

Ocriplasma

JETREA® (Alcon Cusi)

TRACCIÓN VITREOMACULAR

*El **gel vítreo** es responsable de la forma y estabilización del globo ocular; a ello ayudan las fibras de colágeno (principalmente de tipo II) dispuestas en una dirección anteroposterior través de su centro, integrado en la base del vítreo anterior, que se insertan en la parte posterior de la corteza del vítreo. Los espacios entre las fibrillas de colágeno son mantenidos por una proteína, la opticina, y por condroitin sulfato. Dichos espacios están llenos de agua (que constituye más 98% del gel vítreo) y ácido hialurónico. En definitiva, la constitución del gel vítreo permite resistir fuerzas tanto de tracción como de compresión.*

*La interfaz entre el gel vítreo y la retina (**interfaz vitreoretiniana**) es una estructura compleja, en la que las fibrillas más densamente empaquetadas de colágeno de la corteza posterior del vítreo se encuentran en la mácula y superficialmente insertan en la **membrana limitante interna** de la retina. Estas están unidos por moléculas de adhesión tales como laminina, fibronectina y sulfato de heparán, que interactúan con la opticina en el gel vítreo. El propio gel vítreo está más firmemente unido a la retina en la base del vítreo, el disco óptico y la fóvea, y a lo largo de los principales vasos sanguíneos de la retina. En particular, la unión en la base del vítreo es muy fuerte y generalmente está fija, a menos que ocurra un traumatismo grave. De hecho, la unión es tan tenaz que, en tales circunstancias, el epitelio también se separa con la base del vítreo.*

El envejecimiento normal se acompaña de una serie de cambios fisiológicos en el gel vítreo. Después de los 40 años, se produce una progresiva licuación (sinquisis), con escape de fluido a través de alteraciones de la corteza del vítreo posterior. Esto produce bolsas llenas de líquido, que generalmente empiezan en frente de la mácula, ampliando no solo el vítreo premacular sino también la cavidad vítrea central. Típicamente a la edad de 80 años alrededor de 50% del gel vítreo se ha licuado. Esto se corresponde con una disminución simultánea en el volumen de gel y una agregación lateral de las fibrillas de colágeno. Con el tiempo, los bolsillos llenos de líquido se fusionan y se agrandan, produciéndose una destrucción gradual de la red de colágeno-hialuronato, lo que resulta en un debilitamiento de la adherencia entre el vítreo y la retina. Esto conduce eventualmente a una separación inicialmente local y superficial del gel vítreo desde la zona de perifoveal de la retina, que progresa con el tiempo. Finalmente, el colapso total de las fibrillas de colágeno (sinéresis) completa el desprendimiento del vítreo posterior de la retina, ocupando el gel vítreo

ahora una posición anterior en la cavidad vítrea.

Este proceso tiene lugar durante varios meses o años. En muchos casos, el proceso de **desprendimiento del vítreo posterior** es asintomático, hasta que se produce la separación del vítreo de la papila óptica. Los síntomas del desprendimiento completo son destellos de luz y *flotadores* (percepción de manchas, telarañas, hilos o puntos en movimiento). Los destellos son causados por la tracción del vítreo en la retina periférica, mientras que los flotadores pueden ser debidos a la presencia de sangre, condensaciones de colágeno vítreo o tejido glial arrancado del nervio óptico.

El DVP se relaciona con la edad, aunque puede verse complicado por la existencia de **adherencias vitreomaculares persistentes** (AVM) entre el córtex vítreo y el área macular tras la sinéresis. Tales adherencias pueden ser locales o amplias, abarcando sólo la foveola o de una región más amplia de la zona macular y el disco óptico. Las AVM simples (asintomáticas) no se asocian con una distorsión estructural de la arquitectura macular; sin embargo, pueden ejercer fuerzas de

tracción sobre la mácula (**tracción vitreomacular**; TVM), incrementando los movimientos sacádicos y causando distorsión y rotura de la retina. En muchos casos de TVM se desarrolla una **membrana epirretiniana** de 10-20 mm de espesor durante las primeras etapas perifoveales de DVP, que también contribuye a las alteraciones morfológicas observadas en la interfaz vítreo-retiniana. Por otro lado, las adherencias vitreomaculares, con tracción vitreomacular, están presentes en el 20-25% de los ojos de pacientes con degeneración macular húmeda (exudativa) relacionada con la edad y, de hecho, en muchas veces el área de la adhesión corresponde al área de neovascularización coroidea. Del mismo modo, se ha observado que en un 25-30% de los casos avanzados de edema macular diabético hay tracción vitreomacular (Steel, 2014).

Como consecuencia de la tracción sobre la mácula, puede originarse un edema macular cistoide o la separación de las capas de la retina (retinosquiasis macular). Todo ello conlleva una alteración de la visión), con distorsión (metamorfopsia) y/o contracción (micropsia) de las imágenes, lo cual constituye un factor de riesgo para la formación de agujeros en la mácula, lo que comporta la pérdida total o completa de la visión. Estos agujeros son catalogados en cuatro etapas de desarrollo: formación de pseudoquistes o desprendimiento de la fóvea (1), roturas completas de la retina de menos de 400 µm de tamaño (2), roturas mayores de 400 µm pero manteniendo cierto grado de adhesión o tracción (3), perdiéndose posteriormente en la fase 4, caracterizada por la presencia de un desprendimiento completo del vítreo posterior.

El desprendimiento vítreo posterior perifoveal localizado se produce en torno al 50% de los adultos sanos entre los 30 y 39 años, observándose un desprendimiento completo en el 50% o más de las personas mayores de 70 años, siendo más común en las mujeres postmenopáusicas que los hombres; la miopía incrementa 3-4 veces el riesgo de desprendimiento. Sin embargo, no se conoce cuál es la preva-

lencia real de la tracción vitreomacular; sí se sabe en cambio que los agujeros maculares ocurren aproximadamente en 1 de cada 3.300 personas a partir de los 60 años de edad. Entre un 30% y un 50% de los agujeros en fase 1 se resuelven de forma espontánea, mientras que los restantes progresan a fases más avanzadas (solo un 10% de los de fase 2 se cierran de forma espontánea), haciendo persistentes las alteraciones y pérdidas de la visión.

Hasta el momento no existía ningún tratamiento farmacológico curativo o preventivo, y la única opción terapéutica disponible era quirúrgica, concretamente con **vitreotomía**, mediante la que se extrae el vítreo, permitiendo eliminar las adhesiones de la superficie macular. Sin embargo, esta técnica está asociada a diversos riesgos no desdeñables, lo que limita su uso a los pacientes con graves problemas visuales o ceguera central.

ACCIÓN Y MECANISMO

La ocriplasmina es un enzima proteolítico, capaz de actuar sobre determinadas proteínas presentes en el vítreo ocular, especialmente laminina, fibronectina y colágeno, lo que se traduce en una desagregación de la matriz proteica responsable de la adherencia vitreomacular y de la tracción vitreomacular. Ha sido autorizada para su administración intravítrea en el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

La ocriplasma se corresponde con una fracción de la plasmina humana, de la que conserva su actividad proteolítica. Concretamente, se trata de una serina proteasa que escinde selectivamente los enlaces amida de las cadenas peptídicas correspondientes a los aminoácidos lisina y arginina, por lo que es capaz de fraccionar muchas y diversas proteínas, entre ellas fibronectina, fibrinógeno, colágeno, laminina y gelatina. Su actividad sobre estas proteínas es comparable a la de la plasmina humana, incluyendo su efecto sobre el vítreo. En este sentido, la actividad de la ocriplasmina en el vítreo, tras su administración intravítrea, se reduce rápidamente, siendo muy baja a las 24 horas y prácticamente inexistente a la semana.

ASPECTOS MOLECULARES

La ocriplasmina es una forma trunca de la plasmina humana, aunque retiene completamente su actividad proteolítica. Concretamente, la ocriplasmina está formada por dos cadenas peptídicas, unidas por dos puentes de diazulfuro (-S-S-), que totalizan 269 (19 + 230) aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 27 kDa (la plasmina humana tiene 83 kDa).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la ocriplasmina en la indicación autorizadas han sido estudiadas principalmente en dos ensayos clínicos de fase III, de idéntico diseño (TG-MV-006 y 007; *Stalmans, 2012*): multicéntricos, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo. El primero de ellos (006) fue realizado enteramente en Estados Unidos, mientras que el segundo (007) lo fue además en la Unión Europea.

El número de pacientes total de pacientes incluidos en ambos estudios fue de 652 (326 en cada uno), los cuales recibieron una única inyección intravítrea en el ojo de estudio (solo uno por paciente); 464 recibieron 125 µg de ocriplasmina en 0,1 ml de solución salina, mientras que los restantes 188 recibieron solo solución salina (placebo). Los pacientes incluidos en el estudio presentaban adhesiones vitreomaculares focales sintomáticas con 6 mm de campo OCT (tomografía de coherencia óptica) rodeada por una elevación de la corteza vítrea posterior y relacionada con una reducción de la función visual, cuantificada en una agudeza visual con la mejor corrección (*best corrected visual acuity, BCVA*) de 20/25 o peor en el ojo estudiado y de 20/800 o mejor en el otro. Entre las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio, un 32-37% eran varones, con una mediana de edad de 71-73 años, un 90-95% eran de raza blanca, un 22-25% tenían una adhesión vitreomacular mayor de 1.500 µm y presentaban membrana epirretinal el 37-40%.

Como variable principal de eficacia se determinó la proporción de pacientes que alcanzaron una resolución completa (determinada por OCT) de la adherencia vitreomacular al cabo de 28 días desde la inyección intravítrea. Como variables secundarias se determinaron el número de desprendimientos vítreos posteriores y el cierre de agujeros maculares, el porcentaje de pacientes que fueron sometidos a vitrectomía seis meses después, y la variación de la agudeza visual (determinada por la mejora de al menos 2 líneas de lectura).

Los resultados mostraron unos porcentajes de pacientes con resolución completa de la adhesión vitreomacular a los 28 días del 27,9% con ocriplasmina vs. 13,1% con placebo (estudio 006) y del 26,5 vs. 10,1% (007); agregando los datos de ambos estudios, los porcentajes fueron del 26,5 vs. 10,1%, con una diferencia de 16,4 puntos porcentuales (IC_{95%} 10,5 a 22,3; p < 0,001).

Por lo que respecta a las variables secundarias, la proporción de pacientes con desprendimiento vítreo posterior a los 28 días fueron del 16,4 vs. 6,5% (006) y 10,5 vs. 0% (007), con un resultado agregado del 13,4 vs. 3,7%, con una diferencia de 9,6 puntos (IC_{95%} 5,5 a 13,8; p < 0,001); la proporción de pacientes sometidos a vitrectomía (en los 6 meses posteriores) fue del 20,5 vs. 29,0% (006) y 15,1 vs. 23,5% (007), con un agregado del 17,7 vs. 26,6%, con una diferencia de -8,9 puntos (IC_{95%} -16,1 a -1,7; p = 0,016); finalmente, se apreció una mejora de al menos 2 líneas de lectura en el 30,1 vs. 16,8% (006) y 26,1 vs. 17,5% (007), con un agregado del 23,7 vs. 11,2%, con una diferencia de 12,5 puntos (IC_{95%} 6,6 a 18,5; p < 0,001).

El porcentaje de eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento fue del 40% con ocriplasmina vs. 21% con placebo, aunque el correspondiente a los eventos adversos graves fue del 8,4 vs. 7,5%, obligando a suspender la aplicación en el 0,9% y 1,1%.

Los eventos adversos más comúnmente reportados¹ fueron la visualización de partículas flotantes en el vítreo (16,8% con ocriplasmina vs. 7,5 con placebo), dolor ocular (13,1 vs. 5,0%),

¹ Se mencionan solo aquellos con una incidencia de al menos 2 puntos porcentuales más con ocriplasmina que con placebo en los dos ensayos clínicos pivotaes.

fotopsia² (11,8 vs. 2,7%), visión borrosa (8,4 vs. 3,2%), edema retiniano (5,4 vs. 1,1%) y edema macular (4,1 vs. 1,6%).

ASPECTOS INNOVADORES

La ocriplasma es un enzima proteolítico, capaz de actuar sobre laminina, fibronectina y colágeno en el vítreo ocular, produciendo una desagregación de la matriz proteica responsable de la adherencia vitreomacular y de la tracción vitreomacular. Ha sido autorizada para su administración intravítrea en el tratamiento de la tracción vitreomacular, incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que la ocriplasma resuelve completamente la adherencia

vitreomacular al cabo de un mes de forma significativamente mayor que el placebo (26,5 vs. 10,1%), lo que se manifiesta en un mayor porcentaje de pacientes que experimentan mejoras en su agudeza visual (23,7 vs. 11,2% mejoraron al menos 2 líneas de lectura). Los eventos adversos asociados a la ocriplasma son en general leves y transitorios, tratables fácilmente en su mayoría; además, mayoritariamente están ligados al procedimiento de inyección intravítrea o a la propia evolución favorable del cuadro.

Se trata, sin duda alguna, de mejoras clínicas modestas (no hay que olvidar que tres de cada cuatro pacientes tratados no consiguieron alcanzar el criterio principal de eficacia del estudio) y clínicamente no demasiado relevantes (la mejora en la agudeza visual, incluso en la minoría de pacientes que alcanzaron el criterio secundario de eficacia, fue muy limitada). Por otro lado, aunque se constató un menor número de pacientes sometidos a vitrectomía durante los seis meses posteriores al tratamiento (17,7 vs. 26,6%), este pa-

rámetro es cuestionable por los diversos criterios empleados de la elección para vitrectomía.

Los factores predictivos de mejor respuesta a la ocriplasma fueron una amplitud de la adhesión vitreomacular inferior a 1.500 µm y agujeros maculares de menos de 250 µm, lo que limita la indicación a pacientes con cuadros relativamente incipientes; por otro lado, está por establecer la eficacia general de la ocriplasma en su uso en las condiciones clínicas reales (es decir, no controladas), lo que contrasta con la elevada y predecible eficacia de la vitrectomía (Stafanini, 2014).

Sea como fuere, ofrece resuelve la adherencia entre el humor vítreo y la retina, lo que disminuye la necesidad de vitrectomía a corto plazo, aunque está por ver si lo hace en términos absolutos. En cualquier caso, ofrece una alternativa más cómoda y segura que la vitrectomía para los pacientes con agujeros maculares pequeños y en las fases iniciales sintomáticas de adherencia vitreomacular (Song, 2014).

² Destellos luminosos.

VALORACIÓN

OCRIPLASMINA

► JETREA® (Alcon Cusi)

Grupo Terapéutico (ATC): S01AX. ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS. Oftalmológicos: otros.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se presenta asociada a un agujero macular de diámetro menor o igual a 400 micrones.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Supone la incorporación de una nueva vía terapéutica.



Novedad toxicológica: Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.



BIBLIOGRAFIA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency (EMA). Jetrea®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/44373/2013; EMEA/H/C/002381. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf
- Song SJ, Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid*. 2014; 9: 51-9. doi: 10.2147/CE.S39363.
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012; 367(7): 606-15. doi: 10.1056/NEJMoa1110823.
- Steel DH, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*. 2013; 27 Suppl 1: S1-21. doi: 10.1038/eye.2013.212.
- Stefanini FR, Maia M, Falabella P, Pfister M, Niemeyer M, Kashani AH, Humayun MS, Koss MJ. Profile of ocriplasmin and its potential in the treatment of vitreomacular adhesion. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 847-56. doi: 10.2147/OPHT. S32274.