

Bevacizumab colirio en el tratamiento a largo plazo de la neovascularización corneal: a propósito de un caso

LÓPEZ-VIÑAU LÓPEZ T¹, SÁEZ-TORRES DE VICENTE M¹, CUEVAS-ASENCIO I¹, MORILLAS TEVA F²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (España)

Fecha de recepción: 11/07/2019 - Fecha de aceptación: 06/08/2019

Este trabajo ha sido presentado en el 61 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que se desarrolló en Gijón del 4 al 7 de octubre de 2017.

Señor Director:

La neovascularización corneal (NC) produce una pérdida de transparencia y supone además un factor de riesgo para el rechazo de trasplante de córnea. Existe una gran variedad de trastornos que pueden inducir la NC, tales como enfermedades inflamatorias, infecciosas, degenerativas y traumáticas¹. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína que interviene en la cascada angiogénica, es un elemento clave en el desarrollo de la NC. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que al unirse competitivamente al VEGF actúa a distintos niveles de la angiogénesis². Se ha demostrado que la inhibición del VEGF reduce la NC en iris y coroides mejorando la función visual al disminuir las consecuencias clínicas de la NC (el edema y la opacidad)³. El tratamiento de la NC depende en gran medida de su etiología. Diversas opciones terapéuticas han sido estudiadas para el tratamiento de la NC. Sin embargo, ninguna dispone de indicación autorizada en ficha técnica y en la actualidad no existe un consenso sobre cuál es el tratamiento más efectivo. Se han utilizado tratamientos tópicos o de administración subconjuntival con corticoides, AINES, doxiciclina y ciclosporina, otros fármacos antiangiogénicos (ranibizumab y aflibercept) y terapias dirigidas como pazopanib. La mayoría han presentado resultados de eficacia variables o importantes efectos adversos. Otros métodos disponibles como la terapia láser (fotocoagulación directa o terapia fotodinámica) y diatermia con aguja fina han tenido un éxito más limitado debido al daño térmico corneal asociado⁴. Por otra parte, nuevas moléculas anti-angiogénicas dirigidas a las vías intracelulares de angiogénesis (siRNA, oligonucleótidos antisentido) proporcionan una alternativa prometedora, aunque de momento se encuentran en fase de estudio. Pese a que diversos estudios avalan el uso *off-label* de bevacizumab en NC, existen pocas referencias sobre su administración tópica en forma de colirio y se desconoce su efectividad y seguridad a largo plazo.

A continuación describimos el caso de una paciente con NC en tratamiento prolongado con bevacizumab colirio formulado en nuestro hospital a una concentración de 5 mg/ml.

Mujer de 66 años diagnosticada de úlcera de Mooren y queratopatía marginal pelúcida en ambos ojos con importante NC asociada. Tras valorar la situación clínica de la paciente y las opciones terapéuticas disponibles, el Servicio de Oftalmología solicitó la utilización de bevacizumab colirio. Tras su aprobación como uso *off-label*, desde el Servicio de Farmacia se elaboró como fórmula magistral un colirio de bevacizumab al 0,5% (5 mg/ml) basándonos en los datos aportados en varios estudios^{5,6}. Para la elaboración de un colirio de 5 ml se tomó 1 ml del vial comercial (Avastin® 25 mg/ml) y se completó con 4 ml de suero fisiológico. Se reenvasó en 14 jeringas de 1 ml con 0,3 ml. Se le asignó una caducidad de 24 h en nevera y 14 días en congelador. La preparación se realizó en cabina de flujo laminar horizontal y siguiendo las normas de la Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria⁷. Al inicio del tratamiento, desde el Servicio de Farmacia se proporcionó a la paciente información verbal y escrita acerca de la conservación y modo de administración. La efectividad y seguridad fue valorada clínicamente mediante biomicroscopía y medición de la agudeza visual³ cada 3 meses durante el primer año y espaciando las sucesivas revisiones cada 6 o 12 meses.

La paciente, que no había sido tratada previamente, inició el tratamiento con bevacizumab colirio 5 mg/ml en septiembre de 2009 con una pauta de 1 gota 3 veces al día. Durante el periodo de seguimiento la paciente ha mantenido esta posología, demostrando una buena adherencia y sin recibir tratamientos concomitantes. A los tres meses del inicio ya mostró una gran mejoría clínica, la vascularización corneal se redujo notablemente y desaparecieron otros síntomas asociados a su patología como la irritación ocular. Tras 8 años de tratamiento con el colirio de bevacizumab, se registró una respuesta completa al tratamiento, presentando en la actualidad una córnea transparente y avascular. La fórmula ha sido bien tolerada sin registrarse efectos adversos locales ni sistémicos.

En la actualidad, la bibliografía disponible avala el uso *off-label* de bevacizumab para la NC. Sin embargo, los estudios publicados son en su mayoría pequeñas series de casos que muestran una respuesta parcial al tratamiento. La efectividad tan variable demostrada por bevacizumab en los diferentes estudios parece relacionarse con el tipo de etiología de nuevos vasos, las distintas vías de administración (tópica o subconjuntival), dosis (entre 5-25 mg/mL), duración del tratamiento (entre 0,5-12 meses) y las diversas formas de medir los resultados que utilizan los diferentes autores^{3,4}. Además, el periodo de seguimiento de los pacientes tratados con bevacizumab colirio en la literatura disponible es limitado, desconociéndose su efectividad y seguridad a largo plazo.

En nuestro caso, bevacizumab colirio utilizado a una baja concentración (5 mg/ml), ha demostrado ser efectivo y seguro tras 8 años de tratamiento consiguiendo la regresión completa de la NC de nuestra paciente. Se trata del primer caso en el que reportamos la efectividad y seguridad de esta fórmula a tan largo plazo⁸. Ante estos resultados, consideramos que bevacizumab colirio podría ser una alternativa efectiva y segura para el tratamiento a largo plazo de la NC. No obstante, siguen siendo necesarios estudios adicionales prospectivos y controlados con mayor número de pacientes que ayuden a establecer un régimen terapéutico óptimo y que permitan además identificar la posibilidad de reducir dosis o suspender el tratamiento como medida de eficiencia y de seguridad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boto de los Bueis Ana. Neovascularización corneal. Superficie ocular y córnea. Jul 2009.3. ISSN 2013-0465. Disponible en: https://www.angelini.es/superficie-ocular-y-cornea-pdf/Superficie_ocular_y_cornea_3.pdf.
2. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Roche. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
3. Castro-Rebollo M, Montes-Mollón MA, Pérez-Rico C, Teus MA. Eficacia de bevacizumab tópico en queratopatía lipoidea bilateral primaria. Arch Soc Esp Oftalmol. 2011 Nov, 86(11):374-376.
4. Benayoun Y, Petellat F, Leclerc O, et al. Current treatments for corneal neovascularization. J Fr Ophtalmol. 2015 Dec; 38(10):996-1008.
5. Koenig Y et al. Short-and long-term safety profile and efficacy of topical bava-cizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009 Oct;247(10):1375-82.
6. Bakri SJ, Snyder MR, Pulido JS, McCannel CA, Weiss WT, Singh RJ. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. Retina. 2006 May-Jun;26(5):519-22.
7. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. [Monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Junio 2014. Disponible en: <http://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>.
8. López-Viñau López T, Cuevas-Asencio I, López-Santamaria Donoso J. Bevacizumab colirio en el tratamiento a largo plazo de la neovascularización corneal: a propósito de un caso. En: 61 Congreso Nacional de la SEFH; 4-7 Octubre 2016; Gijón. Disponible en: <https://61congreso.sefh.es/imagenes/libro-comunicaciones-61-congresos-sefh.pdf>.