

# Utilidad en el uso de apraclonidina para el control de la variación de presión intraocular posterior a la aplicación de antiangiogénico intravítreo

Dr. Ricardo Tinoco-Ortega, Dr. José Francisco Ortega-Santana, Dr. Alfonso García-López

## RESUMEN

**Objetivo:** Observar el aumento de la presión intraocular (PIO) 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, de mayo hasta octubre 2008. La PIO fue tomada con tonómetro de Goldman, previo a la inyección, inmediatamente después, a los 30 minutos, a la hora y a las 24 h.

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, neovascularización en el ángulo y alergias al medicamento.

**Resultados:** Se captaron 69 pacientes. Ocho pacientes fueron excluidos por no regresar al seguimiento de las 24 horas. Se finalizó el seguimiento en 61 pacientes (28 mujeres y 33 hombres), entre los 45 a 75 años (media 60 años). Las presiones fueron para el grupo que no recibió apraclonidina: inmediatamente después de la inyección ( $27 \text{ mmHg} \pm 6.71$ ), 30 minutos después ( $24.72 \text{ mmHg} \pm 4.99$ ) 1 hora después ( $22.03 \text{ mmHg} \pm 3.90$ ) y 24 horas después ( $19.09 \text{ mmHg} \pm 3.96$ ); para el grupo con apraclonidina: inmediatamente después de la inyección ( $21.86 \text{ mmHg} \pm 3.76$ ), 30 minutos después ( $18.36 \text{ mmHg} \pm 3.66$ ) 1 hora después ( $16.36 \text{ mmHg} \pm 3.52$ ) y 24 horas después ( $15.13 \text{ mmHg} \pm 3.25$ ). 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.

**Palabras clave:** Presión intraocular, ranibizumab intravítreo, apraclonidina.

## SUMMARY

**Objectives:** To determine 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 from May until October 2008 were included in the study. The patients were chosen randomly into the treatment group or the control group. The IOP was taken with Goldman's tonometer before and immediately after the injection and 30 minutes, an hour and at 24 hours after the procedure.

**Results:** Sixty one patients (28 women y 33 men), between the ages of 45 - 75 years (mean 60 years) were studied. 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 ( $27 \text{ mmHg} \pm 6.71$ ), 30 minutes ( $24.72 \text{ mmHg} \pm 4.99$ ) 1 hour ( $22.03 \text{ mmHg} \pm 3.90$ ) and 24 hours ( $19.09 \text{ mmHg} \pm 3.96$ ); for the group with apraclonidine: immediately after ( $21.86 \text{ mmHg} \pm 3.76$ ), 30 minutes ( $18.36 \text{ mmHg} \pm 3.66$ ) 1 hour ( $16.36 \text{ mmHg} \pm 3.52$ ) and 24 hours ( $15.13 \text{ mmHg} \pm 3.25$ ). 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.

**Key words:** Intraocular pressure, intravitreal ranibizumab, apraclonidine.

## INTRODUCCIÓN

La presión intraocular (PIO) 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 (1-3). Una de las alteraciones más temidas es la oclusión de la arteria central de la retina secundaria a un aumento incontrolable de la PIO (4-6). Dado que la frecuencia y variedad de medicamentos intravítreos ha aumentado, es importante determinar la fluctuación de la PIO posterior a su aplicación.

El ranibizumab (Lucentis; San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal recombinante contra el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y se ha aprobado para detener la neovascularización en la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), como coadyuvante en la panfotocoagulación retiniana y en algunos casos de rubeosis iridis.

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, trabeculoplastia láser con argón, cicloplejia y extracción de catarata, entre otros (7-9).

## JUSTIFICACIÓN

La aplicación de cualquier medicamento intravítreo trae consigo un aumento en el volumen intraocular con un aumento secundario en la presión intraocular (PIO). Dados los resultados clínicos que se han obtenido con el uso de apraclonidina tópica para disminuir de manera efectiva la PIO en pacientes con procedimientos como trabeculoplastia láser, pensamos que la aplicación del medicamento previo 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 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 de 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 fue 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 dos grupos escogidos al azar, al 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 intravítreo se realizó mediante la técnica convencional, vía *pars plana*, con anestésico local siguiendo normas de asepsia y antisepsia necesarias. La dosis fue de 0.5 mg en 0.05 ml.

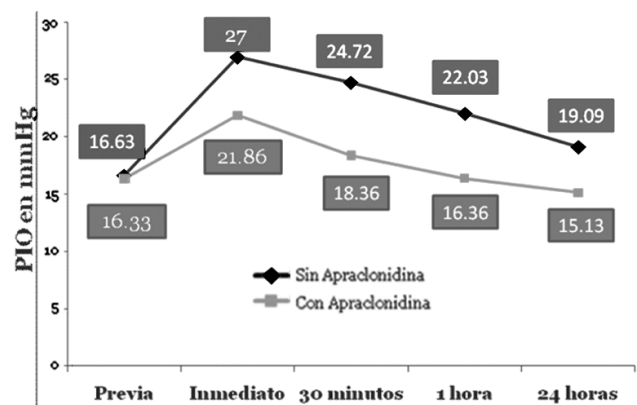
Todos los pacientes fueron revisados con lámpara de hendidura y control de la PIO mediante tonómetro de Goldman, y se tomó previamente, inmediatamente después, a los 30 minutos, a la hora y a las 24 h después de aplicación de la inyección intravítrea de ranibizumab. El prisma del tonómetro fue esterilizado previo a cada toma con medios químicos.

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

## RESULTADOS

Se captaron 69 pacientes, ocho pacientes fueron excluidos por no regresar al seguimiento de las 24 horas. Se completó el seguimiento en 61 pacientes (28 mujeres y 33 hombres), entre los 45 a 75 años (media 60 años). Las presiones fueron del grupo que no recibió apraclonidina: inmediatamente después de la inyección (27 mmHg  $\pm$  6.71), 30 minutos después (24.72 mmHg  $\pm$  4.99) 1 hora después (22.03 mmHg  $\pm$  3.90) y 24 horas después (19.09 mmHg  $\pm$  3.96); para el grupo que recibió apraclonidina: inmediatamente después

Gráfica 1. Se observa el seguimiento de 24 hrs de las presiones intraoculares en los dos grupos.



**Cuadro 1. Cuadro comparativo entre ambos grupos y significancia estadística**

Grupo	No apraclonidina	Sí apraclonidina	P
Previa	16.63 ± 4.33	16.33 ± 3.05	0.375
Después inmediato	27 ± 6.71	21.86 ± 3.76	< 0.05
A los 30 minutos	24.72 ± 4.99	18.36 ± 3.66	< 0.05
A la hora	22.03 ± 3.90	16.36 ± 3.52	< 0.05
A las 24 h	19.09 ± 3.96	15.13 ± 3.25	< 0.05

**Cuadro 2. PIO sin aplicación de apraclonidina**

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

**Cuadro 3. PIO con aplicación de apraclonidina**

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

de la inyección (21.86 mmHg ± 3.76), 30 minutos después (18.36 mmHg ± 3.66) 1 hora después (16.36 mmHg ± 3.52) y 24 horas después (15.13 mmHg ± 3.25) (Gráfica 1).

Al ser comparados los dos grupos, muestran diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en todas las tomas, con prueba T de student (Cuadro 1).

En el grupo que no recibió apraclonidina hubo aumento significativo de todas las presiones posteriores a la aplicación con respecto a la presión intraocular previa (Cuadro 2).

En el grupo que recibió apraclonidina se observó aumento significativo de la PIO con respecto a la PIO basal en la toma hecha inmediatamente después de la aplicación y a los 30 minutos. No se encontró diferencia en la toma hecha a la hora. A las 24 horas se encontró reducción significativa de la presión con respecto a la toma previa (Cuadro 3).

## DISCUSIÓN

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

A diferencia de estudios anteriores, nosotros tuvimos un grupo a los cuales se les aplicó apraclonidina tópica previo a la inyección intravítrea, encontrando en estos pacientes un menor aumento de la PIO en un seguimiento de 24 h, siendo este efecto significativo al compararlos con pacientes que no recibieron apraclonidina.

## CONCLUSIONES

La aplicación de ranibizumab intravítreo aumenta la PIO de forma significativa en un seguimiento de 24 horas en los pacientes a quienes 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 las tomas.

## REFERENCIAS

- Falkenstein. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007; 27:1044-1047.
- Gaudreault. Preclinical Pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a Single Intravitreal Administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:726-733.
- Vasconcelos-Santos. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: Incidence and Risk Factors. *Retina* 2008; 28:573-580.
- Singh IP y cols. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:286-287.
- Hariprasad SM y cols. Short-term intraocular pressure trends following intravitreal pegaptanib (Macugen) injection. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:200-201.
- Roth y cols. Short-term complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Retina* 2008; 28:66-70.
- Stewart y cols. 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.
- Stewart y cols. The Efficacy of Apraclonidine as an Adjunct to Timolol Therapy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:287-292.
- Sciscio y cols. Effectiveness of apraclonidine 1% in preventing intraocular pressure rise following macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:164-168.