kinase, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, ruboxistaurin.

La diabetes mellitus (DM) se incrementa progresivamente a nivel mundial, y ya en muchos países constituye un verdadero problema de salud.¹ Las complicaciones microvasculares y macrovasculares tienen una elevada morbilidad, y son responsables de invalidez y muerte en las personas que padecen esta enfermedad.¹⁻⁴

Entre las complicaciones microangiopáticas más frecuentes de la DM, se citan la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD), complicaciones que causan compromiso visual relevante.² El EMD puede ocurrir en cualquiera de los estadios de la RD, y su prevalencia se incrementa en los más avanzados. Aproximadamente entre un 10 y un 15 % de las personas con DM, presentan EMD, y su incidencia aumenta con el tiempo de duración de esta.^{3,4} El EMD es la causa principal de baja visión y ceguera legal en el mundo desarrollado.^{5,6}

El tratamiento del EMD incluye control metabólico optimizado, fotocoagulación con láser, fármacos antiangiogénicos y vitrectomía. Sin embargo, los procedimientos antes mencionados no han proporcionado los resultados esperados.⁷

Entre las consecuencias no deseables de la hiperglucemia se cita, el incremento de la actividad de la proteína quinasa C (PKC), alteración que contribuye a la disfunción vascular en las personas con DM.^{2,3}

La disfunción endotelial, las moléculas de adhesión y los marcadores de inflamación, constituyen factores importantes y tempranos en la patogenia de las complicaciones vasculares (microangiopáticas y macroangiopáticas) en las personas con DM.⁷ También, se considera que la activación de la PKC desempeña un papel importante en el desarrollo de complicaciones de la DM, incluyendo las oculares. Actualmente es considerada un marcador de riesgo, lo que ha motivado el interés por ella.⁸

Estudios experimentales informan que la actividad de la PKC y los niveles de diacilglicerol (un activador de estas) se incrementan después de una exposición del tejido vascular a niveles altos de glucosa en sangre. Las isoformas beta y gamma han sido identificadas como las predominantes activadoras en el tejido vascular en respuesta a la hiperglucemia.⁷ En situaciones de hiperglucemia se produce un descenso del óxido nítrico derivado del endotelio, debido a una activación de la proteína quinasa C- β (PKC- β), lo que conlleva a una disminución de la capacidad de vasodilatación.⁸ La PKC- β juega un importante rol en la regulación de la permeabilidad vascular a nivel de las células endoteliales, y estimula al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).^{7,8}

En estudios realizados en animales transgénicos, en los que se sobreexpresa la PKC- β , se ha observado el desarrollo de anomalías en el tejido vascular similares a las descritas en el humano.⁹ También, la actividad de la PKC se incrementa después de la exposición de las células del endotelio vascular al estrés oxidativo, otro mecanismo implicado en el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares de la DM.¹

La activación de la PKC causa numerosos cambios celulares, incluyendo un incremento de los niveles de proteínas matrices (colágeno y fibrina) y un aumento de los mediadores vasoactivos, los que actúan a nivel del endotelio.¹⁰ Entre los cambios descritos se incluyen: engrosamiento de la membrana basal, incremento de la permeabilidad vascular y alteraciones del flujo sanguíneo retinal. La actividad de las múltiples isoformas de PKC (alfa, beta 1, beta 2 y gamma) está aumentada en los tejidos vasculares en las personas con DM, sin embargo, algunos estudios sugieren que la PKC- β 1 y β 2 son el principal mediador de las complicaciones asociadas con la hiperglucemia.⁴ Se ha observado que estas son activadas por una señal emitida por el VEGF, que es un importante mediador de la neovascularización secundaria a la isquemia retinal y del EMD.⁷ Por el contrario, la inhibición o ausencia genética de ella disminuye la incidencia de aparición de estas complicaciones.¹¹

Lo señalado anteriormente sugiere, que la administración temprana de un inhibidor de la PKC en personas con DM, pudiera mejorar el flujo sanguíneo retinal y evitar la aparición de estas complicaciones. Todo esto ha dado lugar a que se investiguen fármacos con acción inhibidora de la PKC, entre los que se encuentra el ruboxistaurin (RBX). Se ha descrito que este fármaco es capaz de reducir la adherencia de los

macrófagos a las células endoteliales, disminuir la inflamación local al inhibir las citokinas inflamatorias, y aumentar la capacidad antioxidante de las células.^{10,12}

El RBX es un inhibidor selectivo de la PKC con una adecuada biodisponibilidad, lo que permite su administración por vía oral. Es un inhibidor específico de las PKC- $\beta 1$ y $\beta 2$, y puede impedir y/o revertir las complicaciones microvasculares en animales de laboratorio con hiperglucemia inducida; también es capaz de bloquear la neovascularización asociada a la isquemia retinal, e inhibir el efecto sobre la permeabilidad retinal del VEGF y el crecimiento de las células endoteliales.^{8,9}

Aiello y otros realizaron un ensayo clínico (fase II) en el que utilizaron RBX en personas con RD no proliferativa leve y EMD, y observaron que este fármaco era bien tolerado, y además, fue capaz de revertir las alteraciones del flujo sanguíneo retinal.¹³ Otros resultados iniciales de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, a doble ciegas, durante un período de seguimiento de 3-4 años, demostró que la administración 32 mg diarios de RBX previno la progresión de la RD y redujo el riesgo de pérdida visual causada por el EMD, sin causar efectos indeseables relevantes, sin embargo, no fue capaz de eliminar los daños ocasionados por la RD.¹⁴

La *American Academy of Ophthalmology*, en 2006, publicó un artículo acerca de un estudio realizado en personas con RD, a las que se le administró una dosis oral diaria de 32 mg de RBX durante un año, y demostraron reducción significativa de la pérdida visual, disminución de su empeoramiento, reducción de la progresión del EMD y de la necesidad de tratamiento con láser.¹⁵

En 2007, *Aiello* y otros publicaron otro estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, placebo-control (RBX 32 mg), dirigido a evaluar la progresión del EMD, la disminución de la pérdida visual y la necesidad de tratamiento con fotocoagulación, en un período de 3 años, y comunicaron resultados positivos, aunque estos no fueron altamente significativos al comparar el grupo estudio con el grupo control.¹⁶ *Claramunt*, por su parte, en 2009, menciona el uso del RBX, y refiere no haber encontrado diferencias significativas en la progresión de la RD con su uso en los pacientes estudiados.¹⁷ Más reciente, en 2011, se dan a conocer los resultados de un estudio fase III, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo, a largo plazo, y el que utilizaron 32 mg/día de RBX en personas con pérdida moderada de la visión con RD no proliferativa severa y EMD, y confirmaron la reducción del riesgo de pérdida visual en los que estuvieron más tiempo recibiendo este tratamiento.¹⁸

El uso de los inhibidores de la PKC abre nuevas perspectivas en la prevención y el tratamiento del déficit visual por RD y EMD, sin embargo, pensamos que los estudios realizados hasta el momento son insuficientes para llegar a conclusiones valederas. Deben continuarse realizando los estudios a largo plazo para definir su costo/beneficio.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento por la revisión crítica del presente trabajo a los doctores *Manuel Emiliano Licea Puig* y *Laura Rosa Redondo Piñón*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Golbidi S, Ebadi SA, Laher I. Antioxidantes en el tratamiento de la diabetes. *Revolución de la Diabetes*. De Curr. 2011; 7: 106-25.
2. Romero M, Almena M, Baget I, Méndez M. Actualización en la epidemiología del edema macular diabético. *Annals d'Oftalmologia*. 2005; 13: 92-102.
3. Pareja A, Serrano MA, Marrero MD, Abrales VM, Reyes MA, Cabrera F, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. retinopatía diabética y edema macular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009; 84: 429-50.
4. Ramírez JA, Levine A, Rojas S, Celis B, García R, Rentería H. Vitrectomía más triamcinolona transoperatoria para el edema macular diabético con exudados duros. *Rev Mex Oftalmol*. 2006; 80: 112-5.
5. Arevalo JF. Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group. PACRS. *Ophthalmology*. 2007; 114: 743-50.
6. Mesa GJ, Porta MI, Cabiró BV, Amías LA, Rouras L. Protocolos de tratamiento de la maculopatía diabética. *Annals d'Oftalmologia*. 2010; 18: 86-91.
7. Galvez MI. Protein kinase C inhibitors in the treatment of diabetic retinopathy. *Rev Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12: 386-91.
8. Moreno J, Palomares R, Benito P. Nuevos tratamientos en la diabetes mellitus. En: Gomis de Barbará R, Rovira A, Felú JE, Oyarzabal M (eds.). *Tratado SED de diabetes mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento*. Madrid: Ed. Panamericana; 2007. p. 331-40.
9. Xu X, Zhu Q, Xia X, Zhang S, Gu Q, Luo D. Blood-retinal barrier breakdown induced by activation of protein kinase C via vascular endothelial growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Curr Eye Res*. 2004; 28: 251-6.
10. Xu Y, Wang S, Feng L, Zhu Q, Xiang P, He B. Blockade of PKC-beta protects HUVEC from advanced glycation end products induced inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2010; 10: 1552-9.
11. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006; 55: 2401-11.
12. Davis MD, Sheetz MJ, Aiello LP. Effect of ruboxistaurin on the visual acuity decline associated with long-standing diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 1-4.
13. Aiello LP, Bursell SE, Devries T, Alatorre C, King GL, Wess DK. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 86-92.

14. The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the PKC-DRS multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54:2186-97.
15. The PKC-DRS2 Study Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:2221-30.
16. Aiello LP, Davis MD, Girach A, Hu K, Milton RC, et al. Effect of Ruboxistaurin in Patients with Diabetic Macular Edema: Thirty-Month Results of the Randomized PKC-DMES Clinical Trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:318-24.
17. Claramunt IJ. Retinopatía diabética. *Rev Med Clin Condes*. 2009;20:670-9.
18. Sheetz MJ, Aiello LP, Shahri N, Davis M, FONT C, Kles KA, Danis RP; for the Mbdv Study Group. Effect of Ruboxistaurin (RBX) on visual acuity decline over a 6-year period with cessation and reinstitution of therapy: results of an open-label extension of the Protein Kinase C Diabetic Retinopathy Study 2 (PKC-DRS2). *Retina*. 2011;31:1053-9.

Recibido: 23 de julio de 2011.

Aprobado: 17 de octubre de 2011.

María Emoé Pérez Muñoz. Instituto Nacional de Endocrinología. Centro de Atención al Diabético. Calle 17 esquina a D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: emoe.p@infomed.sld.cu