

# Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética proliferativa panfotocoagulada

Dra. María Elena Moreno-González

## RESUMEN

Propósito: Determinar la presencia o ausencia de neovascularización posterior a la aplicación de Bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa fotocoagulada.

Pacientes y métodos: Estudio intervencional, prospectivo, longitudinal. Se aplicó Bevacizumab intravítreo 1.87 mg (0.075 cc) a 33 pacientes, y posteriormente fueron evaluados durante mínimo tres meses buscando neovasos papilares o extra-papilares.

Resultados: Se presentó regresión de neovasos a la primera semana en 21 pacientes (63%) y en 100% al mes. Hasta el tercer mes se presentó recurrencia de neovasos en 3 pacientes (9%). No se presentaron complicaciones.

Conclusiones: El Bevacizumab produce una efectiva regresión de neovasos en retinopatía diabética panfotocoagulada, sin embargo, se requiere de estudios con un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento.

**Palabras Clave:** Bevacizumab, Retinopatía diabética proliferativa, fotocoagulación.

## SUMMARY

Purpose: To determine the presence of neovascularization after an intravitreal Bevacizumab injection in photocoagulated proliferative diabetic retinopathy.

Patients and methods: Prospective, interventional and longitudinal study. Thirty three patients received intravitreal Bevacizumab injection (1.87 mg). Ophthalmic evaluations included searching disk and extra-disk neovascularization through three months.

Results: Regression of neovascularization in 21 patients (63%) in the first week and 100% in the first month. Until the third month there was a recurrence of neovascularization in three patients. No adverse events were observed.

Conclusions: Intravitreal Bevacizumab is an effective therapy in the regression of neovascularization in photocoagulated proliferative diabetic retinopathy; however more studies with more patients and longer follow up are needed.

**Key words:** Bevacizumab, proliferative diabetic retinopathy, photocoagulation.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente existen más de 135 millones de personas en el mundo afectadas por la diabetes mellitus en todo el mundo. En los Estados Unidos de Norteamérica la padecen 18.2 millones, lo que corresponde a 6.3% de su población. La retinopatía diabética, una de sus principales complicaciones, causa ceguera en 10, 000 pacientes por año (1).

Existen varios mecanismos a través de los cuales se produce la retinopatía diabética como la acumulación de políoles, la formación de productos glucosilados, el estrés oxidativo, la activación de proteíncinasa C y el factor de crecimiento vascular endotelial, siendo todos ellos causantes de oclusión microvascular, hipoperfusión y, finalmente, isquemia (2).

El factor de crecimiento vascular endotelial, también conocido como VEGA, es un factor mitógeno específico de las células endoteliales, también regula la permeabilidad vascular y es reconocido como el mediador mayor de la neovascularización intraocular formando nuevos vasos en retina y nervio óptico, microaneurismas, oclusión capilar con isquemia e incremento de la permeabilidad vascular, originándose un círculo vicioso. El factor de crecimiento vascular endotelial es producido por el epitelio pigmentario de la retina, pericitos, células endoteliales, células gliales, de Müller y ganglionares (3). El factor de crecimiento vascular endotelial se une a los receptores de las células endoteliales activándolas, se produce entonces degradación enzimática de la membrana basal, las células endoteliales proliferan y migran y finalmente se forma el nuevo vaso sanguíneo (4-6).

Se han desarrollado varios medicamentos para bloquear la cascada de la neovascularización, por lo que se han desarrollado sustancias que actúan degradando el RNA mensajero de VEGF como el Bevasiranib, otras secuestrando el VEGF (mediante aptámeros como el Pegaptanib, anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab, fracciones de anticuerpo como el Ranibizumab o análogos solubles del receptor) y finalmente actuando sobre la proliferación, migración y proteólisis como la Escualamina y el Anecortave (7).

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra todas las isoformas del VEGF [121,145,165, 183,189 y 206], impide su unión al receptor y, de esta forma, bloquea la neovascularización.

Hasta el momento la panfotocoagulación es el tratamiento de elección para la retinopatía diabética proliferativa y disminuye los niveles de VEGA (8), produce regresión de la neovascularización y reduce un 50% el riesgo de pérdida visual severa. Sin embargo, también produce disminución de la adaptación a la oscuridad, reducción del campo visual y dolor durante la aplicación. Además, a pesar de varias sesiones de fotocoagulación aplicadas, en algunos pacientes no se presenta la inactivación de la retinopatía por lo que se hace necesaria la realización de vitrectomía.

El objetivo del estudio fue determinar la presencia o ausencia de neovascularización posterior a la aplicación de Bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa fotocoagulada.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio intervencional, prospectivo y longitudinal que se llevó a cabo en el Departamento de Retina de la Fundación Hospital "Nuestra Señora de la Luz" de abril a octubre de 2006. Se incluyeron a todos los pacientes con retinopatía diabética proliferativa fotocoagulada, con aplicación mínima de tres sesiones de láser cuya última sesión fuera aplicada por lo menos 8 semanas antes, que aún presentaran neovasos papilares y/o extrapapilares y que desearan participar en el estudio. Se excluyeron a los pacientes con ojo único, glaucoma neovascular, desprendimiento de retina traccional, hemorragia vítreo grado III-IV y vitrectomía previa. Se eliminaron a los pacientes con falta de seguimiento.

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa. La aplicación de Bevacizumab se llevó a cabo previo consentimiento informado bajo una técnica estéril. Se realizó asepsia y antisepsia, se colocaron campos estériles. Se instiló yodopovidona, y se inyectó vía pars plana a 3.5 mm del limbo Bevacizumab intravítreo 1.87 mg (0.075 cc), finalmente se aplicó gatifloxacina tópica y se ocluyó el ojo inyectado.

Las revisiones posteriores se realizaron al primer día, a la primera semana, al primer mes y posteriormente cada mes buscando neovasos papilares o extrapapilares. A todos los pacientes se les llenó una hoja de recolección de datos. Se utilizó

estadística descriptiva para la presentación de los resultados. Esta investigación se ajustó a las normas éticas e internacionales, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y a la Declaración de Helsinki de 1975.

## RESULTADOS

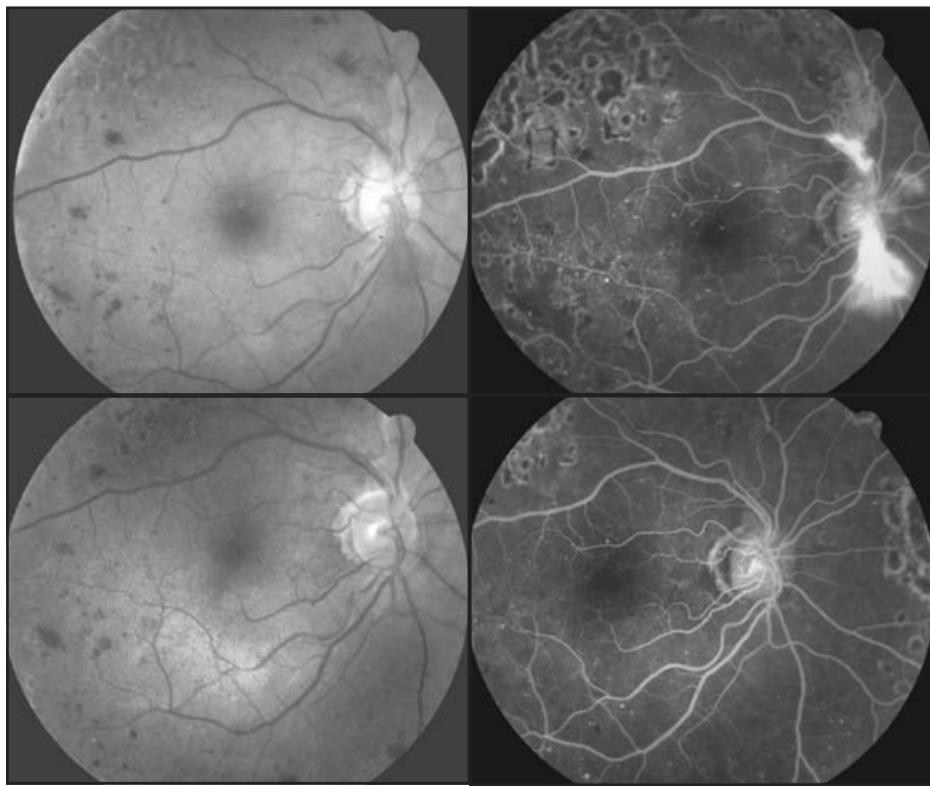
Se incluyeron en el estudio a 36 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión, 3 pacientes fueron eliminados por falta de seguimiento quedando un total de 33 pacientes. Todos eran diabéticos tipo 2, 15 (45%) correspondían al género masculino y 18 (55%) al femenino. El rango de edad fue de 36 a 75 años, con promedio de 57 años, el grupo de edad más afectado fue el de 46 a 65 años. El tiempo entre el diagnóstico de diabetes mellitus y la aplicación del Bevacizumab fue en promedio de 14 años. El promedio de sesiones de láser aplicadas antes de la inyección fue de 6. Todos los pacientes tuvieron un periodo mínimo de seguimiento de 3 meses, 15 fueron seguidos durante 4 meses, 7 durante 5 meses y 1 por 6 meses.

En cuanto al tiempo de regresión de neovasos, a la semana 21 pacientes (63%) ya no presentaban neovasos y al mes en todos los pacientes habían desaparecido los neovasos. Al segundo mes permanecieron sin neovasos y fue hasta el tercer mes que se presentó recurrencia de neovasos en 3 pacientes (9%) (Figura 1). De los quince pacientes con seguimiento a 4 meses, 4 (27%), y de los 7 con seguimiento a 5 meses 1 (7%) presentaron recurrencia de neovasos. El paciente con seguimiento a 6 meses no presentó recurrencia. No se presentaron complicaciones en ninguno de los pacientes.

## DISCUSIÓN

Existen pocos reportes sobre el uso de Bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética, todos estos estudios son retrospectivos y la mayoría son reportes de casos (9-11). Avery incluyó a 44 ojos en su estudio, Mason a 3 y Friedlander a 1. La dosis utilizada en nuestro estudio fue ligeramente mayor (1.87 mg) en comparación con la utilizada en otros estudios (1 a 1.25 mg).

Observamos la regresión de neovasos en un periodo de tiempo que incluyó la primera semana y el primer mes a igual que lo reportado previamente y el 100% de regresión en la totalidad de los pacientes hasta el segundo mes, lo que difiere con el estudio de Avery, en el cual sólo hubo regresión en 73%. Sin embargo, este último estudio incluyó pacientes con retinopatía diabética proliferativa fotocoagulada y también no fotocoagulada y estos últimos pacientes, al tener una mayor área de epitelio pigmentario de la retina, pudieran presentar una mayor concentración de factor de crecimiento vascular endotelial lo que pudiera favorecer una menor eficacia del Bevacizumab. Sólo Avery reportó seguimiento de sus pacientes entre una semana y 14 semanas posterior a la aplicación del Bevacizumab, y durante este tiempo presentó recurrencia de neovasos en un paciente a las dos semanas post



**Fig. 1.** Paciente femenino de 65 años previo a inyección de Bevacizumab (arriba) y tres meses después todavía no se observan neovasos (abajo).

inyección; nuestro estudio tuvo un periodo mínimo de seguimiento de tres meses y se observó recurrencia de neovasos en 9% de los pacientes al final de este periodo.

## CONCLUSIONES

El Bevacizumab produce regresión efectiva de neovasos en la retinopatía diabética panfotocoagulada; ésta se produce al primer mes, con una tasa de recurrencia de los neovasos a los tres meses baja ya que se presenta alrededor del 9%, lo que convierte a este medicamento en un tratamiento eficaz y seguro. Sin embargo, se requiere de estudios con un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para analizar los efectos a largo plazo del Bevacizumab.

## REFERENCIAS

1. Fong SD. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27:2540-2553.
2. Asnaghi V, Gerhardinger C, Hoehn T, Adeboje A, Lorenzi M. A role for the polyol pathway in the early neuroretinal apoptosis and glial changes induced by diabetes in the rat. *Diabetes* 2003; 52:506-511.
3. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor. *Basic Science and Clinical Progress Endocrine Reviews*; 25(4):581-611.
4. Hoeben A y cols. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 6:549-580.
5. Augustin HG. Translating angiogenesis research into the clinic: the challenges ahead. *Brit J Radiol* 2003; 76:3-10.
6. Gupta K. Angiogenesis: a curse or cure? *Postgrad Med J* 2005; 81:236-242.
7. Kotoula MG. Metabolic Control of Diabetes Is Associated With an Improved Response of Diabetic Retinopathy to Panretinal Photocoagulation. *Diabetes Care* 2005; 28:2454-2457.
8. Lin LP y cols. Plasma VEGF and Soluble VEGF Receptor FLT-1 in Proliferative Retinopathy: Relationship to Endothelial Dysfunction and Laser Treatment *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:2115-2119.
9. Friedlander S. Vanishing disc neovascularization following Intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1365.
10. Avery RL. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative Diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113(103):1695.
11. Mason OJ y cols. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:685-688.