

Bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la neovascularización coroidea miópica

B. Delás
P. Sauvageot
S. Abengochea

Centro de Oftalmología
Barraquer

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y la seguridad de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de las membranas neovasculares (MNV) secundarias a miopía patológica (MP).

Material y métodos: Estudio prospectivo, consecutivo, no randomizado e intervencionista de una serie de pacientes con MNV secundaria a MP tratados mediante inyección intravítrea de bevacizumab (1.25 mg / 0.05 ml). Todos ellos eran controlados cada 6 semanas, determinando la mejor agudeza visual corregida, examen biomicroscópico y medida del espesor foveal mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Se establecieron como criterios de retratamiento la presencia de edema macular o fluido subretiniano en la OCT, así como hemorragias o MNV de nueva aparición.

Resultados: Se trataron 24 ojos de 23 pacientes (7 varones y 16 mujeres). La edad media de presentación fue de 55'88 años +/- 2'62. Todas las membranas eran de localización subfoveal. El tiempo de seguimiento fue de 6 meses. Once (45'8%) pacientes presentaron afectación del ojo derecho y 13 (54'2%) del ojo izquierdo. En 1 paciente la afectación fue bilateral. El EE medio fue de -10'88D +/- 1'03. En cuanto a la agudeza visual (AV), obtuvimos una AV en letras inicial media de 23'48 +/- 2'8, y final de 42'57 +/- 3'66. El espesor foveal medio inicial fue de 222'48μ +/- 12'3, y final de 204'43μ +/- 11'51. En cuanto al número de inyecciones, se pincharon una media de 1'57 +/- 0'19. Para el análisis estadístico de los resultados hemos aplicado el test de T de Student para muestras apareadas, obteniendo significación estadística en la mejoría de la agudeza visual, así como en el espesor foveal a los 6 meses. Ningún paciente presentó complicaciones derivadas del procedimiento.

Conclusiones: Los resultados preliminares de este estudio prospectivo a los 6 meses de evolución orientan hacia la eficacia y seguridad del tratamiento con bevacizumab intravítreo de las membranas neovasculares miópicas, aunque son necesarias series más largas y mayor tiempo de evolución para confirmar estos datos.

Resum

Objectiu: Analitzar l'eficàcia i la seguretat de bevacizumab intravítreo en el tractament de les membranes neovasculares (MNV) secundàries a miopia patològica (MP).

Material i mètodes: Estudi prospectiu, consecutiu, no randomitzat i intervencionista d'una sèrie de pacients amb MNV secundària a MP tractats mitjançant injecció intravítrea de bevacizumab (1.25 mg / 0.05 ml). Tots ells eren controlats cada 6 setmanes, determinant la millor agudeza visual corregida, examen biomicroscòpic i mesura del gruix foveal mitjançant Tomografia de Coherència Òptica (OCT). Es van establir com a criteris de retractament la presència d'edema macular o fluid subretinià en l'OCT, així com hemorràgies o MNV de nova aparició.

Resultats: Es van tractar 24 ulls de 23 pacients (7 homes i 16 dones). L'edat mitja de presentació va ser de 55'88 anys +/- 2'62. Totes les membranes eren de localització subfoveal. El temps de seguiment va ser de 6 mesos. Onze (45'8%) pacients van presentar afectació de l'ull dret i 13 (54'2%) de l'ull esquerre. En 1 pacient l'afectació va ser bilateral. L'equivalent esfèric (EE) mitjà va ser de -10'88D +/- 1'03. En quant a l'agudeza visual (AV), vam obtenir una AV en lletres inicial mitja de 23'48 +/- 2'8, i final de 42'57 +/- 3'66. El gruix foveal mig inicial va ser de 222'48μ +/- 12'3, i final de 204'43μ +/- 11'51. En quant al número d'injeccions, es van punxar una mitja de 1'57 +/- 0'19. Per a l'anàlisi estadístic dels resultats hem aplicat el test de T de Student per mostres aparellades, obtenint significació estadística en la milloria de l'AV, així com en el gruix foveal als 6 mesos. Cap pacient no va presentar complicacions derivades del procediment.

Conclusions: Els resultats preliminars d'aquest estudi prospectiu als 6 mesos d'evolució orienten cap a l'eficàcia i seguretat del tractament amb bevacizumab intravítreo de les membranes neovasculares miòpiques, però són necessàries sèries més llargues i major temps d'evolució per a confirmar aquestes dades.

Correspondencia:
Bàrbara Delas Alós
Centro de Oftalmología
Barraquer
Laforja 88
08021 Barcelona

Summary

Purpose: To analyze the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab as treatment for neovascular membranes (MNV) secondary to pathologic myopia.

Methods: Prospective, consecutive, non randomised interventional case series of myopic MNV treated with intravitreal bevacizumab injection (1.25 mg / 0.05 ml). All cases were followed-up every 6 weeks. The main outcome measures were the best corrected visual acuity (VA), biomicroscopic exam and foveal thickness measured by Optic Coherence Tomography (OCT). Macular edema, subretinal fluid by OCT, haemorrhage and new MNV were considered as retreatment criteria.

Results: 24 eyes of 23 patients (7 male and 16 female) were treated. The mean patient age was 55.88 years +/- 2.62. All membranes were subfoveal. The mean follow-up period was 6 months. Eleven (45.8%) cases involved the right eye and 13 (54.2%) cases involved the left eye. 1 case was bilateral. The mean spherical equivalent (SE) was -10.88D +/- 1.03.

Mean initial VA measured by letters (ETDRS) was 23.48 +/- 2.8, and final 42.57 +/- 3.66. Mean initial foveal thickness was 222.48µ +/- 12.3, and final foveal thickness was 204.43µ +/- 11.51. The mean number of intravitreal injections was 1.57 +/- 0.19. We used the Student T-test for the statistic analysis of the results, showing a statistically significant improvement on the VA and on the foveal thickness after 6 months. We found no complications secondary to the procedure.

Conclusions: Preliminary results of this prospective study after 6 months evolution indicate the safety and efficacy of intravitreal bevacizumab as a treatment for myopic MNV. We need a larger series of cases and longer follow-up to evaluate its long term results.

Introducción

La miopía es aquel defecto de refracción por el que los rayos que inciden en el ojo de forma paralela se enfocan por delante de la retina. Podemos distinguir entre miopía simple, en la que el defecto no supera las 6 dioptrías de esfera y no suele asociar lesiones degenerativas, y la miopía magna, patológica o degenerativa en la que existe una longitud axial mayor de 26 mm o más de 6 dioptrías y altamente asociada a lesiones degenerativas¹.

La miopía magna (MM) afecta al 2% de la población general y representa el 2% de todos los tipos de miopía, llevando hasta en un 5-10% de los casos a la formación de membranas neovasculares (MNV) coroideas². Éstas tienden a ser menores de 1 diámetro papilar, planas, grisáceas y predominantemente de localización yuxta o subfoveal³. En más del 30% de pacientes miopes con MNV, la enfermedad será bilateral aunque, generalmente, asimétrica⁴.

El objetivo de este estudio es el de analizar la eficacia y la seguridad de Bevacizumab intravítreo en el tratamiento de las MNV secundarias a MM. Presentamos un estudio prospectivo de 24 ojos de 23 pacientes tratados mediante la inyección intravítrea de Bevacizumab (Avastin®) (Figura 1), con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Material y métodos

Estudio prospectivo, consecutivo, no randomizado e intervencionista de una serie de pacientes con NVC secundaria a miopía patológica visitados en el Centro de Oftalmología Barraquer entre diciembre de 2006 y enero de 2008.

Se incluyeron aquellos pacientes que presentaban NVC subfoveal con un equivalente esférico de -6D



Figura 1.
Envase de presentación comercial de bevacizumab (Avastin)

o superior. En la visita inicial y cada 6 semanas se obtiene la agudeza visual mejor corregida utilizando la escala del Early Treatment Retinopathy Study (ETDRS) a 2 metros y expresada en la mayor cantidad de letras que el paciente es capaz de leer. Asimismo se estudian las características tomográficas mediante la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT en siglas anglosajonas) realizada mediante Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec. El protocolo de obtención de imágenes fue el Radial Lines consistente en la realización de 6 cortes de 6 milímetros de longitud centrados en la fóvea. El grosor foveal se obtuvo examinando el subcampo central de 1000 micras de diámetro del protocolo de obtención del grosor retiniano del OCT. También en cada visita de control se realiza un examen biomicroscópico. En la visita inicial se realiza una angiografía fluoresceínica ya que sigue siendo la prueba prueba diagnóstica de referencia en el diagnóstico de las MNVs.

En el protocolo de inyección intravítrea la piel periocular era desinfectada con povidona yodada al 10%. Se instilaba una solución de povidona yodada al 5 % en la conjuntiva bulbar mientras se realizaba la anestesia tópica con lidocaína al 5%. La inyección intravítrea de Bevacizumab tiene lugar mediante una jeringuilla de insulina con aguja de 30 gauges. En los 5 días siguientes a la inyección el paciente se instilaba gotas de ofloxacino cada 6 horas.

Se establecieron como criterios de retratamiento la presencia de edema macular o fluido subretiniano en la OCT, así como hemorragias o MNV de nueva aparición.

El objetivo primario de este estudio es el conocer la proporción de pacientes que pierden menos de 15 letras a los 12 meses comparándolos con su estado basal. Como objetivos secundarios de la función visual medimos aquéllos que están entre 0 y ganancia de 15 letras y aquéllos que ganan más de 15 letras. Otro objetivo secundario del estudio es el objetivar la variación del grosor medio macular respecto a su situación basal.

Resultados

Fueron tratados un total de 24 ojos de 23 pacientes, 7 varones y 16 mujeres. La edad media de presentación fue de 55'88 años +/- 2'62 (con un rango entre 33 y 73 años). Todas las MNV de localización subfoveal. El tiempo de seguimiento mínimo fue de 6 meses. 11 (45'8%) pacientes presentaron afectación del ojo derecho y 13 (54'2%) del ojo izquierdo. Únicamente 1 caso había recibido tratamiento previo con Terapia Fotodinámica con Verteporfin . El EE medio fue de -10'88D +/- 1'03 (rango entre -19 y -6). En cuanto a la AV basal media fue de 23'48 letras (17'63-29'32), y final de 42'57 +/- 3'66 letras (34'93-50'22) ($p < 0,00001$) (Figura 2).

Si lo dividimos en 3 grupos según la pérdida o ganancia de letras, los 24 casos (100%) perdieron menos de 15 letras, 8 (33'3%) mejoraron menos de 15 letras, y 14 pacientes (66'6%) mejoraron más de 15 letras de la escala del ETDRS a 2 metros.

El espesor foveal medio inicial medido mediante la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) fue de $222'48\mu$ +/- 12'3 (196'78-248'17), y final de $204'43\mu$ +/- 11'51 (180'40-228'45) ($p < 0,02$) (Figura 3).

Figura 2.
Diagramas de cajas de la agudeza visual (en letras) pre-tratamiento y a los 6 meses de la inyección intravítrea de Bevacizumab ($P < 0,001$)

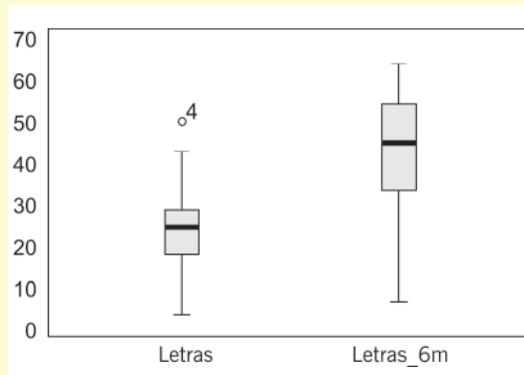
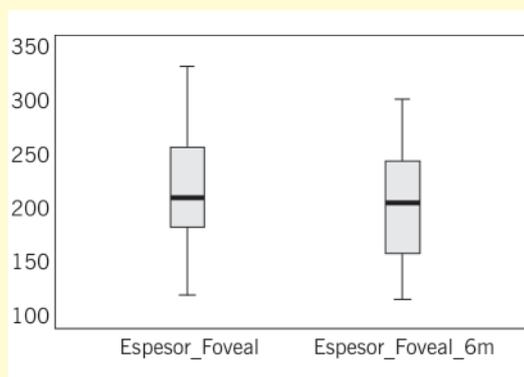


Figura 3.
Diagramas de cajas del espesor foveal (en micras) pre-tratamiento y a los 6 meses de la inyección intravítrea de Bevacizumab. ($p < 0,02$)



Se realizaron una media de 1'57 +/- 0'19 inyecciones. Ningún paciente presentó complicaciones derivadas del procedimiento.

Para el análisis estadístico de los resultados hemos aplicado el test de T de Student para muestras apareadas, obteniendo significación estadística en la mejoría de la agudeza visual, así como en el espesor foveal a los 6 meses.

Test T de Student

Nuestra muestra consta de 24 pacientes. Para comprobar el supuesto de normalidad, realizamos un contraste de hipótesis de "bondad de ajuste" que formulamos de la siguiente manera:

- H0: los datos de la muestra provienen de una población donde los datos siguen una distribución normal.
- H1: los datos de la muestra provienen de una población donde los datos NO siguen una distribución normal.

Aplicamos la prueba estadística de Shapiro-Wilk, test no paramétrico muy robusto cuando la muestra es pequeña y cuya aplicación se aconseja en N < 50 como es nuestro caso.

Pruebas de normalidad (Tabla 1)

Aplicando un nivel de significación del 1%, las 4 variables presentaron resultados estadísticamente no significativos por lo que concluimos que la muestra seguía una distribución normal y aplicamos el test de la T de Student para muestras apareadas.

Discusión

La neovascularización coroidea subfoveal suele conllevar una pérdida severa y persistente de la

visión central, provocando un marcado deterioro de la calidad de vida del paciente⁵. Este hecho cobra especial relevancia cuando las membranas son secundarias a miopía patológica, ya que afectan preferentemente a población joven en edad laboral provocando graves consecuencias socioeconómicas⁶.

Hasta la fecha se han propuesto diversos tratamientos para esta entidad. La fotocoagulación con láser argón en las de localización yuxta o extrafoveal, la terapia fotodinámica con verteporfín en las de predominio subfoveal (con o sin corticoterapia intravítrea adyuvante) y el tratamiento quirúrgico mediante cirugía submacular (extracción simple) o la translocación macular⁷. Actualmente, estas terapias se han visto desplazadas por el uso de los agentes antiangiogénicos que inhiben la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF en siglas anglosajonas), y que tras haberse demostrado su eficacia en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad^{8,9}, parecen serlo también en el tratamiento de las MNV miópicas^{10,11}.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF-A que se desarrolló para el tratamiento del cáncer de colon metastático¹². Se ha utilizado bevacizumab sistémico para tratar MNV secundarias a degeneración macular asociada a la edad y MM, observando una mejoría de la AV con regresión de las MNV^{13,14}. Sin embargo, esta vía de administración aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos, por lo que se pasó a su administración por vía intravítrea¹⁴.

Se han publicado múltiples trabajos que han demostrado una mejoría de la AV en pacientes con MNV secundaria a DMAE tratados con bevacizumab, así como en la reducción del grosor retiniano central medido mediante OCT^{15,16}. Nuestros datos de mejora de AV deben ser leídos con precaución ya que los pacientes eran posicionados a 2 metros para la lectura del ETDRS mientras la mayoría de estudios están colocados a 4 metros. En cuanto a la seguridad de la administración intravítrea del

	Kolmogorov-Smirnov(**)			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Letras	0,186	7	0,200(*)	0,911	7	0,403
Espesorfoveal	0,192	7	0,200(*)	0,952	7	0,749
Letras_6m	0,204	7	0,200(*)	0,873	7	0,199
Espesor_FOV_6m	0,268	7	0,138	0,905	7	0,360

*Éste es un límite inferior de la significación verdadera. **Corrección de la significación de Lilliefors

Tabla 1. Pruebas de normalidad

Figura 4.
Hemorragia subretiniana
bordeando la MNV
miópica subfoveal



Figura 5.
AGF donde se aprecia
la MNV subfoveal



Figura 6.
OCT con edema macular y
fluido subfoveal asociado.

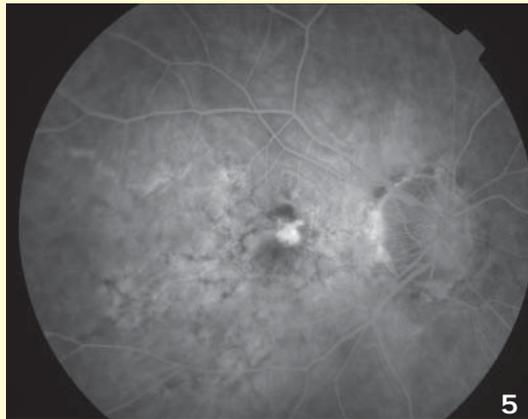


Figura 7.
MNV sin signos
de actividad neovascular

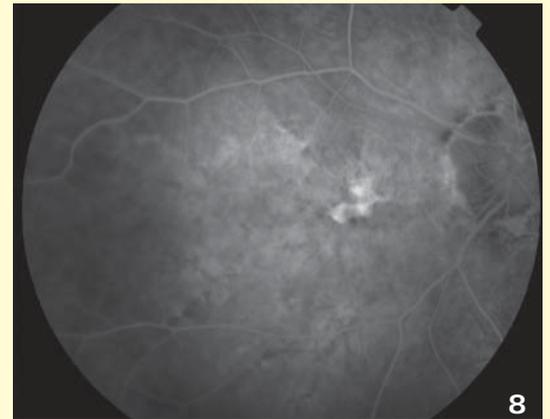
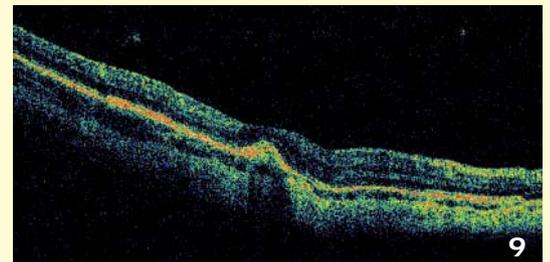
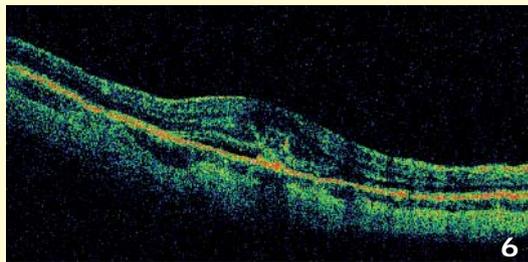


Figura 8.
AGF donde se evidencia
una tinción de la MNV

Figura 9.
OCT con ausencia
de edema macular y fluido
subfoveal



fármaco, parece ser favorable: en un estudio de más de 7000 pacientes a los que se les inyectó bevacizumab por esta vía de administración, no pareció

aumentar el índice de efectos adversos potenciales relacionados con el fármaco a nivel intraocular o sistémico a corto plazo¹⁷.

El uso de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de MNV secundarias a MM se ha reportado en diversas publicaciones^{10,11,18,19}, presentando todas ellas mejores resultados en la evolución de la AV que aquellas MNV miópicas tratadas mediante terapia fotodinámica con verteporfin.

Caso clínico

Varón de 38 años de edad con clínica de metamorfopsia y disminución de su AV de 10 días de evolución. Biomicroscópicamente presentaba una hemorragia subretiniana en el área macular (Figura 4). Mediante la angiografía fluoresceínica se llegó al diagnóstico de MNV miópica subfoveal (Figura 5). La OCT presentaba edema macular y fluido subretiniano (Figura 6). Su AV basal era de 28 letras. Tras haberle realizado 1 inyección de bevacizumab intravítreo y con un seguimiento de 8 meses presenta una MNV inactiva sin presencia de hemorragias, fuga angiográfica ni signos tomográficos de actividad neovascular (Figuras 7-9). Su AV es de 48 letras.

Conclusiones

Los resultados obtenidos con un seguimiento de 6 meses de pacientes con MNV miópicas tratados con bevacizumab intravítreo parecen ofrecer mejorías visuales y anatómicas significativas. Asimismo, parece ser un fármaco seguro para esta indicación.

A pesar de ser un estudio prospectivo, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. El principal representa el limitado número de pacientes, así como el hecho de no tener un grupo control. Asimismo, pese a que las MNV miópicas tienen una menor tendencia a reactivarse una vez han sido cerradas el seguimiento de 6 meses no deja de ser escaso. Estudios posteriores con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento mayor nos ayudarán a determinar con más potencia la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo.

Bibliografía

- Gómez-Ulla F, Grallón R, Corcóstegui B. Miopía degenerativa. In: Gómez-Ulla F, Corcóstegui B. *Angiografía fluoresceínica y Láser*. Madrid: Servicio de publicaciones e intercambio científico 1988;213-8.
- Hotchkiss ML, Fine SL. Pathologic myopia and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1981;91:177-83.
- Hampton GR, Kohen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology* 1993; 90:923-6.
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2003; 87:570-3.
- Avila MP, Welter JJ, Jalkh AE, et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology* 1984;91:1573-81.
- Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ohtake Y, et al. Long-term visual prognosis of choroidal neovascularization in high myopia. *Ophthalmology* 2002;109:712-9.
- Chan WM, Ohji M, Lai TYY, et al. Choroidal neovascularisation in pathological myopia: an update in management. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1522-8.
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:157-60.
- Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularisation associated with pathological myopia. *Br J Ophthalmol* 2007;91:161-5.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:47-34.
- Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, et al. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia (letter). *Br J Ophthalmol* 2005;89:1368-70.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration. Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.

16. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, *et al.* Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
17. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
18. Chan WC, Lai T, Liu D, Lam D. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2007;114:2190-6.
19. Arias L, Planas N, Prades S, Caminal JM, Rubio M, Pujol O, Roca G. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 6-month results.