

Utilización del bevacizumab en la neovascularización corneal

Use of Bevacizumab in corneal neovascularization

Dra. Taimi Cárdenas Díaz,^I Dra. Rosario Torres Ortigas,^{II} Dra. Yeni Corcho Arévalo,^{III} Dra. Dunia Cruz Izquierdo,^I Dr. Armando Capote Cabrera,^I Dra. María del Carmen Benítez Meriño^I

^I Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Militar Docente "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{III} Policlínico Provincial de Urgencias "27 de noviembre". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La neovascularización corneal es causa de pérdida de su transparencia y también es un factor de riesgo para el rechazo secundario de trasplantes en esa estructura. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea selectivamente la cascada de formación del VEGF y con esto disminuye la formación de vasos sanguíneos. Se presentan tres casos con neovascularización corneal por diferentes causas, a los cuales se le administró tres dosis subconjuntival de 2,5 mg de bevacizumab, con una frecuencia mensual. En los ojos tratados se observó una regresión parcial de la neovascularización corneal y fue más visible en el paciente con antecedente de quemadura corneal.

Palabras clave: neovascularización corneal, antiangiogénico, bevacizumab, avastín.

ABSTRACT

Neovascularization of the cornea is a cause of loss of transparency of the same and is also a risk factor for secondary rejection corneal transplants. Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that selectively blocks the formation of the VEGF cascade and, with this, decreases the formation of blood vessels. Three cases with corneal neovascularization from different causes were presented, which were given three doses of 2.5 mg subconjunctival bevacizumab once a month. A partial regression of

corneal neovascularization was observed in the treated eyes, being more visible in the patient with a history of corneal burn.

Key words: corneal neovascularization, antiangiogenic, bevacizumab, avastin.

INTRODUCCIÓN

La córnea tiene un gran privilegio inmunológico por ser una estructura desprovista de vasos sanguíneos y linfáticos. La avascularidad permite mantener su transparencia y así, una buena agudeza visual. Sin embargo, algunas condiciones como la inflamación, hipoxia y/o la deficiencia de la barrera antiangiogénica del limbo, favorecen el crecimiento de neovasos que provienen de los capilares y vénulas del plexo limbar, o sea la angiogénesis corneal.¹⁻³

La neovascularización puede reducir la calidad visual por varios mecanismos. Entre estos se encuentra la opacidad que produce el depósito de lípidos y agua en el estroma corneal y la modificación de la estructura estromal normal y del pannus superficial. También ocurre alteración en la arquitectura de las paredes de los vasos induciendo aberraciones de alto orden.⁴

El proceso de angiogénesis constituye una respuesta a la isquemia del tejido. Comienza con la liberación de citoquinas y vasodilatación por el efecto del óxido nítrico (mediado por crecimiento endotelial vascular). Sigue con el aumento de la permeabilidad de los vasos y con esto la extravasación de proteínas plasmáticas y la degradación de la matriz extracelular por metaloproteinasas. Así se facilita nuevas migraciones de las células endoteliales, que segregan, a su vez, más factores de crecimiento, que inducen la proliferación y diferenciación de estas células.^{1,2,5,6}

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea selectivamente la cascada de formación del VEGF y por tanto disminuye la formación de vasos sanguíneos. Este medicamento ha sido ampliamente utilizado a nivel de coroides y retina, y se ha demostrado que es capaz de disminuir los neovasos ya formados y e inducir su regresión.⁷⁻⁹

En México, España y Estados Unidos se han realizado algunas investigaciones sobre esta terapia y, aunque son escasos los reportes publicados sobre el uso del bevacizumab en el tratamiento de la neovascularización corneal en humanos, los autores apoyan la teoría de la eficacia de este medicamento. Unos informan sobre su uso de forma tópica con buenos resultados, otros demuestran que la inyección subconjuntival de este medicamento tiene un efecto regresivo sobre los neovasos que se desarrollan en la córnea, sin que se hayan presentado efectos adversos durante la duración de sus estudios. Fueron precisamente estas investigaciones el motivo para realizar las presentaciones de estos casos.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente masculino, de 71 años de edad, con antecedente patológico personal de diabetes mellitus tipo I controlada actualmente. En su historia oftalmológica se destaca

haber sufrido de quemadura corneal del ojo izquierdo (OI) con ácido hace 5 años, hace un año fue operado de catarata senil ojo derecho (OD) y del OI a los tres meses. Después desarrolló en el OI una queratopatía bullosa pseudofáquica con neovascularización.

En el examen oftalmológico, el OD no presentaba alteraciones del segmento anterior y en el fondo de ojo signos de retinopatía diabética no proliferativa leve. El ojo izquierdo mostraba inyección ciliconjuntival, la córnea estaba edematosa con opacidades estromales, más densas en área pupilar, además neovasos en 360°, más profundos en sector inferotemporal, sin llegar al área pupilar (Fig. 1). Por la opacidad corneal no fue posible la visualización del segmento posterior y se le realizó ultrasonido que resultó negativo. La agudeza visual sin corrección (AVSC) fue de 0,5 en el OD y de 0,05 en el OI, con una agudeza visual mejor corregida (AVMC) de 1,0 en el OD y en el OI no mejoró. La tensión ocular era normal en ambos ojos.

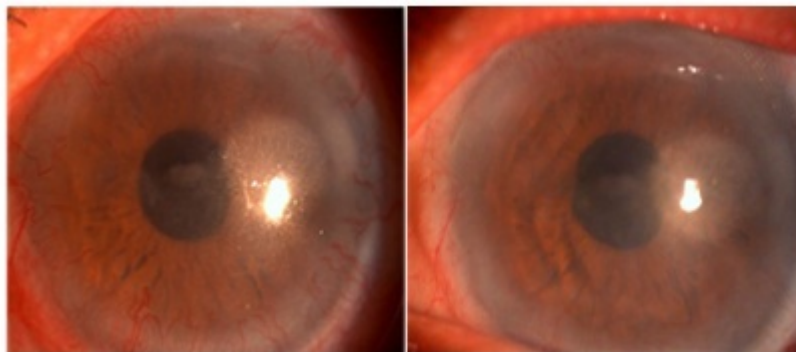


Fig. 1. Caso clínico 1 antes del avastín y después de este.

Se administró tres dosis subconjuntival (SC) de 2,5 mg de avastín (bevacizumab), con una frecuencia mensual. Al mes de la tercera dosis la AVSC se mantuvo en 0,05. Al examen con lámpara de hendidura los vasos se observaban más finos y tenues, es decir los neovasos habían disminuido en calibre y extensión (Fig. 1).

Caso 2

Paciente masculino, de 75 años de edad, con antecedentes patológico personal de bronquiectasia y neoplasia de glándula parótida, ambos controlados. Al interrogatorio refiere cirugía de catarata en el OD hace 7 años y en el OI hace 6 años. Posteriormente desarrolló una queratopatía bullosa en el OI, por lo cual se le realizó una queratoplastia penetrante hace 4 años.

Ahora, al examen ocular, presenta opacidad total del injerto con vascularización profunda en sector superior, después de un rechazo corneal (Fig. 2). Nuevamente la opacidad corneal impidió la oftalmoscopia del segmento posterior y se realizó ultrasonido que resultó negativo. El ojo derecho, pseudofáquico, no presentaba ninguna alteración con una AVMC de 1,0. La tensión ocular en ambos ojos era normal.

Al mes de las tres dosis de avastín en el OI (2.5mg SC con un intervalo mensual) se observó la córnea opaca con neovasos periféricos. Estos se habían reducido en grosor y extensión (Fig. 2). Antes del tratamiento y después de este, la AVSC fue de 0,05.

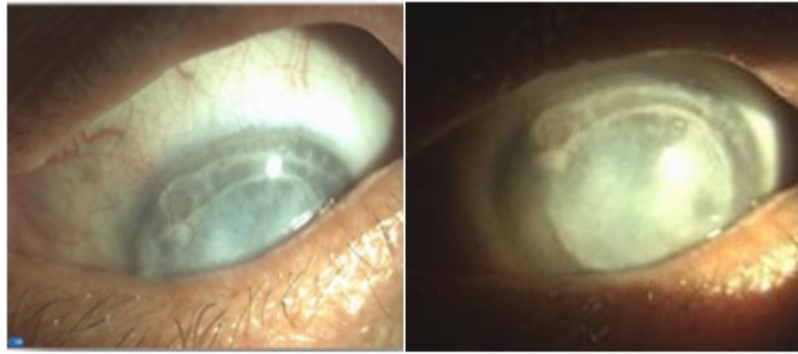


Fig. 2. Caso clínico 2 antes del avastín y después de este.

Caso 3

Paciente masculino, de 20 años de edad, con antecedente de salud. Refiere que sufrió quemadura ocular del OI con "cal" hace 9 meses. Al examen oftalmológico presentaba AVSC de 1,0 en OD y de 0,2 en OI, y en la biomicroscopia del OD no presentaba alteraciones. En el ojo izquierdo se observó inyección cilioconjuntival moderada, vascularización corneal superficial y profunda en sector superior, que se extendía desde el limbo hasta zona pupilar (Fig. 3). No presentó alteraciones en el examen del segmento posterior de ambos ojos.

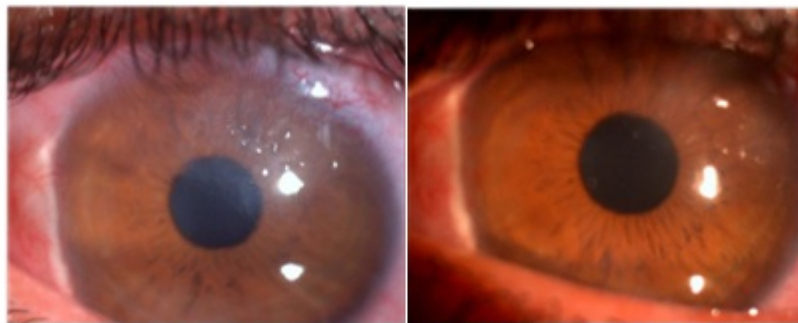


Fig. 3. Caso clínico 3 antes del avastín y después de este.

Se administró las tres dosis de avastín en el OI (2,5 mg SC mensual). Al mes de finalizado el tratamiento, se obtuvo una AVSC de 0,6 y reducción de los vasos corneales en sector superior, estos en su mayoría se observaban como vasos fantasmas (Fig. 3).

DISCUSIÓN

El avastín (bevacizumab) es un antiangiogénico formado por un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al VEGF en sus receptores Flt-1 y KDR,^{3,4} así detiene la cascada de formación de neovasos e inhibe el estímulo que sostiene a los neovasos ya presentes. Esta molécula se ha utilizado exitosamente en la neovascularización retiniana, con regresión de los neovasos.⁷⁻¹⁰

Se realizó una presentación de tres pacientes a los que se le administraron tres dosis de avastín subconjuntival de forma mensual. En estos se observó que la inyección subconjuntival de bevacizumab contribuyó a la regresión de los neovasos corneales.

Se reportan otros estudios similares en la literatura consultada. *García-Arroyo* y otros, en el año 2010, realizaron un estudio intervencional, prospectivo, no aleatorio, de 7 ojos con neovascularización corneal por causas diversas. Los pacientes recibieron una dosis única subconjuntival de 2,5 mg de bevacizumab. De los 7 ojos tratados, 5 presentaron una regresión de aproximadamente 60 % en promedio de la neovascularización corneal. Al tener en cuenta la longitud de los vasos visibles, explican que esto responde a que la neovascularización corneal está dada por varios factores, por lo que lograr la regresión exitosa de los vasos independientemente de la causa no es nada fácil. La posibilidad de que la regresión haya sido parcial o incompleta se debe a que, aunque el VEGF es el estímulo más importante para la formación de neovasos, otros factores angiogénicos como las interleucinas IL-1 e IL-2, al no haberse inhibido, mantienen cierto estímulo para que los neovasos se mantengan.^{10,11}

En los casos presentados en este reporte, la agudeza visual mejoró después del tratamiento solo en el paciente con antecedentes de quemadura corneal, donde los neovasos respondían a una patología aguda o más reciente y desaparecieron posterior al avastín. Los otros dos casos que no mejoraron la AVSC, a pesar de la regresión de los neovasos, presentaban opacidades corneales importantes con neovasos antiguos, responsables de la mala visión y no solo la vascularización como tal. No obstante, es importante la regresión de la neovascularización porque permite preparar el ojo para una queratoplastia y disminuye el riesgo de rechazo inmunológico.

En un estudio realizado por *Bahar* y otros en 10 pacientes, tratados con la misma dosis y forma de aplicación de bevacizumab, encontraron que 7 de ellos mostraron regresión de neovasos. En ese estudio se reporta un 29 % de regresión de superficie corneal afectada por neovasos, aunque la agudeza visual permaneció igual al final del estudio. Explican que probablemente se debe a que la mejoría en la claridad de la córnea no fue lo suficientemente significativa y que existieron alteraciones en su composición (leucomas, depósitos lipídicos), en la curvatura (astigmatismo irregular) y otras patologías oculares concomitantes (catarata, maculopatía, entre otras). Además mencionan la posibilidad de que puede ser necesario una mayor frecuencia de administración, o una mayor dosis y que el bevacizumab inhibe neovasos recientes y casi no tiene efectos sobre neovasos antiguos.^{7,10-12}

En conclusión, se considera necesario confirmar la teoría de la eficacia del bevacizumab para el tratamiento de la neovascularización corneal. Se requieren estudios con una muestra mayor de pacientes tratados y con patologías similares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jareño M, Castillo A, Capote A. Angiogénesis corneal. En: Río M, Capote A, Hernández R, Eguía F, Padilla CM. Oftalmología. Criterios y tendencias actuales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 80-5.
2. Niederkorn JY, Kaplan HJ. Immune Response and the Eye. Chem Immunol Allergy. 2007;92(1):50-7.
3. Cursiefen C, Kruse F. New aspects of angiogenesis in the cornea. In: Kriegelstein GK, Weinreb RN. Corneal and External Eye Disease. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 82-99.

4. Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (An American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2006;104:264-302.
5. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res. 2001;9(3):507-21.
6. Zúñiga J, Maass JC, Amagada C. Efecto del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) sobre perforaciones timpánicas en ratas Long-Evans. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2001;67(1):7-12.
7. García E, Macías Y, Rodríguez A. Uso de bevacizumab subconjuntival para el manejo de la neovascularización corneal. Rev Mex Oftalmol. 2010;84(1):5-9
8. Epstein RJ, Stulting RD, Hendricks RL, Harris DM. Corneal Neovascularization. Pathogenesis and inhibition. Cornea. 1987;6(4):250-57.
9. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245(10):1577-9.
10. Amano S, Rohan R, Kuroki M, Tolentino M, Adamis AP. Requirement for Vascular Endothelial Growth Factor in Wound- and Inflammation- Related Corneal Neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(1):18-22.
11. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A. Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization. Cornea. 2008;27(2):142-7.
12. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim T. The Effect of Topical Bevacizumab on Corneal Neovascularization. Ophthalmology. 2008;115(6):33-8.

Recibido: 12 de diciembre de 2011.

Aprobado: 15 de mayo de 2012.

Dra. *Taimi Cárdenas Díaz*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41, Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: taimicar@infomed.sld.cu