

Bevacizumab (Avastin[®]) en patología macular. Nuestra experiencia

Bevacizumab (Avastin[®]) in macular patologic. Our experience

JEREZ OLIVERA E¹, CABRERA LÓPEZ F¹, CABRERA MARRERO B¹,
CRESPO LLORDEN A¹, RODRÍGUEZ MELIÁN L¹, CARDONA GUERRA P²

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia de Bevacizumab intravítreo (Avastin[®]) en el tratamiento de la patología macular.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo en 32 ojos de 30 pacientes que fueron tratados con Bevacizumab intravítreo por diversas patologías maculares durante el período comprendido entre agosto 2006 y marzo 2007 en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. En cada visita se les realizó a los pacientes agudeza visual (AV) y estudio de fondo de ojo, así como Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) antes y al mes de la inyección para valorar los resultados anatomofuncionales y la necesidad de reinyección.

Resultados: 20 ojos (62,5%) presentaron una estabilización de la AV (pérdida <3 líneas) y 12 ojos (37,5%) una mejoría de la misma, siendo significativa (ganancia \geq 2 líneas) en 8 de ellos (25%). El espesor macular medido por OCT mejoró en 19 ojos (59,4%) con una media de 115 μ .

Conclusión: La inyección de Bevacizumab intravítreo es una arma terapéutica eficaz en el tratamiento de diversas patologías maculares.

Palabras clave: Factor de crecimiento endotelial vascular, degeneración macular asociada a la edad, membrana neovascular, edema macular, Bevacizumab.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:
Eduardo Jerez Olivera
Hospital Universitario Insular
Servicio Oftalmología
Avenida Marítima del Sur, s/n
Las Palmas de Gran Canaria

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin®) in different macular pathologies.

Material and methods: We have developed a retrospective study in 32 eyes of 30 patients who were treated with intravitreal Bevacizumab injections between August 2006 and March 2007 at the Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Patients underwent visual acuity testing and fundus examination in each visit and Optical Coherence Tomography before, and one month after the injection to assess the anatomic and functional results and the need of a new injection.

Results: 20 eyes (62.5%) presented a visual acuity stabilization (loss <3 lines) and 12 eyes (37.5%) a visual acuity improvement, being significant (≥ 2 lines) in 8 of them (25%). Macular thickness obtained through OCT improved an average of 115 μ in 19 eyes (59.4%).

Conclusion: Intravitreal Bevacizumab injection seems to be an effective treatment in different macular pathologies.

Key words: Vascular endothelial growth factor, age-related macular degeneration, neovascular membrane, macular edema, Bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha producido un importante desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en las enfermedades caracterizadas por neovascularización o exudación vascular.

La angiogénesis consiste en la formación de nuevos vasos a partir de vasos ya existentes. Este proceso depende del balance entre factores promotores e inhibidores del mismo. El factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A) ha sido implicado como el mayor estímulo angiogénico responsable de la neovascularización en la degeneración macular asociada a la edad (1), así como en la retinopatía diabética proliferativa y otras patologías retinianas vasculares. En todos estos casos se han encontrado niveles de VEGF intravítreos superiores con respecto a sujetos control (2,3).

El VEGF-A es una glucoproteína homodimérica que actúa como factor de crecimiento específico para células endoteliales. Además de su propiedad angiogénica cabría destacar también su capacidad para aumentar la permeabilidad vascular así como su efecto proinflamatorio y neuroprotector. Existen múltiples isoformas de VEGF-A: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆, siendo

VEGF₁₆₅ la más abundante (4). El VEGF y sus receptores se expresan de forma natural en el ojo sano pudiendo jugar un papel protector al mantener un adecuado flujo sanguíneo hacia el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y los fotorreceptores. Sin embargo, ante la reducción del flujo sanguíneo coriocapilar, la acumulación de subproductos del metabolismo lipídico, el estrés oxidativo o las alteraciones de la membrana de Bruch se produce una sobreexpresión de VEGF₁₆₅ que conduce a un estado patológico (5,6). Éste supone un estímulo desencadenante y de retroalimentación de la cascada de neovascularización coroidea provocando así la DMAE neovascular.

Centrándonos en la degeneración macular asociada a la edad vemos como en las últimas décadas se ha producido un avance en el manejo de la misma. No hace mucho tiempo no disponíamos de ningún arma terapéutica eficaz, lo que avocaba a los pacientes a una ceguera casi segura. Posteriormente surgió la cirugía de la misma así como su tratamiento con láser Argón, tratamientos que han sido prácticamente abandonados dada su limitada eficacia. Desde la aprobación en 1999, la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfin se convirtió en la estrategia terapéutica más importante en el tratamiento de la DMAE

neovascular. Se ha demostrado beneficiosa en muchos subtipos de neovascularización coroidea, fundamentalmente en clásicas y predominantemente clásicas presentando una menor eficacia en el resto de los subtipos. En estudios a cinco años se ha visto una estabilización de la AV y de la exudación sin necesidad de retratamiento más allá de los 18 meses. La combinación de TFD con inyecciones intravítreas de corticoides parece ser de utilidad. Estos últimos inhiben la angiogénesis, la proliferación fibrosa y la actividad inflamatoria. Se ha demostrado una mejoría en la agudeza visual, una disminución en la necesidad de retratamientos y la posibilidad de ampliar las indicaciones terapéuticas a todos los tipos y tamaños de membrana. Como contrapunto con respecto al uso de la terapia fotodinámica en monoterapia, cabría destacar los efectos secundarios adversos que se añaden por la administración de corticoides (catarata, aumento de presión intraocular) y el procedimiento de la inyección (hemorragia vítrea, desgarro retiniano, desprendimiento de retina o endoftalmítis) (7).

La primera droga anti-VEGF aceptada por la FDA en diciembre 2004 para el tratamiento de la DMAE neovascular fue el Pegaptanib sodio (Macugen®). Pegaptanib se une e inhibe de forma selectiva a la isoforma VEGF₁₆₅. Ensayos clínicos empleando inyecciones intravítreas de Pegaptanib cada 6 semanas para el tratamiento de la DMAE neovascular (Estudio VISION «VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization») han demostrado un retraso en la pérdida visual e incluso una mejoría de la AV después de dos años. Los efectos adversos observados en este estudio fueron leves, transitorios y atribuibles al procedimiento de la inyección intravítrea (4).

Ranibizumab (Lucentis®) es el fragmento Fab del anticuerpo anti VEGF-A que inhibe todas las formas biológicamente activas del VEGF. Tanto el estudio MARINA como el estudio ANCHOR han demostrado diferencias estadísticamente significativas a favor del empleo de Ranibizumab en la DMAE exudativa. El primer análisis del estudio MARINA demostró que a los doce meses, un 95% de los pacientes tratados con Ranibizumab presentaban una pérdida visual < 15

letras y que un 25% y 34% (0,3 y 0,5 mg, respectivamente) una ganancia de ≥ 15 letras. Los efectos sobre la agudeza visual se mantenían durante el segundo año del estudio. El estudio ANCHOR (Ranivizumab vs TFD con verteporfín) presentó resultados comparables con el estudio MARINA en cuanto a la eficacia y la seguridad del fármaco (8).

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal completo con dos sitios de unión para el VEGF y capaz de inhibir todas sus formas activas, al igual que el Ranibizumab. Estas dos drogas son proteínas genéticamente modificadas del mismo anticuerpo monoclonal contra VEGF. Difieren en su tamaño y afinidad por el mismo. Comparando ambas, se ha visto que la molécula de Ranibizumab, debido a su pequeño tamaño, presenta una mejor penetración retiniana. En cambio, el mayor tamaño de la molécula de Bevacizumab va unido a un aumento en su vida media intravítrea (9).

Bevacizumab estaba aprobado en un primer momento para el tratamiento intravenoso del cáncer colorrectal metastático. Cuando fue aceptado por la FDA en febrero 2004 se inició un estudio conocido como SANA study (Systemic Avastin for Neovascular DMAE Study). Intentando evitar los efectos secundarios adversos así como disminuir la dosis a emplear se probó la inyección intravítrea, presentando resultados alentadores (1). Nos encontramos, pues, ante un fármaco disponible en los hospitales, si bien es necesario solicitarlo como uso compasivo.

Diversos estudios han demostrado una disminución del espesor macular acompañado de una mejoría de AV en pacientes con DMAE neovascular (1,10,11). En un estudio retrospectivo de 266 ojos con MNV por DMAE refractarias a otros tratamientos se observó una mejoría de AV en un 30-40% desde el primer mes con disminución del grosor macular medido en OCT. Otro estudio en 53 ojos objetivó una mejoría visual en 59% de los casos a los 3 meses con estabilización de la visión en el 26%. Yamamoto et al intentando tratar MNV subfoveales clásicas miópicas en 11 pacientes obtuvo un aumento de AV en 10 de ellos, resultados similares a los obtenidos por Sakaguchi et al (4). El mayor

ensayo clínico sobre la seguridad del fármaco fue llevado a cabo por Fung et al donde concluye que no existen evidencias de que aumente el riesgo de eventos adversos oculares o sistémicos tras su administración, tratándose por tanto de un fármaco seguro. Nos encontramos, pues, ante un fármaco disponible en los hospitales, si bien es necesario solicitarlo como uso compasivo.

Se ha visto también la utilidad que pueden tener los tres fármacos en otras patologías retinianas acompañadas de neovascularización, como puede ser la retinopatía diabética proliferativa entre otras. Estudios en primates han demostrado la resolución de rubeosis inducida experimentalmente tras la administración de anticuerpos contra el VEGF (9). Avastin induce la regresión de EMQ crónico refractario con mejoría de la AV, pudiendo ser un excelente tratamiento para pacientes con EMQ que no responde a medicación tópica o corticoidea (12). Igualmente la combinación de TFD y Bevacizumab tiene un efecto sinérgico beneficioso. La inhibición directa del VEGF no solo reduce la cascada inflamatoria de la neovascularización sino que limita el edema citoquindependiente tras el láser, permitiendo así el cierre de los neovasos coroideos. Por su parte la TFD erradica las células de soporte accesorias contra las que no es efectiva la inhibición VEGF (13). La tendencia actual es el empleo de Bevacizumab en monoterapia ya que no se ha demostrado beneficio de la terapia combinada. De hecho, parece ser que el propio efecto de la TFD sobre las estructuras retinianas puede ser un desencadenante de la cascada de neovascularización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en un total de 32 ojos de 30 pacientes tratados con inyecciones intravítreas de Bevacizumab por diversas patologías maculares durante el período comprendido entre agosto 2006 y marzo 2007.

En nuestra serie los diagnósticos fueron 23 membranas neovasculares (71,9%), 3 edemas maculares quísticos (9,4%), 3 retinopatías

diabéticas proliferativas (9,4%), 2 edemas maculares difusos (6,2%) y 1 desprendimiento de epitelio pigmentario (3,1%).

El rango de edad de los pacientes fue 27-89 años con una media de 63,4 años. En cuanto a la distribución por sexo nos encontramos con 23 hombres (76,7%) y 7 mujeres (23,3%).

22 ojos habían recibido tratamientos previos. En el caso de las MNV 11 ojos habían recibido terapia combinada (TFD + Trigón) (47,8%), 3 ojos TFD (13,0%), 2 ojos Macugén (8,7%) y 1 ojo Vitrectomía (4,3%). Los tres ojos diagnosticados de EMQ habían sido tratados con Trigón intravítreo (100%) y de los ojos con EM difuso 1 había sido intervenido de VPP 25G + Trigón (50%) y el otro había sido tratado previamente con Trigón (50%).

En la visita previa se les tomó la AV a todos los pacientes así como la presión intraocular. Se realizó igualmente exploración de fondo de ojo con biomicroscopía y OCT para determinar el grado de exudación y poder evaluar la respuesta al tratamiento. En muchos casos se añadía también una angiografía fluoresceínica. Todos los pacientes fueron informados de las ventajas y posibles efectos secundarios y firmaron el consentimiento informado. Al tratarse de un fármaco de uso compasivo era necesario mandar un informe clínico al Servicio de Farmacia para que fuera aceptado por ellos así como por el Ministerio de Sanidad. En un plazo medio de 1-2 semanas nos llegaba la conformidad para poder proceder a su administración.

Al igual que el resto de las inyecciones intravítreas, éstas fueron puestas en quirófano para asegurar una mayor condición de asepsia. Previamente se procedía a la dilatación de la pupila con Tropicamida y Fenilefrina, a la instilación de antibiótico tópico (quinolona) y a la aplicación del balón de Honan. Tras la monitorización de los pacientes se aplicaba anestésico tópico (lidocaína 5%) y se realizaba lavado ocular y fondos de saco con povidona yodada al 5%. La inyección intravítrea era realizada en el cuadrante temporal inferior a 3,5-4 mm del limbo según se tratara de pseudofáquicos o fáquicos, res-

pectivamente. Finalmente se aplicaba nuevamente povidona yodada y quinolona. Esta última tenía que seguir siendo empleada por los pacientes durante diez días (1 gota/3 horas). Las revisiones posteriores, con toma de agudeza, presión intraocular y exploración del fondo de ojo, se realizaron al día siguiente, a la semana y a las tres semanas. En esta última se practicó también una OCT de control para la valoración del espesor macular y plantear así la posibilidad de una reinyección.

RESULTADOS

Los resultados de nuestro estudio vienen determinados por los cambios funcionales medidos en términos de variación de la AV y los cambios anatómicos expresados en disminución del espesor macular por Tomografía de Coherencia Óptica.

La media de inyecciones de Bevacizumab fue de 1,8 con un máximo de 4. Hasta el momento 21 ojos (65,6%) han requerido una reinyección del fármaco. En 18 ojos (56,2%) han sido necesarias 2 inyecciones, mientras que 3 ojos (9,4%) se han inyectado en 4 ocasiones.

La media de seguimiento de los pacientes fue de 1,8 meses con un mínimo de 1 mes y un máximo de 6 meses.

De forma global nos encontramos con que 20 ojos (62,5%) presentaron una estabilización de la AV (pérdida <3 líneas) y 12 ojos (37,5%) una mejoría de la misma (ganancia ≥ 1 líneas). De estos últimos presentaron una mejoría de 2 líneas un total de 4 (12,5%) y ≥ 3 líneas un total de 4 (12,5%). No encontramos ningún caso de pérdida de AV >3 líneas. En cuanto a los resultados anatómicos se objetivó una mejoría del espesor macular medido por OCT en 19 ojos (59,4%) con una media de 115 μ . 3 ojos (2 MNV; 1 EMQ) presentaron un empeoramiento del engrosamiento retiniano con una media de 42 μ .

Si desglosamos los resultados (tabla I), nos encontramos que de los ojos diagnosticados de MNV: 16 (69,6%) presentaron una estabilización de la AV mientras que en 7 ojos (30,4%) mejoró la visión. La media de disminución del espesor macular en este caso fue de 106 μ (figs. 1-3). De los 3 ojos con EMQ: 2 (66,7%) desarrollaron una mejoría visual y 1 (33,3%) una estabilización. Los 2 ojos con EM difuso (100%) presentaron un aumento de la visión (fig. 4) así como el ojo con DEP (100%). De los ojos con RDP, en dos casos la inyección fue previa a una vitrectomía consiguiendo en ambos buenos resultados postquirúrgicos con estabilización de la AV. El tercero presentaba una importante proliferación fibrovascular asociada a desprendimiento de retina traccional donde logramos exclusivamente una regresión parcial del penacho fibrovascular.

Fig. 1a:
Presencia quistes intrarretinianos.
AV: cd; OCT:
246 μ .

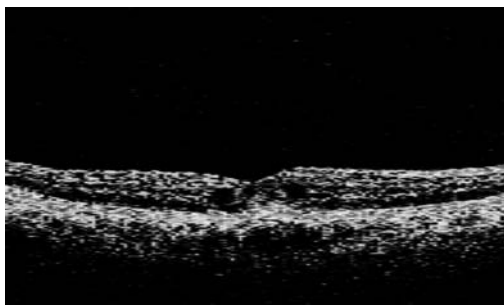


Fig. 1b:
Resolución de los mismos con depresión foveal normal. AV: 1/8; OCT: 172 μ .

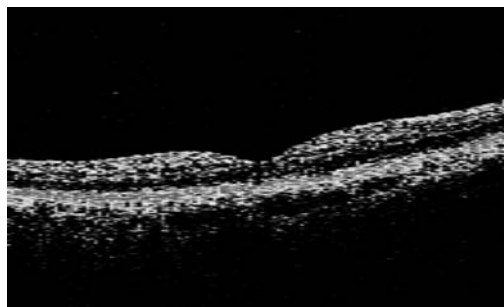


Tabla I. Tabla resumen por diagnósticos

Diagnóstico	N	Tratamientos previos	N.º inyecciones	Estabilización AV	Mejoría AV
Membrana neovascular	23	17 (73,9%)	1,9	16 (69,6%)	7 (30,4%)
Edema macular quístico	3	3 (100%)	1,3	1 (33,3%)	2 (67,7%)
Reinopatía diabética proliferativa	3	3 (100%)	2	3 (100%)	0
Edema macular difuso	2	2 (100%)	2	0	2 (100%)
DEP	1	1 (100%)	1	0	1 (100%)

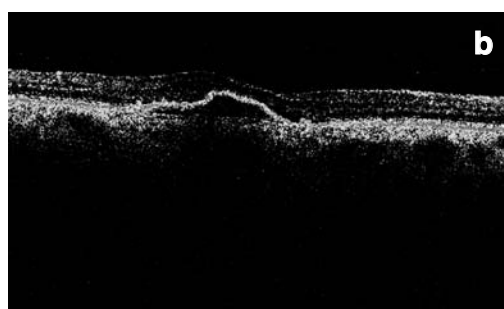
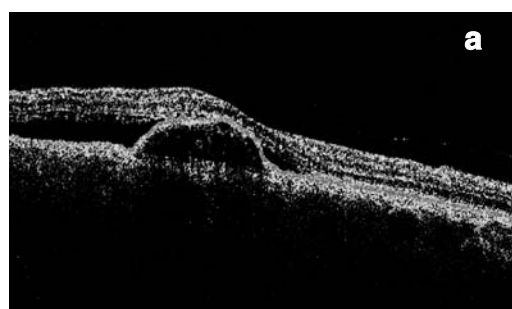


Fig. 2: a) Exudación intrarretiniana + DEP. AV: cd; OCT: 290 μ .
b) Disminución exudación y DEP. AV: cd; OCT: 152 μ .

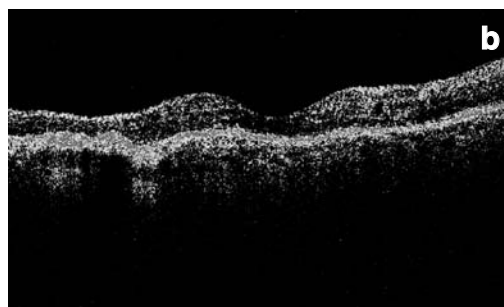
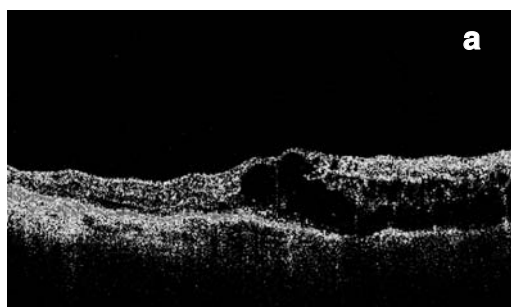


Fig. 3: a) Importante exudación secundaria a MNV. AV: 1/3; OCT: 390 μ .
b) Práctica resolución de la exudación. AV: 1/3; OCT: 175 μ .

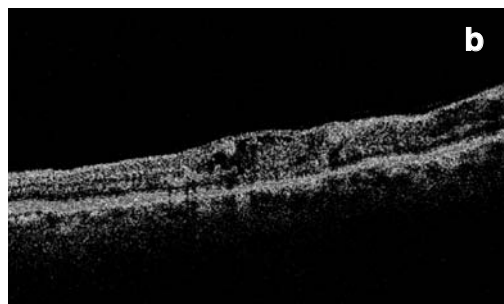
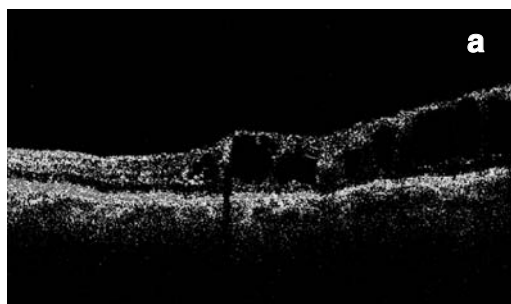


Fig. 4: a) EMQ secundario a trombosis venosa. AV: cd; OCT: 392 μ .
b) Disminución de los quistes intrarretinianos. AV: cd; OCT: 257 μ .

Por el momento no se ha presentado ninguna complicación destacable.

CONCLUSIÓN

El empleo de Bevacizumab intravítreo parece un arma terapéutica eficaz en el tratamiento de diversas patologías maculares. En nuestra serie destacan fundamentalmente los pacientes diagnosticados de MNV que no habían respondido previamente a otras terapias. Conseguimos resultados positivos en un 87,5% de los casos con estabilización/mejoría de la AV y disminución del espesor macular. En lo que refiere a los edemas maculares, bien sean difusos o quísticos, destacan igualmente buenos

resultados anatomofuncionales si bien nuestra experiencia es más corta. Su efecto antiangiogénico puede tener beneficio como tratamiento prequirúrgico reduciendo así el sangrado intraoperatorio o como preparación ante trabeculectomías en glaucomas neovasculares.

Destacar también su efecto precoz y los pocos efectos secundarios que se han descrito. Según la bibliografía no se han observado en estudios clínicos y experimentales efectos tóxicos de Bevacizumab contra ningún componente retiniano (14).

En definitiva, un tratamiento con gran futuro en enfermedades en cuya patogénesis intervienen la angiogénesis y el incremento de la permeabilidad vascular mediados por VEGF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich R, Rosenfeld P, Puliafito C et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
2. Iturralde D, Spaide R, Meyerle C et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Retina* 2006; 26: 279-284.
3. Davidorf F, Mouser J, Derick R. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single Bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26: 354-356.
4. S. Figueroa M, Noval S, Contreras I. Revisión actualizada de las terapias antiangiogénicas. *Studium Ophthalmologicum* 2006; Vol. XXIV N°3; 185-199.
5. Witmer An et al. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(1): 1-29.
6. Ferrara N et al. *Nat Med.* 2003; 9(6): 669-76
7. Schmidt-Erfuhr U, Michels S, Augustin A. Perspectives on verteporfin therapy combined with intravitreal corticosteroids. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 561-62.
8. Boyer D, Antoszyk A, Awh C et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 246-252.
9. Avery R. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 352-354
10. Yoganathan P, Deramo V, Lai J et al. Visual improvement following intravitreal Bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 994-998.
11. Spaide R, Laud K, Fine H et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
12. Mason J, Albert M, Vail R. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006; 26: 356-357
13. Dhalia M, Shah G, Blinder K et al. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993.
14. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) therapy in persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999-1005.