

Experiencia con Bevacizumab (Avastin) como adyuvante previo a cirugía de vitrectomía en retinopatía diabética proliferativa avanzada

Dr. Sergio E. Hernández Da Mota*

RESUMEN

Propósito: Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento adyuvante con bevacizumab intravítreo previo a cirugía de vitrectomía en retinopatía diabética proliferativa avanzada.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio ensayo clínico controlado. Se incluyeron 40 ojos de 40 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: retinopatía diabética proliferativa avanzada con presencia de desprendimiento de retina traccional, Hb1aC <7. Se aleatorizaron los pacientes en dos grupos: en el grupo A se realizó vitrectomía pars plana convencional, mientras que en el grupo B se aplicó dosis de bevacizumab intravítreo 48 horas antes de la vitrectomía. A todos los pacientes se les realizó toma de agudeza visual y presión intraocular a la semana, 1 mes, 3 y seis meses postoperatorios.

Resultados: Se apreciaron diferencias en cuanto a la capacidad visual a los 3 y 6 meses entre los dos grupos ($p=0.002$ y $p=0.001$) respectivamente, siendo el promedio de visión de -0.82 logMAR para el grupo A y -2.01 logMAR para el grupo B a los 6 meses de seguimiento. Se apreció también menor tiempo efectivo de vitrectomía en el grupo A (8.05 minutos) versus grupo B (16.8 minutos).

Conclusiones: El tratamiento adyuvante de bevacizumab intravítreo facilita la cirugía de vitrectomía en retinopatía diabética proliferativa avanzada.

Palabras clave: Retinopatía diabética proliferativa, desprendimiento de retina traccional, bevacizumab, vitrectomía.

SUMMARY

Purpose: To evaluate de safety and efficacy of intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy surgery in advanced proliferative diabetic retinopathy.

Patients and methods: A randomized clinical study was performed which included 40 eyes of 40 patients. Inclusion criteria were: advanced proliferative diabetic retinopathy with tractional retinal detachment, Hb1aC<7. Patients were randomized in two groups: in group A conventional pars plana vitrectomy (PPV) was performed and in group B PPV plus a 1.25 mg of bevacizumab intravitreal injection was 48 hours prior to surgery was performed. Basal best corrected visual acuity, intraocular pressure, clinical pictures were taken at 1 week, 1, 3 and six months postoperatively. Effective vitrectomy time was 8.05 minutes in group A versus 16.8 minutes in group B.

Results: Statistical significant differences were observed in visual capacity at 3 and 6 months follow-up between the two groups ($p=0.002$ and $p=0.001$ respectively). Mean visual acuity in group A was -0.82 logMAR and -2.01 logMAR in group B.

Conclusions: Adjuvant intravitreal injection of bevacizumab prior to vitrectomy surgery in diabetic retinopathy with tractional retinal detachment significantly eases the procedure thus diminishing intra and postoperative complications.

Key words: Proliferative diabetic retinopathy, tractional retinal detachment, bevacizumab, vitrectomy.

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de la terapia antiangiogénica con anticuerpos monoclonales-aptámeros, creados a partir de técnicas de biología molecular, ha revolucionado en gran medida el tratamiento de múltiples patologías y ha impactado a diferentes áreas de la medicina favorablemente, cambiando radicalmente el pronóstico de muchas enfermedades (1).

* Servicio de Oftalmología, Hospital General Dr. Miguel Silva y Departamento de Retina, Clínica David-Unidad Oftalmológica, Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Sergio Eustolio Hernández Da Mota. Clínica David Unidad Oftalmologica. Servicio de Retina. Blvd. García de León 598, Colonia Nueva Chapultepec, CP 58280. Morelia, Michoacán, México. Teléfono-fax: 01(443) 3144362, e-mail: tolodamota@yahoo.com.mx

En la oftalmología inicialmente se diseñaron estos fármacos para el tratamiento de la neovascularización presente en la degeneración macular relacionada con la edad con resultados óptimos en cuanto a preservación e incluso mejoría de agudeza visual en el corto y largo plazo (2, 3).

Un fármaco relacionado con los anteriores, el bevacizumab (Avastin), en países como México ha substituido en gran medida al pegaptanib y rhanibizumab, primordialmente por cuestiones de costo (4-6).

Al compartir en gran medida el mismo sustrato etiopatogénico la neovascularización coroidea con el resto de las retinopatías isquémicas incluyendo la diabética, el uso del avastin se ha hecho extensivo a éstas.

Por otro lado, el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa avanzada, sobre todo con presencia de desprendimiento de retina traccional con cirugía de vitrectomía conlleva un pronóstico reservado en cuanto a mantenimiento y recuperación de la función visual, tomando en cuenta la tasa relativamente elevada de complicaciones intra y postoperatorias que precluyen un resultado anatómico y funcional favorables.

Dentro de éstas podemos señalar como principales, las hemorragias intraoperatorias de difícil control que impiden muchas veces la remoción adecuada y completa de las membranas epirretinianas, formación de retinotomías yatrógenas, así como una endofotocoagulación adecuada. También está el desarrollo de rubeosis iridis y el glaucoma neovascular, consecuencias muchas veces directas de las complicaciones intraoperatorias (7).

El bevacizumab inyectado en forma preoperatoria permitiría, en teoría, producir una regresión del componente vascular de las proliferaciones retinianas disminuyendo así el sangrado transoperatorio. Lo anterior permitiría una mejor visualización de las membranas, reduciría el tiempo de vitrectomía invertido muchas veces en el control del sangrado, la formación de retinotomías y por ende la necesidad de taponamientos que requieren su remoción en una segunda intervención (aceite de silicona) (8-10). Nuestro estudio está encaminado a tratar de dilucidar la presencia de ventajas reales en cuanto a éxito anatómico y funcional con el uso de inyección de bevacizumab preoperatoriamente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los criterios de inclusión fueron:

1. Presencia de retinopatía diabética proliferativa avanzada.
2. Presencia de desprendimiento de retina fraccional.
3. Hb1Ac <7.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Involucro macular del desprendimiento.
2. Presencia de rubeosis.
3. Presencia de catarata que impidiera valoración adecuada de fondo de ojo.
4. No percepción de luz.
5. Isquemia que involucrara el área foveal.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos:

- **Grupo A:** 48 horas antes de realizar el procedimiento señalado con anterioridad se realizó inyección intravítrea de bevacizumab (1.25mgs/0.05ml), en el sector temporal inferior a 4 mm del limbo esclerocorneal con técnica estéril. Se realizó toma de capacidad visual, presión intraocular, fotos clínicas preoperatorios, a la semana, 1, 3 y seis meses de postoperatorio.
- **Grupo B:** Se realizó vitrectomía via pars plana 23G a tres puertos con sistema de vitrectomía Accurus a 1800 cortes por minuto con remoción de membranas con técnica convencional de segmentación, pelamiento y en algunos casos disección en bloque, endofotocoagulación. Se empleó como método de análisis estadístico para la comparación de variables entre ambos grupos el método de la t pareada. Para tal fin se realizó conversión de la agudeza visual a unidades logMAR.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 ojos de 40 pacientes para el estudio quienes dieron su consentimiento informado del procedimiento a realizar. Los pacientes fueron asignados por partes iguales a los grupos A y B. El promedio de edad de los pacientes fue de 55 años (DS 7.54), siendo 8 pacientes del sexo femenino en el grupo A, mientras que en el grupo B también la edad fue de 56 años (DS 10.03).

En cuanto capacidad visual preoperatoria se obtuvo un promedio de -1.45 logMAR (grupo A) contra -1.30 logMAR (grupo B) ($p=0.423$) (Gráfica 1). La diferencia de capacidades visuales a la semana no fue estadísticamente significativa. A los 3 meses se obtuvo un promedio de -0.90 logMAR (grupo A), contra -2.01 logMAR (grupo B) ($p=0.002$).

Por último, a los 6 meses el promedio de capacidad visual en el grupo A fue de -0.82 logMAR mientras que en el grupo B fue de -2.01 logMAR ($p=0.001$) (Gráfica 2).

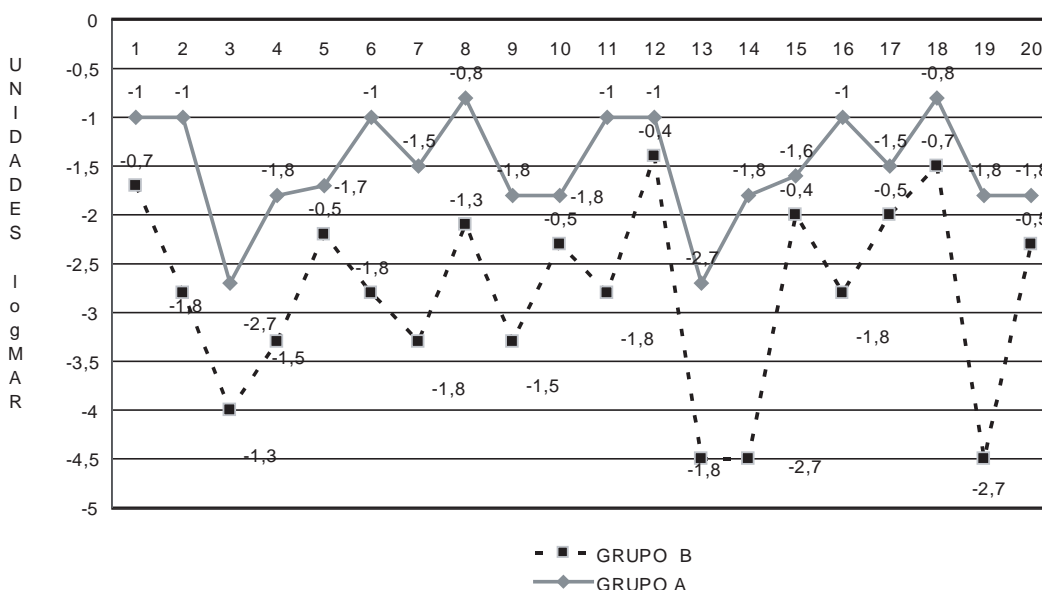
En cuanto a tiempo efectivo de vitrectomía, en el grupo A se obtuvo un promedio de 8.05 minutos (DS 1.43), mientras que en el grupo B fue de 16.8 minutos (DS 4.79) ($p<0.05$) (Gráfica 3).

Las complicaciones que se presentaron en el grupo A fueron hemorragia persistente en 4 pacientes, hipertensión ocular transitoria en 3 pacientes, desprendimiento de retina recurrente en 1 paciente (tratado con colocación de aceite de silicona), mientras que en el grupo B se presentó glaucoma neovascular en 2 pacientes, sangrado persistente en 8 pacientes y desprendimiento de retina recurrente en 4 pacientes.

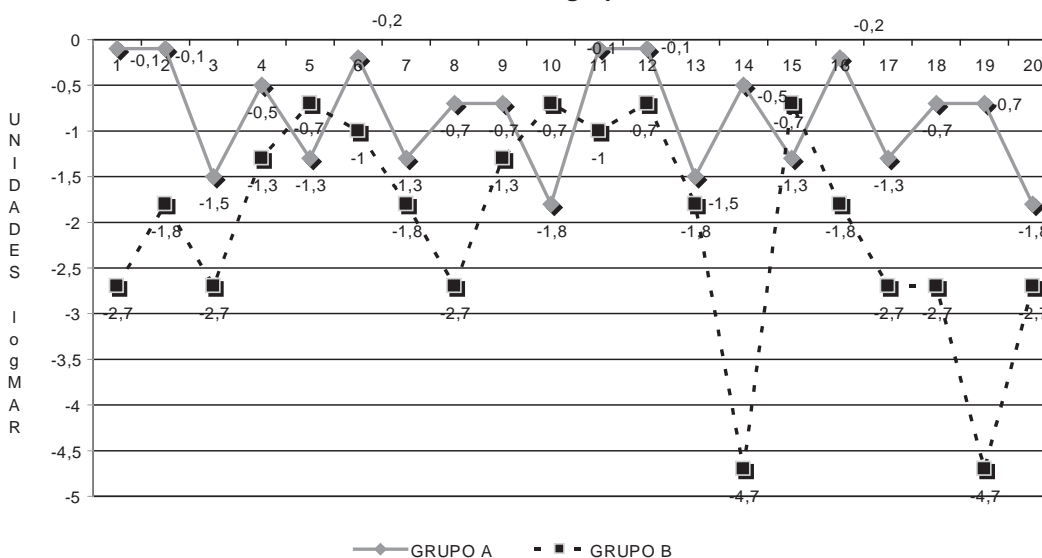
DISCUSIÓN

El tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa avanzada con presencia de desprendimiento de retina traccional ha representado un reto en cuanto a manejo se refiere.

Gráfica 1. Gráfica lineal para comparar capacidad visual por caso entre grupos: A (con Avastin) y B (sin Avastin)



Gráfica 2. Gráfica lineal comparando capacidad visual en unidades logMAR por caso entre ambos grupos



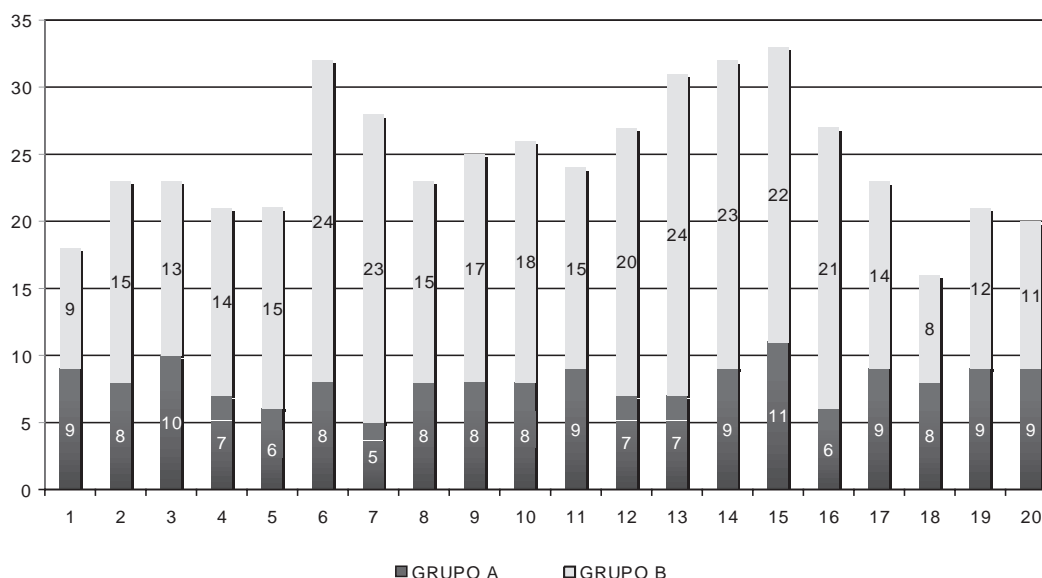
Los tratamientos convencionales a base de fotocoagulación con láser de argón, sólo se logran cuando no existe una opacidad de medios que impida su aplicación.

Por otro lado, en presencia de fibrosis epirretiniana la contracción resultante del tratamiento con fotocoagulación puede llegar a producir mayor tracción y por ende progresión del desprendimiento retiniano (que frecuentemente está presente) que involucre el centro del área macular (11).

La vitrectomía en esta etapa de la retinopatía diabética constituye una indicación desde hace ya tiempo, sobre todo en el caso de que el desprendimiento amenace el área macular (12-17).

Sin embargo, muchas veces en el momento de la vitrectomía nos enfrentamos al problema del sangrado transoperatorio (18). El problema radica en que una vez presente, la visualización de la superficie retiniana y de las proliferaciones que hay que liberar puede verse seriamente comprometida. La organización del coágulo sobre la superficie retiniana produce una adherencia importante a ésta, que no se puede muchas veces separar sin el riesgo de formación de retinotomías yatrógenas (19).

Los coágulos formados muchas veces también impiden la endofotocoagulación adecuada y completa aumentando el riesgo de desarrollo de rubeosis iridis y finalmente de glaucoma neovascular en el postoperatorio (18).

Gráfica 3. Gráfica lineal mostrando por caso, comparativamente, tiempo de vitrectomía (en minutos) entre ambos grupos de pacientes

El sangrado transoperatorio de difícil control también consume tiempo quirúrgico valioso que se puede emplear en otros pasos del procedimiento y da pie a complicaciones como la opacificación de la córnea que contribuye más a la pobre visualización del campo quirúrgico, volviéndose un círculo vicioso que termina no pocas veces en un procedimiento desastroso, en extremo frustrante tanto para el médico como para el paciente.

Se han empleado a través de la historia y evolución de la vitrectomía diferentes métodos esencialmente transoperatorios para el control del sangrado, a saber: aumento transitorio de la presión de infusión lo que interrumpe temporalmente el flujo arterial retiniano (20), fármacos como la trombina y heparina para coagular mas rápidamente los sangrados activos (en desuso actualmente en muchos lugares por el importante fenómeno inflamatorio secundario) (21-23), instrumentos para hacer presión sobre focos activos de sangrado, endofotocoagulación, instrumentos de endodiatermia (24), etc. Todos los métodos anteriores tienen inconvenientes, además de que el control del sangrado que producen es muchas veces transitorio, como en el caso del aumento de la presión intraocular, además de que existe el riesgo potencial de fenómenos oclusivos que también limiten un favorable resultado quirúrgico. La endodiatermia, por otra parte, no puede ser aplicada por lo general en focos de sangrado que nazcan del plano retiniano sin el riesgo de producir una retinotomía (24). En estos casos se puede aplicar endofotocoagulación que muchas de las veces no es efectiva en parar los sangrados.

El bevacizumab, anticuerpo creado como bloqueador de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, ha mostrado su utilidad en diferentes procesos que cursan con el desarrollo de neovasos (incluyendo las retinopatías isquémicas) (25-27).

El propósito de nuestro estudio fue el de demostrar la utilidad del bevacizumab empleado preoperatoriamente en com-

paración a las técnicas habituales del control de sangrado. Si el uso de este fármaco se traducía en un menor tiempo transoperatorio, menor sangrado y por último mejor éxito funcional y anatómico, habría logrado su superioridad como tratamiento adyuvante en la cirugía de vitrectomía de la retinopatía diabética avanzada.

Los resultados que obtuvimos muestran una clara diferencia en cuanto a tiempo de vitrectomía se refiere, al obtener focos de sangrado en menor cantidad que el grupo A (donde se empleó el bevacizumab) y traduciéndose esto en una reducción significativa del tiempo operatorio (sobre todo en el tiempo efectivo de vitrectomía).

La diferencia en PIO no fue significativa entre los dos grupos a la semana de postoperatorio, aunque cabe mencionar que en el grupo B, al final del seguimiento hubieron dos casos con elevación importante de la misma (glaucoma neovascular) que tuvo como resultado final la no percepción de luz al final del seguimiento a pesar de haberse tratado con colocación de implante valvular de Ahmed. En cuanto a la capacidad visual se apreció una diferencia estadísticamente significativa que concuerda con los hallazgos encontrados en estudios como los de Ishikawa y Chen (9, 10), sobre todo a los 3 y 6 meses de haberse realizado el procedimiento, a favor del grupo A.

El empleo del bevacizumab en el preoperatorio empero, no está exento de complicaciones que es obligado mencionarnos. Ya existen reportes de endoftalmitis (28) que si bien se presentan esporádicamente, hay que tomarlos muy en cuenta por el efecto devastador a la ya de por si precaria salud ocular en el paciente con retinopatía diabética. En nuestra serie de casos no se observó ningún caso con esta complicación.

Por otro lado, el efecto del bevacizumab al producir una regresión del componente neovascular en el corto plazo

(días) puede provocar un aumento de la tracción vitreoretiniana al dejar únicamente el componente fibroso de las proliferaciones el cual experimenta una contracción pudiendo empeorar el desprendimiento traccional y ocasionalmente, por el mismo efecto, favoreciendo la formación de agujeros maculares como lo señalan los trabajos de Arevalo y cols. y Chang y cols. (29, 30). Por lo general los desprendimientos se observaron después de los primeros cinco días de haber realizado la inyección. En el caso de nuestro estudio, decidimos inyectar 48 horas previas al procedimiento, tiempo suficiente para que actuara el bevacizumab y corto para dar pie a que se presentara un mayor desprendimiento de retina que involucrara el área macular. No observamos ningún caso de progresión de dicho desprendimiento.

Es importante señalar que nos encontramos en una época de transición en el tratamiento de esta complicación tardía de la diabetes mellitus donde las terapias emergentes y sus combinaciones representan un potencial enorme en el mejoramiento del pronóstico anatómico-funcional del paciente con retinopatía diabética (31).

CONCLUSIONES

El tratamiento con bevacizumab inyectado previo a la vitrectomía en retinopatía diabética proliferativa es altamente efectivo en disminuir el sangrado transoperatorio, al quitar el componente vascular de las proliferaciones. Esto se traduce en menor tiempo de vitrectomía, menor probabilidad de retinotomías yatrógenas, mayor facilidad para realizar endofotocoagulación y, por ende, en un mejor resultado anatómico y funcional en el corto y largo plazo.

REFERENCIAS

- Chen HX, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials referral resource: Current clinical trials of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15(8):1017, 1020, 1023-6.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr y cols. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351(27):2805-16.
- Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; 19(3):361-72.
- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA y cols. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112(6):1035-47.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36(4):336-9.
- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD y cols. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(3):363-372.
- Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1994; 87(3):223-32.
- Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG y cols. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye* 2007; [en prensa].
- Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y y cols. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye*; [en prensa].
- Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006; 26(6):699-700.
- Elliott A, Flanagan D. Macular detachment following laser treatment for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(5):438-41.
- Charles S. Diabetic retinopathy vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(4): 486, 488.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study. Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. (DRVS) report #1. *Ophthalmology* 1985; 92(4):492-502.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. Arch Ophthalmol* 1985; 103(11):1644-52.
- Shea M. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial-Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988; 95(10):1307-20.
- The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. *Ophthalmology* 1988; 95(10):1321-34.
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108(7):958-64. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1990 Oct; 108(10):1452.
- Faulborn J, Conway BP, Machemer R. Surgical complications of pars plana vitreous surgery. *Ophthalmology* 1978; 85(2):116-25.
- Carter JB, Michels RG, Glaser BM y cols. Iatrogenic retinal breaks complicating pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1990; 97(7):848-53.
- Chagnon A, Payan J, Levy C, Chassain C. Intraocular pressure during vitrectomy in the diabetic patient. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1989; 89(1):171-8.
- Thompson JT, Glaser BM, Michels RG y cols. The use of intravitreal thrombin to control hemorrhage during vitrectomy. *Ophthalmology* 1986; 93(3):279-82.
- O'Grady GE. The use of intravitreal thrombin to control hemorrhage during vitrectomy. *Ophthalmology* 1986; 93(10):1367.
- Imamura Y, Kamei M, Minami M y cols. Heparin-assisted removal of clotting preretinal hemorrhage during vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2005; 25(6):793-5.
- Siam AL. External diathermy treatment of proliferative diabetic retinopathy with vitreous haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(2):118-21.

25. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F y cols. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; [En prensa] .
26. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F y cols. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(1):124-6.
27. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A y cols. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26(9):999-1005.
28. Jonas JB, Spandau UH, Rensch F y cols. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23(3):240-2.
29. Arevalo JF, Maia M, Flynn H Jr y cols. Tractional Retinal Detachment following Intravitreal Bevacizumab (Avastin(R)) in patients with Severe Proliferative Diabetic Retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; [en prensa].
30. Chung EJ, Koh HJ. Retinal detachment with macular hole following combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol* 2007; 21(3):185-7.
31. Emerson MV, Lauer AK. Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *BioDrugs* 2007; 21(4):245-57.