

Reacción de hipersensibilidad sistémica a antiangiogénicos intravítreos en membrana neovascular miópica y coroidopatía central serosa. A propósito de dos casos

Intravitreal antiangiogenic systemic hypersensitivity in myopic neovascular membrane and serous central coroidopathy. Two cases report

PEÑATE SANTANA H¹, OGANDO GONZÁLEZ R¹, CÁCERES HERRERA N¹,
ÁLVAREZ GONZÁLEZ E¹, ALONSO PONS V¹, ALEMÁN PÉREZ A¹,
SANTANA LORENZO A¹

RESUMEN

Objetivo: Describir dos casos de reacción alérgica tras intravítreas de ranibizumab, aflibercept y bevacizumab y buscar bibliografía relacionada. Casos clínicos: Dos mujeres de 47 y 52 años con membrana neovascular subretiniana miópica y coroidopatía central serosa respectivamente desarrollan reacciones alérgicas de tipo IV tras inyecciones de ranibizumab y aflibercept en el primer caso y tras bevacizumab en el segundo caso. Discusión: Las reacciones de hipersensibilidad que se producen en estos pacientes son de tipo IVb. En la bibliografía consultada se describen pacientes que han presentado reacciones alérgicas tras una dosis de antiangiogénico intravítreo y no tras la siguiente del mismo fármaco y otros que han desarrollado alergia a fármacos diferentes, todos ellos revierten tras la administración de esteroides y antihistamínicos orales a la vez que constatamos que dichas reacciones no están recogidas como efectos adversos de dichos fármacos, ni comunes ni raros. Conclusión: Aunque los eventos alérgicos post inyección intravítrea no se han descrito históricamente como efectos adversos, deben tenerse en cuenta en las siguientes horas o días tras una inyección de antiangiogénicos sobre todo en pacientes con alergias medicamentosas previas.

Palabras clave: Hipersensibilidad tipo IV; antiangiogénico; efecto adverso.

¹ Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

² Grado/Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia:
Haridán Peñate Santana
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Calle Barranco de la Ballena s/n
35001 Las Palmas de Gran Canaria
haridian69@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To describe two cases of allergic reaction after intravitreal injections of ranibizumab, aflibercept and bevacizumab and to search for related bibliography. Clinical cases: Two women aged 47 and 52 years with myopic subretinal neovascular membrane and central serous choroidopathy, respectively, developed type IV allergic reactions after injections of ranibizumab and aflibercept in the first case, and after bevacizumab in the second case. Discussion: The hypersensitivity reactions that occur in these patients are type IVb. The consulted bibliography describes patients who have presented allergic reactions after a dose of intravitreal antiangiogenic and not after the following one of the same drug, and describes other patients who have developed allergies to different drugs, all of them reverting after the administration of steroids and oral antihistamines at the same time. We found that these reactions are not listed as adverse effects of these drugs, neither as common nor rare. Conclusion: Although post-intravitreal injection allergic events have not historically been described as adverse effects, they should be taken into account in the hours or days following an antiangiogenic injection, especially in patients with existing drug allergies.

Keywords: Type IV hypersensitivity; antiangiogenic; adverse effect.

INTRODUCCIÓN

Los efectos adversos tras inyección intravítrea de fármacos antiangiogénicos pueden ser explicados por diferentes causas: pueden estar relacionados con el procedimiento en sí, los instrumentos utilizados, el fármaco utilizado, el vehículo del fármaco, o a la propia enfermedad de base del paciente. La rara ocurrencia de algunos efectos adversos puede ser simplemente una coincidencia, pero la posible interferencia de la inyección de un fármaco antiangiogénico no se puede descartar (1). A nivel sistémico, tras la inyección intravítrea se describen un 0,21% de casos de HTA, 0,01% de accidentes vasculares transitorios y también un 0,01% de trombosis venosas profundas pero no figura entre ellas las reacciones alérgicas sistémicas (2), dato por el cual creemos importante describir las reacciones alérgicas acontecidas en dos pacientes de nuestra práctica clínica tras inyecciones intravítreas repetidas y revisar la literatura al respecto.

CASO CLÍNICO 1

Presentamos el caso de una mujer de 47 años en seguimiento por la sección de retina por membrana neovascular subretiniana miópica (MNVSR) en su ojo izquierdo (OI) por la que ha recibido 16 intravítreas en total de

ranibizumab en ambos ojos (AO). Tras la penúltima inyección en OI, a las 48 horas refiere sensación de cansancio y fiebre, rinitis y edema labial izquierdo a lo que no le da importancia. Tras la última inyección comienza con la misma sintomatología a las 2 horas, seguida de sensación de asfixia y rash cutáneo por lo que acude al servicio de urgencias necesitando aerosoles de rescate (salbutamol y budesonida) y urbasón intramuscular (1 mg/kg de peso). En la revisión al mes de la última inyección nos informa de la reacción sufrida y tras objetivar líquido subretiniano en la OCT macular se decide switch a aflibercept solicitando dosis de carga. Tras la segunda intravítrea nota parestesias peribucales, rinorrea y dolor ocular intenso por lo que se suspende la tercera intravítrea. A la exploración ocular presenta una MAVC de 0,4 en ojo derecho (OD) y 0,7 en OI. La biomicroscopía de segmento anterior (BSA) muestra una córnea transparente, sin tyndal acuoso, fájica y con pupilas isocóricas normoreactivas en AO. La presión intraocular (PIO) es de 14 mmHg en AO. El fondo de ojo (FO) presenta aspecto miópico con coroides evidente, atrofia peripapilar y alteración del EPR mácula en AO. La OCT mácula no presenta actividad en la MNVSR por lo que se decide seguimiento bimensual. A los 6 meses se produce la reactivación de la MNVSR por lo que se administra una dosis de bevacizumab tras la que no presenta reacción alérgica.

CASO CLÍNICO 2

Presentamos el caso de una mujer de 52 años en seguimiento por la sección de retina por coroidopatía central serosa crónica recidivante en OD. La paciente ha recibido una sesión de terapia fotodinámica (TFD) y 8 inyecciones de bevacizumab pero tras la última refiere sensación de adormecimiento facial ipsilateral por lo que acude urgente a nuestro servicio suspendiéndose las intravítreas y decidiendo sólo observación. La MAVC en ese momento era de 0,7 en OD y 1 en OI. La BSA mostraba que era fáquica, con pupilas isocóricas normoreactivas y córneas transparentes que no teñían con fluoresceína. La PIO era de 16 y 18 mmHg en OD/OI. El FO mostraba en OD alteración del EPR central y fue normal en OIZdo. Las OCT presentaba el EPR hipertrófico en zona central sin ldesprendimiento neurosensorial asociado por lo que se decide observación bimensual tras la que no ha sufrido reactivaciones hasta el momento.

DISCUSIÓN

En toda respuesta inmunológica (normal o patológica), se requiere de una fase de sensibilización, que siempre es silente. Durante esta fase, las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos propios o extraños y los presentan a los linfocitos T CD4. Estos linfocitos serán los encargados de dirigir el tipo de respuesta inmune, ya sea de predominio celular o humoral contra este antígeno, en forma silente, hasta que al sobrepasar un determinado umbral, se desencadena el daño inmunológico y la sintomatología clínica (3). Las respuestas inmunes normales, tanto celulares como humorales, nos permiten el reconocimiento de lo propio y la eliminación de patógenos. Cuando estas respuestas son exageradas, o se producen frente a sustancias normalmente inocuas, inician enfermedades, y las denominamos mecanismos de daño o mecanismos de hipersensibilidad. Existen 4 mecanismos de hipersensibilidad pero haremos especial incapié en el mecanismo de daño tipo IV: Este tipo de respuesta de hipersensibilidad, también conocida como respuesta de hipersensibilidad retardada, involucra mecanismos celulares de daño. Tradicionalmente descrita como reacciones

linfocitarias que llevan a la activación de macrófagos y formación de granulomas, como en el caso de la tuberculosis, o a acciones citotóxicas directas de linfocitos T CD8, como en el caso las hepatitis virales, su descripción fue ampliada por Pichler, quien la clasificó en cuatro subtipos, de acuerdo con las observaciones clínico-patológicas de las reacciones adversas a fármacos. En todos los casos, el antígeno es inicialmente captado por células presentadoras de antígenos, quienes lo procesan y presentan en el contexto de moléculas de histocompatibilidad a linfocitos T en los linfonodos regionales, durante la fase silente de sensibilización. Son los diferentes tipos de linfocitos T, mediante patrones específicos de citoquinas, quienes dirigen el tipo de inflamación que se produce. En concreto la tipo IVb corresponde a la fase tardía de las respuestas inmunes mediadas por linfocitos TH2: la elevada tasa de interleukina 5 (IL5) producida induce una inflamación eosinofílica en los tejidos. Este tipo de reacciones alérgicas es el que se observa en asma y rinitis alérgicas, en dermatitis atópica y en algunos tipos de exantemas maculopapulares inducidos por fármacos (3). Este es el caso de nuestras pacientes que se han sensibilizado a los antiangiogénicos utilizados de modo intravítreo provocándoles hipoestesia, asma, angioedema y urticaria.

Hemos encontrado una publicación sobre hipersensibilidad al bevacizumab intravítreo en la literatura, como mecanismo de hipersensibilidad retardada tipo 4 en la que la paciente, al igual que nuestro segundo caso, de 52 años y en tratamiento por edema macular secundario a un melanoma coroideo subfoveal, presenta prurito y rash cutáneo 8 dosis de intravítreas. En este caso realizaron switch a aflibercept sin observar efectos secundarios asociados. El tratamiento realizado consistió en antihistamínicos y esteroides orales (4) Otra paciente también descrita por Yasin Tocluc y colaboradores con edema macular en este caso secundario a diabetes mellitus sufre angioedema e hiperemia conjuntival 48 horas después de la primera dosis en un ojo que se repite al realizarlo una semana más tarde en el ojo contralateral (5) En nuestras pacientes la reacción ocurre 30 minutos después de la segunda dosis reactiva, mientras que la primera vez que les ocurre lo describen unas horas después de la inyección intravítreo. Nuestro

proceder fue hacer switch a otros antiangiogénico en el caso de la primera paciente dando buen resultado mientras que en el segundo caso se decidió para el tratamiento sin sufrir recaídas de la enfermedad macular.

Un paciente presenta picor y rash micropapular en tronco y extremidades acompañado de enrojecimiento faríngeo a las 10 horas de la inyección de aflibercept. Los hallazgos de la biopsia de piel eritematosa en la espalda revelaron infiltración de linfocitos y telangiectasias en la dermis superior (6). En el caso de nuestros pacientes carecemos de biopsia que confirme la infiltración de linfocitos ya que cuando fueron vistas en consulta, la reacción había desaparecido.

Otra serie describe 6 reacciones de hipersensibilidad retardada, 4 frente a ranibizumab, 1 frente a aflibercept y 1 frente a bevacizumab. En este caso la clínica varió desde manifestaciones dérmicas tipo rash micropapular, púrpura y eritrodermia hasta manifestaciones sistémicas como hematuria, proteinuria y fiebre. En este caso contemplan la continuación del tratamiento en función de la gravedad del cuadro alérgico (7). En nuestro caso de MN-VSR la paciente también presentó fiebre tras la primera inyección cuando y en la segunda observó adormecimiento facial. Decidimos interrumpir el tratamiento y hacer switch de ranibizumab a aflibercept encontrando idéntica respuesta de hipersensibilidad.

Maddalena de Bernardo describe un caso de disnea dos horas después de la inyección intravítrea de ranibizumab en un paciente con alergia al contraste yodado a pesar de premedicarlo con esteroides orales y cetirizina. Se administró una segunda inyección intravítrea monitorizándolo mediante videofibrolaringoscopia donde se constató el edema laríngeo que se trató mediante 4 mg de betametasona intramuscular (8) con lo que advierte de tener precaución en pacientes con antecedentes de alergia medicamentosa. Nuestra primera paciente sufrió edema laríngeo mientras que la segunda no refirió sintomatología respiratoria.

Ghasemi Falavarjani y colaboradores realizaron una revisión de la literatura de 2005 a 2012 describiendo los efectos adversos de las intravítreas en **efectos intraculares**: *endoftalmitis* (0,019 a 1,6%) donde el *streptococcus* spp. es el microorganismo más comúnmente aislado y se asocian a la misma el usar inyecciones no estériles como en el caso del

bevacizumab que no tiene presentación precargada, presentar blefaritis o conjuntivitis en el momento de la inyección, no usar povidona yodada en los fórnix antes de la inyección y no usar guantes y mascarilla por parte del inyector; la *inflamación intraocular* es la primera en frecuencia y parece ser mayor en el ranibizumab (1,4-2,9%) que en el bevacizumab (0,09-0,4%) o en el aflibercept (0,05%); el *desprendimiento de retina* (0-0,67%) que se asocia a desprendimiento de vítreo posterior iatrogénico o a una técnica incorrecta de inyección intravítrea; elevación de la presión intraocular asociada a bloqueo farmacológico del trabéculum, trabeculitis y bloqueo angular por burbujas de silicona; *hemorragia ocular* que es subconjuntival en el 10% de los casos y que se ha descrito en casos aislados como hemorragia subretiniana masiva o un desprendimiento coroideo; roturas del epitelio pigmentario (EPR) sobre todo en pacientes con DMAE (0,06-27%); y **efectos sistémicos** como eventos tromboembólicos, infarto de miocardio, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, perforación gastrointestinal y enfermedad hepática; el ranibizumab se ligó también al aumento de eventos hemorrágicos como equimosis, hemorragia gastrointestinal, hematoma, hemorragia vaginal y hematoma subdural cosa que no se observó con el bevacizumab, sin embargo en este último se han asociado aneurismas de arteria iliaca (0,17%) y cinco muertes. Por último los efectos adversos raros oculares y sistémicos incluyen neuropatía óptica isquémica anterior, oclusión venosa y arterial retiniana, infarto macular hemorrágico, síndrome isquémico ocular, alucinaciones visuales, disfunción eréctil y descenso agudo de la función hepática (9). Otras series (10) también describen, tras ranibizumab, mialgias (0,93%), depresión (2,29%), nasofaringitis (1,14%), fibrosis pulmonar (1,14%), celulitis, enfisema, insuficiencia valvular y secreción inapropiada de hormona antidiurética. En el caso de nuestras pacientes, los efectos secundarios fueron adormecimiento facial, cansancio, fiebre, rinitis, edema labial, sensación de asfixia y rash cutáneo sin que ninguno de éstos efectos estén descritos como efectos sistémicos de los antiangiogénicos.

Debe tenerse en cuenta la reacción sistémica de hipersensibilidad al pautar inyecciones de bevacizumab (5) y en general con

el resto de antiangiogénicos recomendados una monitorización minuciosa de los pacientes tras la administración de las mismas (9). Nuestras pacientes fueron advertidas de la importancia de permanecer en el hospital al menos media hora tras las inyecciones para revertir los efectos secundarios si éstos aparecían.

En un estudio sobre 936 pacientes con DMAE tratados mediante ranibizumab, la tasa de incidencia anual de eventos adversos oculares relacionados con la intravítrea fue de 11 eventos/1.000 personas-año a los 15 días y de 8,5 eventos/1.000 personas-año a los 30 días y de 22,1 eventos/1.000 personas-año a los 15 días y de 19,9 eventos/1.000 personas-año a los 30 días en pacientes tratados unilateralmente. Por esto, el perfil de seguridad y tolerabilidad de ranibizumab se considera bueno por su baja tasa de eventos adversos (11).

CONCLUSIÓN

Aunque los eventos alérgicos post inyección intravítrea no se han descrito históricamente como efectos adversos, deben tenerse en cuenta en las siguientes horas o días tras una inyección de antiangiogénicos sobre todo en pacientes con alergias medicamentosas previas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina*. 2011 Sep; 31(8): 1449-69.
2. Guías de práctica clínica y monografías. SERV. Manejo de las inyecciones intravítreas. 2019 En (1): 8.
3. Jéssica Salinas L. Revista médica clínica Los Condes. Tema central: reumatología e inmunología. Mecanismos de daño inmunológico. Vol 23. Núm 4. Pág. 458-463. 2012.
4. Fam A, Finger PT. Cutaneous Cell-Mediated Delayed Hypersensitivity to Intravitreal Bevacizumab. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2020 Oct 30; 27(3): 182-184.
5. Toklu Y, Sarac O, Berk S, Simsek S. Angioedema after intravitreal bevacizumab injection. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012 Mar; 31(1): 85-6. doi: 10.3109/15569527.2011.609207. PMID: 22309281.
6. Nagai N, Ibuki M, Shinoda H, Kameyama K, Tsubota K, Ozawa Y. Maculopapular rash after intravitreal injection of an antivascular endothelial growth factor, aflibercept, for treating age-related macular degeneration: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May; 96(21): e6965.
7. Moret E, Ambresin A, Gianniu C, Bijon J, Besse-Hayat C, Bogiatzi S, Hohl D, Spertini F, Mantel I. Non-immediate drug hypersensitivity reactions secondary to intravitreal anti-vascular endothelial growth factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Mar; 260(3): 1005-1014.
8. De Bernardo M, Stellato C, Rosa N, De Pascale I, Salzano FA. A case of late-onset larynx angioedema after ranibizumab intravitreal injection: Ranibizumab-related angioedema. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020. En-dic; 34: 2058738420929173.
9. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. 2013 Jul; 27(7): 787-94.
10. Hamilton RD, Clemens A, Minnella AM, Lai TYY, Dai H, Sakamoto T, Gemmy Cheung CM, Ngah NF, Dunger-Baldauf C, Holz FG; LUMINOUS study group. Real-world effectiveness and safety of ranibizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularization: Results from the LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020 Jan 21; 15(1): e0227557.
11. Bandello F, Staurenghi G, Ricci F, Midena E, Viola F, Lupieri Sinibaldi T, Colombo L, Peruzzi E, Bassanini S. Safety and tolerability of ranibizumab in uni/bilateral neovascular age-related macular degeneration: 12-month TWEYES study. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jan; 104(1): 64-73.