



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA
SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA

**UTILIDAD EN EL USO DE APRACLONIDINA
PARA EL CONTROL DE LA VARIACION DE PRESION
INTRAOCULAR POSTERIOR A LA APLICACION DE
ANTIANGIOGENICO VITREO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO OFTALMÓLOGO

PRESENTA

DR. RICARDO TINOCO ORTEGA

ASESORES DE TESIS:
DR. ALFONSO GARCIA LOPEZ
DR. FRANCISCO ORTEGA SANTANA



MÉXICO D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ALFONSO GARCIA LOPEZ
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
FUNDACIÓN HOSPITAL" NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.
ASESOR

DR. FRANCISCO ORTEGA SANTANA
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE GLAUCOMA
FUNDACIÓN HOSPITAL" NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ" I.A.P.
ASESOR

ÍNDICE

1.- Resumen	1
2.- Summary	3
3.- Introducción	5
4.-Justificación	23
5.- Objetivos	24
6.-Material y Métodos	25
7.-Resultados	27
8.- Discusión	28
9.- Conclusiones	29
10.- Bibliografía	30
11. Anexos	32

Resumen

Objetivo: Observar el aumento de la presión intraocular posterior a la aplicación de ranibizumab intravítreo, determinando la utilidad de la apraclonidina como estabilizador de la PIO en pacientes con aplicación de medicamentos intravítreos.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes con indicación de aplicación de ranibizumab intravítreo en el Servicio de Retina y Glaucoma, de mayo hasta octubre 2008. La PIO fue tomada con tonómetro de Goldmann, previo a la inyección, inmediatamente después, a los 30 minutos, a la hora y a las 24hrs. Se dividieron en 2 grupos en los cuales los pacientes fueron escogidos aleatoriamente, al primer grupo no se le aplicó ningún medicamento y al segundo grupo se le aplicó apraclonidina 10 minutos antes de la inyección. Los criterios de exclusión fueron los pacientes con hipertensión ocular previamente diagnosticada, glaucoma de cualquier tipo, neo vascularización en el ángulo y alergias al medicamento.

Resultados: Se captaron sesenta y un pacientes (28 mujeres y 33 hombres), entre los 45 a 75 años (media 60 años). Ocho pacientes fueron excluidos por no regresar al seguimiento de las 24 horas. Las presiones fueron para el grupo sin

apraclonidina: inmediatamente después (27mmHg \pm 6.71), 30 minutos (24.72mmHg \pm 4.99) 1 hora (22.03mmHg \pm 3.90) y 24 horas (19.09mmHg \pm 3.96); para el grupo con apraclonidina: inmediatamente después (21.86mmHg \pm 3.76), 30 minutos (18.36mmHg \pm 3.66) 1 hora (16.36mmHg \pm 3.52) y 24 horas (15.13mmHg \pm 3.25). Las presiones de los pacientes con y sin apraclonidina mostraron diferencias significativas, ya que al ser comparados muestran todos $p < 0.05$ con prueba T de student.

Conclusiones: La aplicación de ranibizumab intravítreo aumenta la PIO de forma significativa en un seguimiento de 24 horas. El uso de apraclonidina 10 minutos previos a la inyección de ranibizumab intravítreo disminuye la magnitud de los picos hipertensivos de manera significativa en todos los pacientes del estudio.

Summary

Objective:

To observe the rise of intraocular pressure after the injection of intravitreal ranibizumab, the impact on IOP in patients with and without the application of apraclonidine, after the injection determining the effects of apraclonidine as an IOP stabilizer in patients with recent application of intravitreal drugs.

Material y Methods:

Patients with application of intravitreal ranibizumab in the Retina Department, from may until october 2008. A group recieved apraclonidine and the other was the control, the patients were chosen randomly. The IOP was taken with Goldmann's tonometer before the injection, immediately after, 30 minutes, an hour and at 24 hours.

Results:

Sixty one patients (28 women y 33 men), between the ages of 45 ans 75 years (mean 60 years). Eight patients were excluded due to lack of follow-up at 24 hours. The pressures of patients with and without apraclonidine showed significant differences.. The pressure in the group without apraclonidine: immediately after (27mmHg \pm 6.71), 30 minutes (24.72mmHg \pm 4.99) 1 hour

(22.03mmHg \pm 3.90) and 24 hours (19.09mmHg \pm 3.96); for the group with apraclonidine: immediately after (21.86mmHg \pm 3.76), 30 minutes (18.36mmHg \pm 3.66) 1 hour (16.36mmHg \pm 3.52) and 24 hours (15.13mmHg \pm 3.25). The groups were compared and showed a $p < 0.05$ using Student's T test.

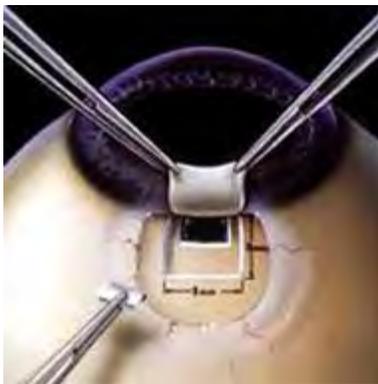
Conclusions:

The application of intravitreal ranibizumab raises IOP significantly in a 24 hour follow-up. The use of apraclonidine 10 minutes before the injection of intravitreal ranibizumab significantly reduces the magnitude of the hypertensive spikes in all the patients studied.

Introducción

El glaucoma es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por una neuropatía óptica adquirida demostrada clínicamente con un aumento en la excavación de la papila óptica y pérdida de los bordes neuroretinianos. Cuando la pérdida de células nerviosas es significativa (arriba del 30%) los pacientes presentan alteraciones de grado variable en los estudios de campos visuales, que por lo general son repetibles. La presión intraocular (PIO) no es estrictamente un criterio de glaucoma aunque por lo general esta elevada en la mayoría de los casos. Más bien se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, aunque sabemos que hay pacientes que cursan con hipertensión ocular y nunca desarrollan daño en el nervio óptico.

Todos los tratamientos del glaucoma están enfocados a disminuir la PIO ya que es el único factor modificable conocido hasta hoy, ya sean tratamientos médicos o quirúrgicos.



La presión intraocular es uno de los factores que puede alterarse durante y después de la aplicación de medicamentos intravítreos inicialmente ya sea secundario al aumento de volumen o a la reacción del medicamento.^{1,2,3} El acetato de triamcinolona es un claro ejemplo del aumento de la presión intraocular secundario a la administración directa.

Una de las alteraciones más temidas es la oclusión de la arteria central de la retina secundaria a un aumento incontrolable de la PIO.^{5,6} Dado que la frecuencia y variedad de medicamentos intravítreos ha aumentado es importante determinar la fluctuación de la PIO posterior a su aplicación.

Como ya se mencionó antes, el aumento de la presión es uno de los principales factores de riesgo para la excavación del nervio óptico y forma parte de una de las teorías del daño glaucomatoso. La teoría mecánica propone que la compresión de los axones contra la lamina cribosa afecta el flujo axoplásmico y conduce a la muerte de los axones. En experimentos con animales, las PIOs elevadas producen fusión y compresión de los axones induciendo la apoptosis temprana y la muerte celular programada.

La teoría vascular menciona que el flujo sanguíneo de la papila está afectado. La isquemia resultante puede afectar la nutrición de axones y el flujo axoplásmico. En el nervio óptico normal, los vasos se autorregulan para

adaptarse a los cambios de presión de perfusión, la incapacidad de regular la presión provoca la lesión glaucomatosa.

Es por esto que las enfermedades sistémicas que afecten de alguna forma la presión de perfusión al nervio óptico, es otro factor de riesgo para desarrollar glaucoma.

La tonometría de aplanación es el estándar de oro para la toma de la PIO, se basa en el principio de Imbert – Fick modificado. Al aplanar una superficie de 3.06mm la resistencia de la córnea a la aplanación está equilibrada por la atracción de la película lagrimal. Al aplanar esta área se forma un doble prisma cuyos semicírculos tienen que coincidir en su parte interna.



La angiogénesis es el proceso por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir de un lecho vascular preexistente. La angiogénesis juega un papel esencial en una serie de procesos biológicos normales, tales como el desarrollo embrionario, la formación del cuerpo lúteo y del endometrio uterino y la cicatrización. Bajo estas condiciones fisiológicas, la angiogénesis está estrechamente controlada mediante el equilibrio entre una serie de señales reguladoras positivas y negativas. Un desequilibrio entre dichas señales puede conducir a una situación en que se produzca un crecimiento inadecuado de los vasos sanguíneos, desempeñando un papel esencial en una serie de procesos patológicos entre los que se cuentan el crecimiento tumoral, la metástasis, la retinopatía diabética, la degeneración macular húmeda, la psoriasis y la artritis reumatoide. Por ello la inhibición de la angiogénesis ha suscitado un gran interés en el campo de la investigación farmacéutica.

La angiogénesis ha sido descrita como una de las características que identifican al cáncer, jugando un papel fundamental en el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis. Teóricamente, la terapia antiangiogénica, dirigida a las células endoteliales activadas, presenta una serie de ventajas frente a las terapias tradicionales, fundamentalmente dirigida a las células tumorales. Ya que una única red vascular puede apoyar el crecimiento de diferentes poblaciones de células tumorales, la inhibición del crecimiento vascular puede afectar la supervivencia de muchas células tumorales. Además, el contacto entre las células endoteliales y el flujo sanguíneo hace que esta diana sea fácilmente

accesible por un fármaco administrado de forma sistémica, evitando el frecuente problema de la baja penetración del fármaco antitumoral en los tumores sólidos.

Por otra parte, la expresión de marcadores específicos en el endotelio activado, como son las integrinas $\alpha v \beta 3$, la E-selectina, el receptor de angiopoyetina Tie y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), podría emplearse para conferir una mayor especificidad al tratamiento antiangiogénico. Finalmente, la baja tasa de mutación de las células endoteliales hace menos probable la selección de subpoblaciones de células resistentes al fármaco antiangiogénico. Todas estas consideraciones han hecho que las terapias antiangiogénicas hayan llegado a considerarse un tratamiento efectivo que podrían emplearse para el tratamiento de cualquier tipo de cáncer.

La transformación angiogénica del endotelio es un proceso muy complejo que implica la activación de muy diversas vías de señalización intercelulares. Cuando las células endoteliales en reposo se activan por el estímulo angiogénico, son estimuladas a producir proteasas que les permitirán degradar la matriz extracelular, migrar, proliferar, evitar la apoptosis inducida por la pérdida de las señales de supervivencia y, finalmente, diferenciarse para formar nuevos vasos sanguíneos. Cualquiera de los pasos de la angiogénesis podría ser una diana para la intervención farmacológica de las enfermedades dependientes de angiogénesis. Desde la pionera hipótesis de Judah Folkman en el año 1971, proponiendo que los tumores deben vascularizarse mediante la

angiogénesis para crecer y metastatizarse, la inhibición de este proceso ha supuesto uno de los mayores retos para el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales, con más de 40.000 artículos científicos publicados sobre el tema, alrededor de cien compuestos antiangiogénicos ensayados en la clínica, y muchos otros en las fases preclínicas de desarrollo.

Sin embargo, a pesar de los impresionantes resultados obtenidos en los estudios preclínicos, que mostraban incluso regresiones tumorales completas en modelos animales de tumores, se obtuvieron resultados muy modestos e incluso negativos en los primeros ensayos clínicos llevados a cabo con los fármacos antiangiogénicos. Ello llevó a un prematuro pesimismo acerca de la utilidad de esta estrategia terapéutica. Un análisis crítico de los resultados negativos de los mencionados ensayos clínicos señala diversas causas de su fracaso, como son las limitaciones en los modelos experimentales empleados para los estudios preclínicos, en el diseño y la monitorización de los ensayos clínicos, y una excesiva simplificación de la fisiopatología de la vasculatura tumoral. Ahora sabemos que la regulación de la angiogénesis es mucho más compleja que se pensó inicialmente, siendo ejercida por múltiples factores secretados por las células tumorales y las de su entorno, modulada por la matriz extracelular y controlada por múltiple vías de señalización complementarias, independientes o redundantes.

Tras estos malos resultados iniciales, una segunda generación de terapias antiangiogénicas está cosechando resultados muy positivos. Recientemente se ha aprobado el uso de varios fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de pacientes de cáncer de colon, pulmón o riñón, así como para la terapia de la degeneración macular húmeda. El descubrimiento y desarrollo farmacológico de futuras generaciones de inhibidores de la angiogénesis se beneficiará del conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la angiogénesis humana.

Hablando un poco de la historia de los antiangiogénicos, en 1939 Ide y cols. Postularon por primera vez la existencia de un factor, derivado de los tumores, que estimularía el crecimiento de los vasos sanguíneos y que podría servir para suministrar nuevos vasos al tumor en crecimiento. En la década de los 60 Knott et al proporcionaron las primeras evidencias de que la angiogénesis estaba mediada por factores difundibles. En 1971 Folkman y cols. Publican la hipótesis angiogénica. Y durante esa década, inician esfuerzos dirigidos al aislamiento de un factor angiogénico. En 1978 Gullino sugirió que el bloqueo de la angiogénesis podría prevenir el cáncer y otras patologías. En 1983 Dvorak demuestra que los tumores segregan un factor de permeabilidad vascular (VPF) también conocido como factor de crecimiento endotelial vascular "Vascular endothelial Grow Factor" (VEGF). En 1989 Ferrara de Genentech purifica y clona el VEGF. En los años 90 comienzan los primeros ensayos clínicos con terapias antiangiogénicas específicas. En 2001-2004: Se

obtienen licencias para uso oftalmológico y se completan ensayos de fase I y II. De 2005 a la actualidad: Se completan ensayos clínicos de fase III en humanos. Mencionando acerca de la angiogenesis aplicada a la oftalmología, en 1994 Millauer et al. pudieron aislarlo en el ojo de ratones sometidos a hipoxia controlada y demostrar que el receptor de la superficie de la célula, Flk1, estaba expresado exclusivamente en células endoteliales.

En 2002 Funatsu et al. investigaron la relación entre el edema macular diabético y los niveles de VEGF y de interleukin-6 en humor acuoso y plasma, encontrando que los niveles acuosos de VEGF y de IL6 se correlacionaban con la severidad del edema macular y que los niveles en el acuoso eran claramente más altos que los niveles en el plasma.

En 2002 Simo et al. encontraron que los niveles de IGF1 libres (insulin-like growth factor 1) y VEGF estaban aumentados en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa. La elevación de IGF1 no estaba relacionada con la elevación de VEGF en estos pacientes. Los autores concluyeron que el VEGF estaba implicado directamente en la patogénesis de la retinopatía, mientras que seguía pendiente determinar el papel exacto de IGF1.

En 2002 Ogata et al. encontraron in vivo, que en la retinopatía diabética proliferativa se medían niveles vítreos más bajos de PEDF (Pigment Epithelium-

Derived Factor) y niveles más altos del factor endotelial vascular del crecimiento (VEGF)

En 2003 Qi et al. Demostraron la capacidad de TIMP3 (Inhibidor tisular de la Metaloproteinasa) de inhibir la angiogénesis mediada por el VEGF e identificaron el mecanismo potencial de su actuación. Demostraron que este potente inhibidor estaba alterado en la distrofia del fundus de Sorsby, una enfermedad degenerativa macular con neovascularización coroidea submacular.

También en 2003 Ishida et al. estudiaron la capacidad de 2 isoformas importantes de VEGF: VEGF120 y VEGF164, para alterar la barrera hemoretiniana en ratas, demostrando que la isoforma VEGF164 actúa de forma decisiva en la patogénesis del edema macular diabético temprano. En 2004 Gogat et al. analizaron la expresión del gene de VEGF (mediador) y de KDR (receptor) en las estructuras oculares de los embriones y fetos de 7 a 10 días.

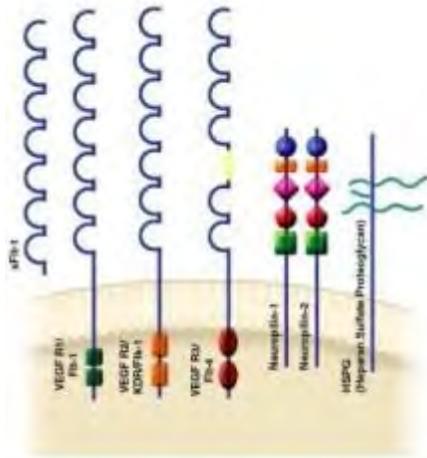
El VEGF es una glicoproteína homodimérica de masa molecular relativa 45.000. Es el único mitógeno que actúa específicamente en las células endoteliales. Es un regulador importante de la angiogénesis de tumores y otras patologías in vivo.

Muchos polipéptidos mitógenos, tales como factor básico del crecimiento de fibroblastos y los factores plaquetarios derivados del crecimiento, son activos en una amplia gama de diversos tipos de la célula. Por contra, el factor endotelial vascular del crecimiento es un mitógeno específico para las células endoteliales vasculares, sin embargo, está relacionado estructuralmente con el factor plaquetario derivado del crecimiento.

El VEGF y el factor plaquetario del crecimiento constituyen una familia de los péptidos reguladores capaces de controlar la formación y la permeabilidad de los vasos sanguíneos obrando recíprocamente con 2 receptores endoteliales de la tyrosina kinasa, FLT1 y KDR/FLK1. Un tercer miembro de esta familia puede ser el factor activador del receptor FLT4 implicado en el desarrollo linfático.

El gen que codifica el VEGF-A humano está organizado en ocho exones separados por siete mirones. El corte y empalme alternativo de los exones genera cuatro isoformas principales (VEGFA, VEGFB, VEGFC y VEGFD) que tienen 121, 165, 189 y 206 aminoácidos respectivamente. Siendo el VEGFA, la isoforma predominante.

La actividad de las isoformas, induce a la liberación de factores de crecimiento específicos del lecho vascular e intervienen en mecanismos como proliferación, migración, supervivencia, angiogénesis, y permeabilidad principalmente en las células endoteliales.



Existen tres tipos de receptores tirosina-quinasa (RTK) para el VEGF: el VEGF R1, el VEGF R2, y el VEGF R3. El hecho de que la inactivación del VEGF R1 o VEGF R2 resultara letal para los embriones demostró el papel crucial de ambos receptores en el desarrollo del sistema vascular.

Actualmente se acepta que el VEGF R2 es el principal mediador de los efectos mitogénico, angiogénico y de incremento de la permeabilidad vascular del VEGF.

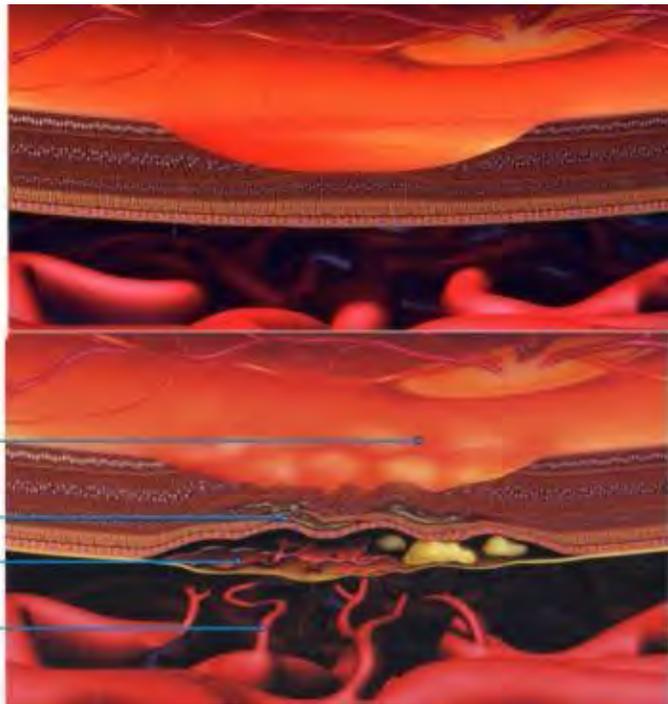
En los tejidos maduros y sanos predomina la inhibición. Cuando se presenta la necesidad de nueva vascularización los activadores de la angiogénesis aumentan y los inhibidores disminuyen.

Esto ocasiona la secreción de moléculas por parte del tejido afectado que envían señales al tejido sano circundante. Esta señal activa ciertos genes del tejido del huésped que estimulan, a su vez, a las proteínas para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

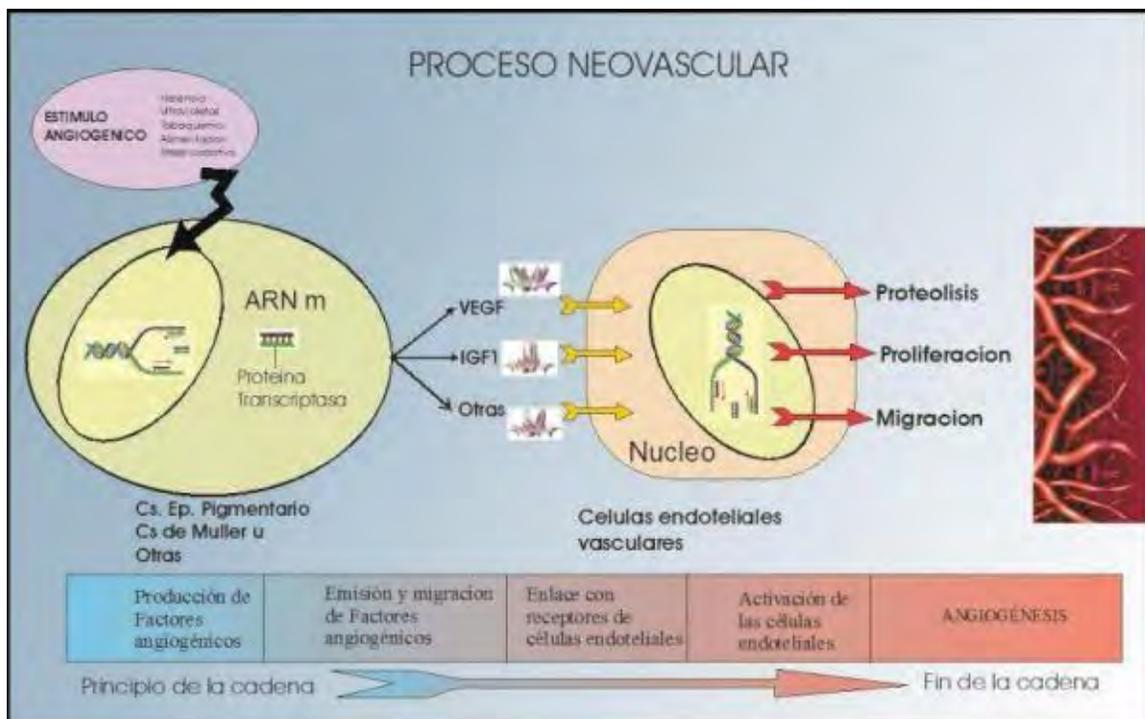
Estos nuevos vasos no son morfológica ni funcionalmente normales. Se trata de vasos débiles, con fondos de saco ciegos y flujo invertido e intermitente. Como resultado, aunque existe un incremento de la vascularización, el aporte de oxígeno y fármacos es más escaso que en el tejido sano. Esto contribuye a la resistencia a fármacos.

Por tanto se debe considerar como terapia antiangiogénica, aquel mecanismo farmacológico, o físico encaminado a evitar la secreción de moléculas mediadoras desde el tejido patológico, evitar la recepción de dichas moléculas en las células huésped y bloquear las proteínas para el crecimiento (en su emisión o en la matriz).

Retina normal

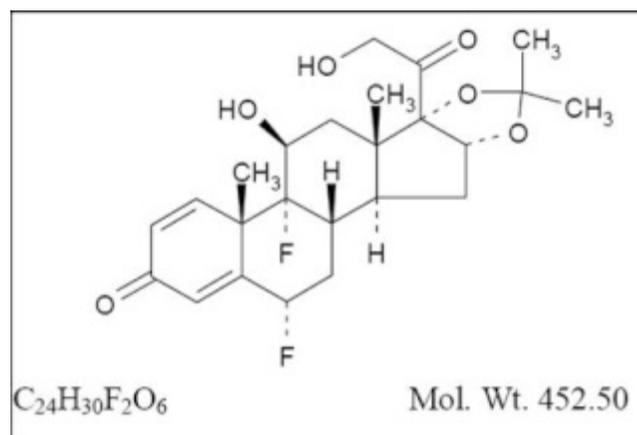


- Distorsión retiniana y aparición de cicatrices
- Invasión del espacio subretiniano y ruptura del E.P.
- Penetración de la Mb de Bruch
- Presencia de VEGF actuando sobre vasos coroideos



Antes de empezar a hablar de antiangiogénesis ya se utilizaban medicamentos con actividad antiangiogénica en oftalmología, de hecho, los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causantes, inhiben el edema, los depósitos de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación fibroblástica, los depósitos de colágeno, y la formación de cicatrices asociada con la inflamación.

No hay ninguna explicación generalmente aceptada del mecanismo de acción de los corticosteroides oculares. Sin embargo, se piensa, que actúan por la inducción de fosfolipasa A2 (proteínas inhibitorias), en conjunto llamadas lipocortinas. Se postula que estas proteínas controlan la biosíntesis de los potentes mediadores de la inflamación como prostaglandinas y leucotrienos inhibiendo la liberación de su precursor común el ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado de la membrana fosfolipídica por la fosfolipasa A2.



El ranibizumab (Lucentis; San Francisco, CA) es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular de tipo A (VEGF-A). Se une con gran afinidad a isoformas de VEGF-A generadas por corte y empalme alternativo del ARNm, a saber, VEGF121 y VEGF165, así como al producto biológicamente activo derivado de la escisión proteolítica de dichas isoformas, VEGF110. La unión del ranibizumab al VEGF-A impide la interacción de este último con sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en la superficie de las células endoteliales. La unión del VEGF-A a sus receptores promueve la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la hiperpermeabilidad vascular y todo ello contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad, que es una de las principales causas de ceguera. El tamaño relativamente menor del fragmento Fab con respecto al del anticuerpo íntegro facilita la penetración de la molécula en la retina.



En primates no humanos, después de la administración intravítrea del ranibizumab penetra en la retina, llega a la neovascularización coroidea (NVC) y alcanza su concentración retiniana máxima en un plazo de 6 a 24 horas. En un modelo primate de neovascularización coroidea inducida por láser, ranibizumab, solo o asociado a terapia fotodinámica con verteporfina, inhibió significativamente la neovascularización coroidea y redujo la hiperpermeabilidad vascular, como pudo observarse en la fluorangiografía.

Se han evaluado la seguridad y la eficacia clínicas de ranibizumab en dos estudios controlados con tratamiento simulado o fármaco activo, aleatorizados y doble ciego, en pacientes con neovascularización coroidea. Participaron en ambos estudios 1139 pacientes en total (758 en el grupo de ranibizumab y 381 en el grupo de control). Se incluyeron en el estudio pacientes con lesiones de hasta 12 áreas papilares en total y con una agudeza visual inicial de entre 20/40 y 20/320 en el ojo del estudio. Los pacientes tenían 77 años en promedio. Los pacientes tratados con ranibizumab recibieron un promedio de 12 inyecciones de las 13 totales posibles desde el día 0 al mes 12.



La apraclonidina es un medicamento alfa-2 agonista adrenérgico que tiene la función de disminuir la presión intraocular al disminuir la producción del humor acuoso por el cuerpo ciliar. Su uso se ha reservado para tratamientos cortos ya que tiene una alta tasa de taquifilaxia. Está indicado para evitar picos en la PIO posterior a diversos procedimientos como son capsulotomía con Nd:YAG, trabeculoplastía láser con argón, cicloplegia y extracción de catarata, entre otros.^{7,8,9}

La concentración plasmática tras la administración tópica bilateral tres veces al día de solución al 0.5% a voluntarios sanos fue inferior a 1ng/ml, alcanzándose un nivel estacionario a los 5 días. Su vida media es de 8 horas.

Tras la administración tópica el tiempo preciso para que aparezca la acción es de 1 hora y la reducción máxima de la PIO se produce a las 3 a 5 horas con una dosis única. La PIO se mantiene reducida al menos un 25% durante 12 horas como mínimo. Tras la administración a conejos, se alcanzó concentraciones máximas en el humor acuoso, el iris, el cuerpo ciliar y el cristalino después de 2 horas. La córnea presentaba concentración máxima en 20 mins. Su mayor polaridad que la de la clonidina hace que atraviese escasamente la barrera hematoencefálica.

El tiempo medio de eliminación del humor acuoso es de 2 horas y de eliminación sistémica es de 8 hrs.

Justificación

La aplicación de cualquier medicamento intravítreo trae consigo un aumento en el volumen intraocular con un secundario aumento en la presión intraocular (PIO). Dados los resultados clínicos que se han obtenido con el uso de apraclonidina tópica para disminuir efectivamente la PIO en pacientes con procedimientos como trabeculoplastía láser, pensamos que la aplicación del medicamento posterior a la inyección intravítrea de ranibizumab sería una buena estrategia para evitar picos hipertensivos consecuentes.

Objetivos

Observar las variaciones de la PIO posterior a la aplicación de ranibizumab.

Observar los efectos de la apraclonidina como estabilizador de la PIO en pacientes posterior a la aplicación de medicamentos intravítreos.

Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental en el que se captaron los pacientes con aplicación de ranibizumab intravítreo desde mayo hasta octubre 2008 en el Servicio de Retina y Glaucoma, de la Fundación Hospital “Nuestra Señora de la Luz,” IAP (FHNSL). Los pacientes que fueron excluidos son aquellos con alergia a la apraclonidina o que cursen con hipertensión ocular, neovascularización angular o glaucoma previamente diagnosticados. Se elaboró una hoja explicativa del procedimiento para todas las personas involucradas en la realización del mismo, así como una hoja de datos para el control de los pacientes. El estudio fué realizado de acuerdo con los tratados de Helsinki, las normas internas de la FHNSL y de acuerdo con el Comité de Ética de la Institución.

Se separaron en 2 grupos escogidos al azar, el primero no se le aplicó apraclonidina y al segundo se le aplicó una gota de apraclonidina 10 minutos antes de la inyección

Aplicación de Lucentis

La aplicación del medicamento se realizará intravítreo mediante la técnica convencional, vía pars plana con anestésico local siguiendo normas de asepsia y antisepsia necesarias. La dosis fué de 0.5mg en 0.05 ml.

Todos los pacientes fueron revisados con lámpara de hendidura y control de la PIO mediante tonómetro de Goldmann, y se tomó previamente, inmediatamente después, a los 30 minutos, a la hora y a las 24hrs después de aplicación de la inyección intravítrea de ranibizumab.

El análisis estadístico se realizó con Prueba T de Student con Microsoft Excel 2007.

Resultados.

Sesenta y un pacientes (28 mujeres y 33 hombres), entre los 45 a 75 años (media 60 años). Ocho pacientes fueron excluidos por no regresar al seguimiento de las 24 horas.

Las presiones del grupo sin apraclonidina fueron: inmediatamente después de la aplicación de la inyección ($27\text{mmHg} \pm 6.71$), a los 30 minutos post aplicación ($24.72\text{mmHg} \pm 4.99$) después de la primera hora ($22.03\text{mmHg} \pm 3.90$) y a las 24 horas posteriores a la inyección ($19.09\text{mmHg} \pm 3.96$)

Para el grupo con apraclonidina: inmediatamente después de la aplicación del medicamento ($21.86\text{mmHg} \pm 3.76$), a los 30 minutos ($18.36\text{mmHg} \pm 3.66$) después de 1 hora ($16.36\text{mmHg} \pm 3.52$) y a las 24 horas ($15.13\text{mmHg} \pm 3.25$).

Al ser comparados muestran todos $p < 0.05$ con prueba T de student. Las presiones de los pacientes con y sin apraclonidina mostraron diferencias significativas.

Ver gráfico 1

Ver Tablas 1 a 3

Discusión.

Falkenstein y colaboradores realizaron un estudio para medir los cambios en la presión intraocular posterior a la administración de bevacizumab intravítreo, encontrando que si hay un aumento significativo posterior a la inyección por el aumento de volumen. También encontraron que las presiones por lo general eran de 30mmHg o menos después de los 15 minutos de aplicación.

En nuestro estudio encontramos resultados similares posterior a la administración de ranibizumab, con la diferencia que los picos en los pacientes con apraclonidina 10 minutos previos a la aplicación son mucho menores.

Conclusiones

Después del estudio, se observó que la aplicación de ranibizumab intravítreo aumenta la PIO de forma significativa en un seguimiento de 24 horas en los pacientes que no se les aplicó apraclonidina.

El uso de apraclonidina 10 minutos previos a la inyección de ranibizumab intravítreo disminuye la magnitud de los picos hipertensivos de manera significativa en todos los grupos de estudio.

Bibliografía

1. Falkenstein, et al. **Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin).** *Retina* 27:1044–1047, 2007.
2. Gaudreault, et al. **Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a Single Intravitreal Administration.** *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:726–733
3. Vasconcelos-Santos, et al. **Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: Incidence and Risk Factors.** *Retina* 28:573–580, 2008
4. Singh IP, et al. **Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection.** *Am J Ophthalmol* 2004;138:286–287.
5. Hariprasad SM, et al. **Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection.** *Am J Ophthalmol* 2006;141:200–201.
6. Roth, et al. **Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide.** *Retina* 28:66–70, 2008

7. Stewart, et al. **A 90-Day Study of the Efficacy and Side Effects of 0.25% and 0.5% Apraclonidine vs 0.5% Timolol.** *Arch Ophthalmol.*1996;114:938-942

8. Stewart, et al. **The Efficacy of Apraclonidine as an Adjunct to Timolol Therapy.** *Arch Ophthalmol.* 1995;113:287-292

9. Sciscio, et al. **Effectiveness of apraclonidine 1% in preventing intraocular pressure rise following macular hole surgery.** *Br J Ophthalmol* 2001;85:164–168

Anexos

Gráfico 1: Comparación de Ambos Grupos

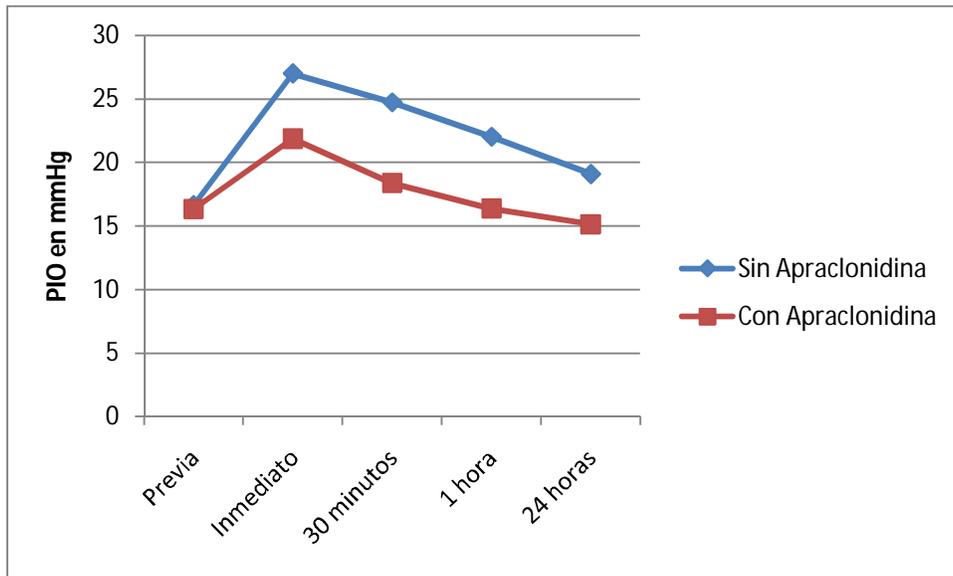


Tabla 1: PIO Sin Aplicación de Apraclonidina

Previa	Inmediato		30 Minutos		1 hora		24 Hrs.	
Media	Media	P	Media	P	Media	P	Media	P
16.63	27	<0.05	24.72	<0.05	22.03	<0.05	19.09	<0.05
± 4.33	± 6.71		± 4.99		± 3.90		± 3.96	

Tabla 2: PIO Con Aplicación de Apraclonidina

Previa	Inmediato		30 Minutos		1 hora		24 Hrs.	
Media	Media	P	Media	P	Media	P	Media	P
16.33	21.86	<0.05	18.36	<0.05	16.36	0.46	15.13	<0.05
± 3.05	± 3.76		± 3.66		± 3.52		± 3.25	

Tabla 3: Tabla Comparativa entre el grupo con y sin apraclonidina

GRUPO	SIN	CON	P
Previa	16.63 \pm 4.33	16.33 \pm 3.05	0.375
Inmediatamente Después	27 \pm 6.71	21.86 \pm 3.76	< 0.05
A los 30 minutos	24.72 \pm 4.99	18.36 \pm 3.66	< 0.05
A la hora.	22.03 \pm 3.90	16.36 \pm 3.52	< 0.05
A las 24 hrs.	19.09 \pm 3.96	15.13 \pm 3.25	< 0.05