

Evaluación de la seguridad en el uso de fármacos antiangiogénicos intravítreos, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el año 2014.

Sabina Salomé Tipantaxi Flores¹, Diana Zambrano Arteaga², Gioconda Torres Silvers¹

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

² Departamento de Retina, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1):22-25

Resumen

Contexto: el descubrimiento del rol que cumple el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la patogénesis de varias oftalmopatías, permitió el desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF como el ranibizumab y bevacizumab.

Propósito: evaluar su uso en quirófano de ranibizumab y bevacizumab, bajo normas asépticas y anestésicos tópicos.

Material y métodos: estudio observacional retrospectivo. Se contabilizaron 316 pacientes sometidos a inyecciones intravítreas de ranibizumab o bevacizumab.

Resultados: la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) fue el diagnóstico más frecuente, mientras que 121 pacientes fueron asintomáticos; respecto a los efectos adversos locales destacan la hemorragia subconjuntival (51%) y el 48% de los pacientes experimentaron más de un síntoma.

Conclusión: los resultados ratifican la seguridad del uso de los fármacos inhibidores del VEGF, al no evidenciarse eventos adversos severos locales.

Palabras clave: factor de crecimiento del endotelio vascular; ranibizumab; bevacizumab; degeneración macular asociada a la edad; la hemorragia subconjuntival.

Safety evaluation of use of intravitreal antiangiogenic drugs, in the Ophthalmic Service at Carlos Andrade Marín Hospital, in 2014.

Abstract

Context: the discovery of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF), in the pathogenesis of several ophthalmic pathologies, it allowed the development of new inhibitors drugs of VEGF, such as, ranibizumab and bevacizumab.

Aim: to assess the surgical use of ranibizumab and bevacizumab, under aseptic procedures and topical anesthetics.

Material and methods: observational retrospective essay. It evaluated 316 patients that receipts intravitreal injections of ranibizumab and bevacizumab.

Results: macular degeneration related with age was the most common diagnostic, 121 patients was asymptomatic. Most common side effect was subconjunctival hemorrhage in 51% of the cases; 48% of patients showed more than one symptom.

Conclusion: vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors were safe in treatment of macular degeneration related with age.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

Keywords: vascular endothelial growth factor (VEGF); ranibizumab; bevacizumab; macular degeneration related with age; subconjunctival hemorrhage.

Correspondencia: Dra. Sabina Salomé Tipantaxi Flores • Hospital Carlos Andrade Marín Av. 18 de septiembre y Ayacucho. Quito-Ecuador • saby_tipantaxi@hotmail.com
Recibido: 18/06/14 • Aceptado: 30/06/14

Introducción

Los fármacos antiangiogénicos administrados mediante inyección intravítrea, constituyen el tratamiento de elección de varias patologías oftalmológicas como son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda o exudativa, seguido por edema macular (EM) secundario a oclusiones vasculares (OV) y presencia de membranas neovasculares por miopía¹.

Actualmente, la colocación de agentes intravítreos (ranibizumab y bevacizumab), es el procedimiento quirúrgico más usual en el área de oftalmología del Hospital Carlos Andrade Marín. El descubrimiento del rol que tiene el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la patogénesis de las oftalmopatías involucradas, permitió el desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF, como el ranibizumab y bevacizumab²⁻⁴. El ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano; se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A impidiendo la unión de este a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, unión que conduciría a la proliferación de células endoteliales y a la neo vascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se conjetura permiten la progresión de la forma neo vascular^{5,7}.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Se demostró su eficacia para tratar algunas enfermedades neoplásicas como el cáncer de colon, cáncer mamario, cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma de células renales. Este fármaco es considerado uno de los antiangiogénicos más usados en la actualidad para tratar patologías oculares como la DMAE y la retinopatía diabética, sin embargo, debido a su uso off label a nivel ocular, está limitado actualmente⁵.

La evidencia sobre seguridad y eficacia de ambas moléculas, permite que se las use forma simultánea. El tratamiento con ranibizumab consiste en la administración de 0,5 mg con una dosis de carga por tres meses consecutivos seguidos de una fase de mantenimiento, donde se monitoriza la agudeza visual y la morfología del OCT de mácula de forma, para decidir la colocación de la siguiente dosis del agente farmacológico, recordando que el intervalo

entre dosis no será menor a un mes⁶.

El procedimiento quirúrgico demanda una correcta técnica aséptica y el uso de un anestésico tópico^{6,7}. La profilaxis consiste en antisepsia con solución de iodopovidona al 5% y la administración tópica de moxifloxacino durante en postoperatorio inmediato y mediato para evitar complicaciones de tipo infeccioso como la endoftalmitis⁷. Los microorganismos más usuales del fondo de saco conjuntival que se cultivan son gram positivos y de éstos los coagulasa negativos, destacándose los estafilococos (*S. epidermidis*). El listado de agentes biológicos, en orden de frecuencia incluye *S. aureus*, *Streptococcus* sp, anaerobios (*Propionibacterium acnes*) y en menor porcentaje gérmenes gram negativos (*Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Acinetobacter iwoffii*)⁸.

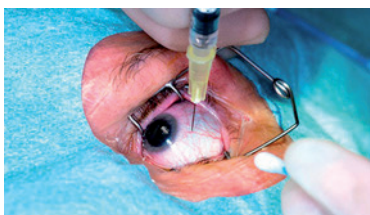
Respecto a la seguridad del tratamiento con inyecciones intravítreas múltiples de ranibizumab y bevacizumab, la literatura médica reporta su adecuada tolerancia y baja incidencia de eventos adversos importantes, al menos en períodos de 2 años de seguimiento. En cuanto a las complicaciones locales, se observa inflamación intraocular, hemorragia conjuntival, incremento transitorio de la presión intraocular, hemorragia vítrea, desprendimiento retiniano, endoftalmitis bacteriana y uveítis, señalándose su baja incidencia^{9,10}. Este tratamiento se contraindica en pacientes con infecciones oculares o perioculares y en sujetos con hipersensibilidad al agente o a los excipientes¹¹.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo de todos los procedimientos quirúrgicos basados en inyecciones intravítreas, durante el primer semestre del 2014, independiente del diagnóstico y del agente utilizado (ranibizumab o bevacizumab); de una segunda fase se revisaron las historias clínicas del sistema AS400 buscando el reporte de eventos adversos locales. Inicialmente totalizaron 353 procedimientos descartándose durante la revisión a 37 procedimientos que se suspendieron o reprogramaron por situaciones inherentes al paciente (hipertensión, ausentismo) y no dependientes (suspensión del procedimiento por prioridad a cirugías de emergencia). Finalmente fueron incluidos en el estudio 316 casos. Las variables analizadas son

edad, sexo, tipo de lesión ocular, ojo tratado y efectos secundarios detectados.

Figura 1. Inyección intravítrea de agentes antiangiogénicos mediante un blefarostato para mantener los párpados abiertos, de forma ambulatoria.



Resultados

La población estudio seleccionada la conformaron 160 varones y 156 mujeres, con un rango de edad de 47 años a 89 años y 67 años de edad promedio. Los principales diagnósticos constan en la **figura 2**, destacando la DMAE como la principal patología oftálmica de base. Luego del tratamiento, 121 pacientes se reportaron como asintomáticos y 195 sujetos exhibieron 1 o más eventos adversos, siendo el más frecuente la hemorragia conjuntival (ver **figura 3**).

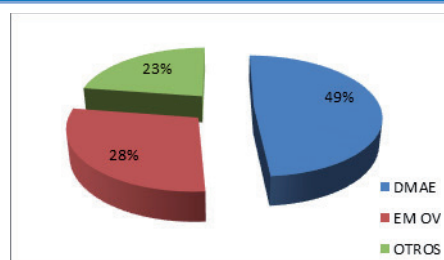
Discusión

Luego de tratar 3.596 con Bevacizumab en estudios retrospectivos se reportan 9 casos de endoftalmitis, lo que supone una tasa de 0,25%³; la investigación prospectiva de Wickremasinghe y colaboradores realizada en el año 2009 revela una tasa de endoftalmitis de 0,39%⁷. El ensayo ABC no registró ningún caso de endoftalmitis¹². Utilizando Ranibizumab, la tasa de endoftalmitis oscila entre 0,05% (por administración) observada en el estudio ANCHOR y 0,2 a 0,4% según el estudio SAILOR^{3,7,12}. El estudio realizado en el HCAM exhibe una tasa del 0% para los dos fármacos, atribuyéndose, en parte, a la asepsia con iodopovidona al 5% durante tres minutos previo el procedimiento.

Numerosos estudios reportan eventos adversos locales siendo la hemorragia conjuntival la más usual, situación que ocurre también en el grupo control al que se administra un placebo, lo que permite conjeturar que este evento se deba al procedimiento de administración y no al agente farmacológico inyectado. Con menor

frecuencia se cita la hemorragia conjuntival, rotura del epitelio pigmentario de la retina y desprendimiento del vítreo posterior^{3,6}. En el estudio realizado en el HCAM, de los eventos adversos, correspondió el 51% a la hemorragia conjuntival (51%) seguido de desprendimiento del vítreo posterior en el 19% de casos; no se presentaron casos de rotura del epitelio pigmentario de la retina y aumento de la presión intraocular debido a que durante el control post inyección no se verifica la presión intraocular de manera rutinaria, lo que implica subdiagnóstico.

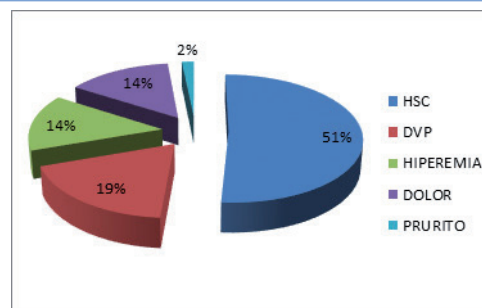
Figura 2. Patología ocular de base para tratamiento.



Simbología:

DMAE= degeneración macular asociada a la edad.
EMOV= edema macular secundaria a oclusión vascular
OTROS: telangiectasias, glaucoma neo vascular.

Figura 3. Eventos adversos reportados luego del tratamiento.



Simbología:

HSC= hemorragia subconjuntival.
DVP= desprendimiento del vítreo posterior.

Conclusiones

La colocación de agentes anti-VEGF (ranibizumab y bevacizumab) se usa en la mayoría de casos, para tratar pacientes con degeneración macular asociada a la edad DMAE. Revisados los expedientes clínicos y protocolos operatorios, se determinó que la hemorragia conjuntival fue el evento adverso local más frecuente, que se lo vincula con el procedimiento de administración y no con el fármaco utilizado. No se reportaron

eventos locales adversos severos, endoftalmitis o desprendimientos de retina.

Recomendaciones

Vigilar eventos adversos sistémicos descritos en la literatura, a fin de evidenciar su presentación y frecuencia, estableciéndose un seguimiento a largo plazo, al menos 1 año, para garantizar la seguridad del uso de los dos fármacos y establecer la incidencia de eventos adversos severos. Los laboratorios Novartis y Roche fabrican fármacos inhibidores del VEGF (Lucentis® y Avastin®); sería

ideal valorar de forma precisa la eficacia y seguridad del Bevacizumab frente al tratamiento estándar con antiVEGF (ranibizumab).

Conflicto de interés

Ninguno declarado por el autor o autores.

Financiamiento

Fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. Abouammoh M, Sharma S. Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:152-158.
2. Camacho LM, Chávez K, Lemus A. Eficacia clínica de ranibizumab, en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE): revisión sistemática. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2013; 87(1):38-49.
3. Megías AV. Degeneración macular exudativa asociada a la edad riesgo inducido por facoemulsificación e impacto de los genes cfh y arms2 sobre la incidencia, desarrollo y respuesta al tratamiento con ranibizumab intravítreo. Universidad Complutense de Madrid. Tesis doctoral. 2013. 1:66,132-139.
4. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. The ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364:1897-1908.
5. Gold Standard/Elsevier Clinical Pharmacology [on line]. EEUU (Acceso restringido). Revisado: 15/11/14. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>
6. NICE group. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE 2012; 155:6-9,68-71.
7. Ortega G, Barojas-Weber E, Ruiz K, Castañeda J. Profilaxis antibiótica intraocular para evitar la endoftalmitis postquirúrgica de cirugía de catarata. *Elsevier* 2011; 85(2):74-79.
8. Córdova E, Tenorio G, García M, Miño H. Determinación de la flora bacteriana conjuntival en el preoperatorio de la cirugía de catarata. 2008; 71(2):77-82.
9. Querques G, Avellis FO, Querques L, Bandello F, Souied EH. Age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:593-601.
10. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the sustain study. *Ophthalmology* 2011; 118:663-671.
11. Day S, Acquah K, Mruthunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:266-272.
12. Martínez I, Flores S. Eficacia y seguridad de los fármacos antiangiogénicos ranibizumab y bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad. AETSA. [Internet]. 2011. [citado 15 dic 2014]. 2:25,32-49.