

## Seguridad del uso intravítreo de 2 mg de ziv-aflibercept a corto plazo en diferentes patologías retinianas

### Short-term safety of 2 mg of intravitreal ziv-aflibercept in different retinal pathologies

Alonso Meza-Anguiano<sup>1\*</sup>, Efraín Romo-García<sup>1</sup>, Gilberto N. Gutiérrez-Ruiz<sup>1</sup>, Silvia Paz-Camacho<sup>1</sup>, Wilehaldo Quiñonez-Quiñonez<sup>1</sup>, Juan C. Barrera-De León<sup>2</sup>, Abel Ramón-Concepción<sup>1</sup>, Talía J. Romero-Mendizábal<sup>1</sup> y Sergio Sital-Gastelum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud CIDOCS, Hospital Civil de Culiacán, Culiacán; <sup>2</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara. México

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y efectividad del uso de ziv-aflibercept (ZA) en diferentes enfermedades retinianas a dosis de 2 mg. **Métodos:** Estudio de un único grupo, abierto, prospectivo; se administró una dosis de 2 mg (0,08 ml) de ZA siguiendo los protocolos de la unidad hospitalaria con anestesia tópica. Se consideraron efectos adversos: aumento de presión intraocular >3 mmHg de la basal, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, endoftalmitis, vasculitis o necrosis retiniana, progresión de la catarata, uveítis anterior y posterior. **Resultados:** Se incluyeron 91 ojos de 55 pacientes, 50% hombres, edad media  $64.26 \pm 11.86$  años, una media de  $1.68 \pm 0.91$  inyecciones, grosor foveal central inicial (GFC)  $390.91 \pm 162.01$  micras comparado con un GFC final de  $319.02 \pm 104.67$  micras ( $p = 0.000$ ), y una agudeza visual mejor corregida (AVMC) en logMAR de la  $0.86 \pm 0.49$  comparada con una AVMC final de  $0.75 \pm 0.48$  ( $p = 0.000$ ). No se reportaron efectos adversos en ninguna de las 149 administraciones de ZA. **Conclusiones:** ZA es un medicamento seguro y eficiente para el tratamiento del edema macular, independientemente de la causa, además de su costo accesible. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar la efectividad de este medicamento en comparación con los fármacos ya aprobados para el uso intravítreo.

**Palabras clave:** Aflibercept. Ziv-aflibercept. Zaltrap. VEGF-trap. Bevacizumab.

#### Abstract

**Purpose:** To assess the safety and effectiveness of 2 mg ziv-aflibercept (ZA) in different retinal diseases. **Methods:** Single arm, open-label, prospective study. A 2 mg (0.08 mL) ZA dose was administered following the hospital protocols for topical anesthesia. The following were considered adverse effects: IOP >3 mmHg from baseline, retinal detachment, vitreous hemorrhage, endophthalmitis, retinal vasculitis, retinal necrosis, cataract progression, anterior and posterior uveitis. **Results:** The study included 91 eyes of 55 patients and 50% were men, with a median age of  $64.26 \pm 11.86$  years, a mean of  $1.68 \pm 0.91$  injections; baseline central foveal thickness (CFT) of  $390.91 \pm 162.01$  microns compared to a final CFT of  $319.02 \pm 104.67$  microns ( $p = 0.000$ ). Baseline best corrected visual acuity (BCVA) in logMAR was  $0.86 \pm 0.49$  compared to a final BCVA of

#### Correspondencia:

\*Alonso Meza-Anguiano

Eustaquio Buelna, 91

Col. Burocrata

C.P. 80030, Culiacán Rosales, Sin., México

E-mail: dralonsomeza@gmail.com

Fecha de recepción: 17-09-2018

Fecha de aceptación: 13-02-2019

DOI: 10.24875/RMO.M19000065

Disponible en internet: 01-05-2019

Rev Mex Oftalmol. 2019;93(3):125-129

[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

0187-4519/© 2019 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permayer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

$0.75 \pm 0.48$  ( $p = 0.000$ ). No adverse effects were reported. **Conclusions:** ZA is a safe and effective medication for the treatment of macular edema, regardless of the etiology, and it is also an affordable medication. Long-term studies are needed to evaluate its effectiveness compared to those drugs already approved for intravitreal use.

**Key words:** Aflibercept. Ziv-aflibercept. Zaltrap. VEGF-trap. Bevacizumab.

## Introducción

En el año 2017, en México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) realizó un comunicado donde se mencionó que el registro del bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, California, USA) no está autorizada para uso oftalmológico y que se aplicarían sanciones en caso de demostrarse su uso por parte de oftalmólogos. Esto nos obligó a buscar alternativas para los pacientes que no pueden adquirir ranibizumab (Lucentis; Genentech, San Francisco, California, USA) o aflibercept (Elea; Regeneron, Tarrytown, New York, USA) por sus elevados costos. Desde hace algunos años, al igual que el bevacizumab, el ziv-aflibercept (Zaltrap; Regeneron, Tarrytown, New York, USA) (ZA) se ha usado como terapia de uso fuera de etiqueta para el tratamiento de diferentes patologías retinianas. Al igual que el aflibercept, el ZA tiene un peso molecular de 115 kDa y solo se diferencia en la presentación y la hipersomolaridad (1,000 mOsm/l). Aflibercept está disponible en 0.5 ml de una solución de 40 mg/ml y el ZA en 4 ml de una solución de 100 mg/4 ml<sup>1</sup>.

Se han realizado pocos estudios sobre su seguridad a corto plazo, los primeros reportan dosis variadas, desde 1.25, 1.75<sup>2</sup> y 2 mg, y la dosis más estudiada es la de 1.25 mg. Han demostrado su seguridad y eficacia en patologías como edema macular diabético (EMD)<sup>3</sup>, degeneración macular relacionada con la edad de tipo húmeda (DMREh)<sup>4,5</sup>, vasculopatía coroidea polipoidal<sup>6</sup>, edema secundario a oclusión de rama venosa<sup>7</sup>, membranas neovasculares<sup>8</sup> no asociadas con la edad y en pacientes no respondedores a otras terapias antiangiogénicas<sup>9</sup>. En la mayoría de los estudios, la dosis de 1.25 mg ha sido usada con más frecuencia debido a que se encontró una mayor tasa de toxicidad a nivel mitocondrial con ZA comparado con ranibizumab en células cultivadas de epitelio pigmentario de la retina (EPR) humano en concentraciones terapéuticas superiores, pero sin afectar la viabilidad celular, resultado similar con el bevacizumab<sup>10</sup>, fármaco que, en múltiples estudios, han probado su seguridad y eficacia.

Se han realizado pocos estudios sobre el efecto de múltiples dosis de ZA, encontrándose resultados favorables<sup>11</sup>, aunque para dosis de 2 mg aún no existe mucha información.

## Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia del uso de ZA en diferentes patologías de retina a dosis de 2 mg.

## Material y métodos

Estudio de un único grupo, abierto no cegado y prospectivo, realizado de junio a diciembre de 2017 en el Hospital Civil de Culiacán.

## Criterios de selección

Se incluyeron pacientes a los que se les inyectó ZA (2 mg/0.8 ml) en el periodo de estudio que cumplieran los siguientes criterios: edad mayor a 18 años, que no estuvieran embarazadas, sin historial clínico de accidente cerebrovascular o afección cardiológica, asistencia a revisión 24 horas y al mes después de la aplicación. Se excluyeron pacientes con historia de uveítis previa, vitrectomía. Se eliminaron los pacientes que no acudieron a las 2 revisiones posteriores a la aplicación del ZA.

## Procedimiento

Se realizó una revisión oftalmológica completa del segmento anterior y posterior, toma de presión intraocular (PIO) con tonómetro de GOLDMAN y tomografía de coherencia óptica (TCO-DE) (RTVue Modelo RT100 Software versión 6.8), previa a la aplicación del anti-VEFG, a las 24 horas y a los 30 días. El TCO-DE fue evaluado por dos expertos (AMA y ERG) sin conocer los datos del paciente; los cuales decidieron las subsecuentes aplicaciones de ZA basándose en el grosor foveal central (GFC) y las características de la retina neurosensorial, tomándose como GFC mínimo <250 micras para decidir el retratamiento.

## Intervención

Bajo anestesia tópica con tetracaína 5 mg/ml, se realizó lavado periocular con iodopovidona al 10%, aplicación de iodopovidona al 5% en el fondo de saco conjuntival, posteriormente se aplicó una dosis de 2 mg (0.08 ml) de ZA

intravítreo a 3.5 mm del limbo corneoescleral en el cuadrante superotemporal (sin uso de blefarostato).

Se consideraron como efectos adversos la elevación de la PIO >3 mmHg de la basal, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, endoftalmitis, vasculitis retiniana, necrosis retiniana, progresión de la catarata, uveítis anterior y posterior.

No se realizaron estudios de electrofisiología a ningún paciente, ya que no contamos con ellos en nuestra institución. Se utilizaron como parámetros de seguridad el GFC y la agudeza visual mejor corregida (AVMC).

### Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medias y desviación estándar para las cuantitativas, y también estadística inferencial con Chi-cuadrada para cualitativas y t de Student para medias. Se utilizó un paquete estadístico SPSS versión 24.0.

### Ética

El protocolo fue sometido al Comité de Investigación y Ética de nuestro hospital. Según la Ley General de Salud, el protocolo se considera como un estudio con riesgo mayor al mínimo, por lo que se solicitó consentimiento informado bajo información a cada paciente previo a cada inyección. El protocolo considera las primicias de investigación en seres humanos establecidas en la declaración de Helsinki.

### Resultados

Se incluyeron 91 ojos de 55 pacientes, 50% hombres, con una edad media de  $64.26 \pm 11.86$ , una media de  $1.68 \pm 0.91$  inyecciones; un GFC inicial de  $390.91 \pm 162.01$  micras comparado con un GFC final de  $319.02 \pm 104.67$  micras ( $p = 0.000$ ), y una AVMC en logMAR media inicial de  $0.86 \pm 0.49$  comparada con una final de  $0.75 \pm 0.48$  ( $p = 0.000$ ) (Tabla 1 y Fig. 1). Las patologías por las cuales se aplicó el ZA fueron EMD (70.3%), DMREh (14.2%), edema macular secundario a oclusiones venosas (9.7%) y otras patologías (retinopatía diabética proliferativa de bajo riesgo, edema macular pseudofáquico, etc) (Tabla 2). No se reportaron efectos adversos en ninguna de las 149 aplicaciones de ZA.

### Discusión

El costo de los medicamentos aprobados por la COFEPRIS: ranibizumab (Lucentis; Genentech, San

**Tabla 1.** Características generales y comparación de agudeza visual mejor corregida y grosor foveal central

Características generales		p
Pacientes	55	-
Número de ojos	91	-
Género (masculino/femenino)	45/46	-
Edad (años): media $\pm$ DE (rango)	$64.26 \pm 11.86$ (31-91)	-
Ojo derecho	45 (49.5%)	-
Ojo izquierdo	46 (50.5%)	-
Número de inyecciones: media $\pm$ DE (rango)	$1.68 \pm 0.91$ (1-4)	-
GFC inicial ( $\mu$ m): media $\pm$ DE (rango)	$390.91 \pm 162.01$ (206-946)	0.000*
GFC final ( $\mu$ m): media $\pm$ DE (rango)	$319.02 \pm 104.67$ (163-800)	
AVMC, logMAR inicial: media $\pm$ DE (rango)	$0.86 \pm 0.49$ (0-1.60)	0.000*
AVMC, logMAR final: media $\pm$ DE (rango)	$0.75 \pm 0.48$ (0.90-1.60)	

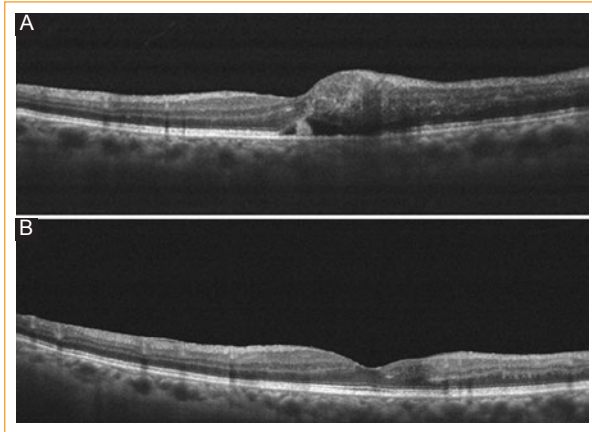
\*Significancia estadística.  
AVMC: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; GFC: grosor foveal central.

**Tabla 2.** Patologías

Patologías	(%)
Degeneración macular relacionada con la edad de tipo húmeda	13 (14.3)
Edema macular diabético	64 (70.3)
Edema macular secundario a ORV	7 (7.7)
Edema macular secundario a OVCR	2 (2.1)
Otros	5 (5.5)

ORV: oclusión de la rama venosa; OVCR: oclusión de la vena central de la retina.

Francisco, California, USA) o aflibercept (Elea; Regeneron, Tarrytown, New York, USA) es exponencialmente más alto que el ZA. Además, el poder fraccionar la presentación comercial para dosis intravítreas (en 50 dosis de 2 mg) reduce aún más el costo de la terapia. A pesar de esto, la frecuencia variada de aplicación de antiangiogénicos en nuestra institución se debe a que nuestro hospital es un centro de referencia de



**Figura 1.** Paciente n.º 2. Antes del tratamiento con ziv-aflibercept, el grosor foveal central era de 391 micras (A); después de la aplicación de ziv-aflibercept, el grosor foveal central era de 272 micras (B).

asistencia civil para personas de bajos recursos sin ningún tipo de seguridad social.

La principal controversia sobre el uso de ZA se debe a su osmolaridad, que es diferente al aflibercept, y su posible toxicidad retiniana, sugerida en un estudio de cultivo de células de EPR para la viabilidad celular en concentraciones 10 veces superiores a las terapéuticas, resultado similar en aflibercept y bevacizumab. En concentraciones terapéuticas se observó una disminución del potencial de membrana mitocondrial en ZA y bevacizumab<sup>10</sup>. Siendo este último ampliamente usado y probado su eficacia y seguridad clínica en ensayos clínicos aleatorizados<sup>11-13</sup>. Además, De Oliveira Dias, et al.<sup>13</sup> realizaron un estudio a 6 meses donde no encontraron cambios en el electroretinograma (ERG) multifocal basal comparado con los realizados a las semanas 4, 13 y 26 en pacientes con DMREh a dosis de 1.25 mg<sup>14</sup>. A su vez, Chhablani, et al.<sup>16</sup> realizaron estudios donde usaron ZA a dosis de 1.25 mg y 2 mg, donde no encontraron efectos adversos ni datos de toxicidad en el ERG a 30 días de la aplicación comparado con el ERG basal<sup>15-17</sup>. En nuestro estudio no realizamos estudios de electrofisiología, pero nos basamos en los cambios en la AVMC y el GFC, además no encontramos ningún efecto adverso en la aplicación intravítrea del ZA, lo que refuerza la idea de ser un medicamento seguro y de costo accesible para la población en general.

## Conclusiones

En nuestro estudio a corto plazo, la mayor debilidad es la falta de estudios de electrofisiología para evaluar

la posible toxicidad a corto plazo de ZA, aunque los estudios publicados no encontraron cambios en el ERG<sup>13-16</sup>. El ZA parece ser un medicamento seguro y eficiente para el manejo del edema macular, independientemente de la causa, además de su costo accesible. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar la eficacia de este medicamento comparado con los aprobados para el uso intravítreo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. De Oliveira Dias JR, Andrade GC, Novais EA, Farah ME, Rodrigues EB. Fusion proteins for treatment of retinal diseases: aflibercept, ziv-aflibercept, and conbercept. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2:3.
2. De Oliveira-Dias JR, Xavier CO, Maia A, de Moraes NS, Meyer C, Farah ME, Rodrigues EB. Intravitreal injection of ziv-aflibercept in patient with refractory age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46:91-4.
3. De Andrade GC, de Oliveira\_Dias JR, Maia A, Farah ME, Meyer CH, Rodrigues EB. Intravitreal injections of ziv-aflibercept for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*. 2016;36:1640-5.
4. HodjatJalali K, Mehravaran S, Faghihi H, Hashemi H, Kazemi P, Rastad H. Intravitreal injection of ziv-aflibercept in the treatment of choroidal and retinal vascular diseases. *J Curr Ophthalmol*. 2017;29:228-31.
5. Mansour AM, Al-Ghadban SI, Yunis MH, El-Sabban ME. Ziv-aflibercept in macular disease. *B J Ophthalmol*. 2015;99:1055-9.
6. Videkar C, Kapoor A, Chhablani J, Narayanan R. Ziv-aflibercept: a novel option for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *BMJ Case Rep*. 2015;18:2015.
7. Ozkaya A, Tulu B, Garip R. Aflibercept in macular edema secondary to retinal vein occlusion: A real life study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31:211-5.
8. Braimah IZ, Stewart M, Videkar C, Dedhia CJ, Chhablani J. Intravitreal ziv-aflibercept for the treatment of choroidal neovascularisation associated with conditions other than age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1201-5.
9. Braimah IZ, Agarwal K, Mansour A, Chhablani J. One-year outcome of intravitreal ziv-aflibercept therapy for non-responsive neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:91-6.
10. Malik D, Tarek M, del Carpio JC, Ramirez C, Boyer D, Kenney MC, Kuppermann BD. Safety profiles of anti-VEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:i11-6.

11. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 2015;372;1193-203.
12. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2016;123;1351-9.
13. De Oliveira Dias JR, de Andrade GC, Kniggenndorf VF, Novais EA, Maia A, Meyer C, et al. Clinical and electrophysiological evaluation after intravitreal ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2017; 37:1499-1507.
14. Mansour AM Ashraf M, Dedhia CJ, Charbaji A, Souka AA, Chhablani J. Long-term safety and efficacy of ziv-aflibercept in retinal diseases. *Br J Ophthalmol.* 2017;101;1374-6.
15. Kniggenndorf VF, Novais EA, Maia A, Meyer C, Watanabe SE, Farah ME, Rodrigues EB. Clinical and electrophysiological evaluation after intravitreal ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2017; 37;1499-507.
16. Chhablani J, Narayanan R, Mathai A, Yogi R, Stewart M. Short-term safety profile of intravitreal ziv-aflibercept. *Retina.* 2016;36;1126-31.
17. Chhablani J, Dedhia CJ, Peguda HK, Stewart M. Short-term safety of 2 mg intravitreal ziv-aflibercept. *Retina.* 2017;37;1859-65.