



ANTI-VEGF, GLAUCOMA NEOVASCULAR Y TRATAMIENTO, A PROPÓSITO DE 7 CASOS EN HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEIJERAS

Autores Dr Lexei Hernández Magaz¹, Dra Elizabet Rodríguez Rodríguez²

¹ Especialista de primer grado de Medicina General e Integral y Oftalmología. Departamento de Oftalmología. Hospital Hermanos Ameijeiras.

² Especialista de primer grado de Medicina General e Integral y Oftalmología. Departamento de Oftalmología. Centro de Investigaciones Médicas Quirúrgicas. (CIMEQ) e-mail: elizabetro 1985@ gmail.com La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: El Glaucoma Neovascular (GNV) es el resultado de un insulto isquémico a la retina de causa variada, con potencial efecto visual devastador, que tensa las estrategias actuales de tratamiento. **Propósito:** mostrar los resultados de la aplicación del anti-VEGF, asociado a otras modalidades de tratamiento. **Método:** se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo en pacientes con riesgo o diagnóstico de GNV, a propósito de 7 casos. Se les aplicó terapia Anti-VEGF (Bevacizumab, inyección intravítrea). En cada caso se evaluó control de la enfermedad de base, PIO, AVmc, y persistencia de neovasos en el segmento anterior. **Resultados:** mejoría de la **PIO** en 5 casos; 2 casos mejoraron **AVmc**, 3 casos la estabilizaron, 2 casos la agravaron; cinco casos requirieron PFR para la remisión de **NVI** y **NVA**; la totalidad de los casos requirió de drogas anti-glaucoma y 2 casos fueron derivados a cirugía anti-glaucoma. **Conclusiones:** La terapia anti-VEGF es de gran utilidad, como tratamiento definitivo o asociado a otras modalidades terapéuticas en el GNV.

Palabras claves: Glaucoma Neovascular; Anti - Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (Anti-VEGF), Bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

El GNV es un glaucoma secundario severo, que se desarrolla en base a una multiplicidad de condiciones oculares y sistémicas de origen isquémico o inflamatorio crónicos. De ordinario, describe una complicación no curable asociada a fibro-neovascularización del ángulo iridocorneal, aumento incontrolable de la PIO y ceguera, pese de las estrategias de tratamiento consideradas. El estímulo mitógeno endotelial vascular resultante de la anoxia tisular, es la principal condición a la proliferación vascular que se estructura en la superficie del iris oponiéndose al flujo de salida del humor acuoso. ⁽¹⁾

Las causas isquémicas constituyen cerca de las dos terceras partes del total, siendo la Retinopatía Diabética y la OVCR las más frecuentes. ⁽¹⁾ Otras causas con menos participación son la Obstrucción de la Arteria Central de la Retina (OACR), Obstrucción de la Arteria Carótida. Las causas no isquémicas, como el Desprendimiento Crónico de la Retina, Inflamación Ocular Severa (Enfermedad de Eales, Ciclitis Heterocrómica de Fuchs, traumas y endoftalmitis) o tumores intraoculares (retinoblastoma, melanoma de coroides y las metástasis), entre otras constituyen solo el 3% del total. ^(1,2)

En un ambiente pro-angiogénico, citocinas y proteínas son liberadas al medio. En asociación a otros factores, el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF por sus siglas en inglés), es el más ampliamente descrito agente mitógeno del endotelio vascular, favorece la formación de un entramado complejo de vasos frágiles en extremo permeables en asociación a una exuberante membrana miofibroblástica. ^(3,4) Ambos se estructuran tapizando la superficie del iris en la Cámara Anterior (CA) y en oposición al Angulo Camerular (AC). La naturaleza contráctil de esta membrana permite que en su progresión y crecimiento se produzcan sinequias periféricas anteriores (PAS-por sus siglas en inglés), cierre irreversible del AC y bloqueo al flujo de salida del Humor Acuoso (HA) a través del trabeculado: causa del aumento de la PIO ⁽⁵⁾.

En el examen gonioscópico de estadios iniciales del GNV, este se comporta como un Glaucoma Secundario de Angulo Abierto, con todas sus estructuras angulares expuestas y caracterizado en lo fundamental por una rubbeosis de ligera a moderada distribuida entre el área pupilar y el AC. Al mismo tiempo se detectan signos inflamatorios en CA e hipema ocasional agravantes del cuadro clínico. El trabeculado suele verse afectado por la formación de tejido fibrovascular, condición del aumento más o menos progresivo de la PIO. En este estadio el GNV muestra un comportamiento dócil al control de la PIO bajo el uso de Drogas anti-glaucoma, más efectivo aun en asociación con la Pan-Fotocoagulación Retinal (PFCR) y el Anti-VEGF. En estadios más avanzados de angiogénesis, a causa de una rubbeosis severa y la contracción de la membrana fibrovascular se aprecia la formación de las PAS, cierre en zipper del AC, trocando su comportamiento a un Glaucoma

Secundario por Cierre Angular agudo o subagudo con evidencias de ectropión uveal, iris plano con pérdida del relieve, abundantes y finos vasos a modo de malla y de fácil sangrado. Se agrava la inflamación en CA, asociada a inyección cilioconjuntival y edema corneal de grado variable. Las características clínicas descritas en estos estadios son la reducción de la visión en un espectro que pasa por cuenta dedos, movimiento de manos y precepción luminosa; dolor, y PIO elevada de difícil medición. Esta es la fase de GNV refractario a las drogas anti-glaucoma y de pobre respuesta a la PFR, ablación del cuerpo ciliar (CCT) y a los Anti-VEGF, momento en que la cirugía anti-glaucoma ofrecería las mejores oportunidades de control de la PIO y de conservación de una visión útil. ^(1,6,7)

La neovascularización es la comunión intrínseca de varios actores del complicado proceso angiogénico, en el que ocurre una ruptura del equilibrio entre los factores pro-angiogénicos (Ej. VEGF-Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) y los anti-angiogénicos (Ej. PEDF-Factor de Crecimiento Derivado del Epitelio Pigmentario). Al tiempo que esta enfermedad isquémica de la retina progresa estimula la liberación IGF-1 (factor de crecimiento Insulina-like-1), estrechamente vinculado a la aparición e incremento en el escenario del VEGF. ^(8,9)

Bajo el estímulo que determina la anoxia tisular elementos celulares son convocados y hechos responsables de la fabricación del VEGF. Entre ellos se mencionan a las células ganglionares, de Müller, Pericitos de los capilares retinianos, células endoteliales y las células del Epitelio Pigmentario de la Retina. Otros factores liberados al medio han sido documentados como estructuradores del proceso angiogénico: especies reactivas de oxígeno, factor de crecimiento del fibroblasto, y las citocinas (IL6). También se describe al epitelio no pigmentado ciliar, como parte importante de esta importante fábrica de síntesis del VEGF en el GNV. Así mismo, en el Humor Acuoso (HA) comienza a acumularse el IGF-1, factor de la ruberosis Iridis, a partir de la cual se gatilla el mecanismo clínico-patológico del GNV tal y como lo conocemos. ^(8,9)

Los conocimientos actuales en etiopatogenia (isquemia vs rol del VEGF) y los avances en las combinaciones de tratamiento han cambiado el pronóstico de este tipo de glaucoma. De ordinario, las estrategias actuales incluyen al Anti- VEGF, lo que favorece el control de la PIO y del discomfort (dolor). ^(7,10)

El **Bevacizumab** (Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado: Anti-VEGF) tiene la capacidad de reconocer y acoplarse con todas las isoformas del VEGF, inhibiendo la cascada de la angiogénesis. Ostenta una baja reactividad inmunogénica, a la vez que su eliminación sistémica es relativamente rápida, si se tiene en cuenta que su vida media es de 13 a 21 días, durante los cuales es retenido a nivel perivascular. El **Bevacizumab** es utilizado, bajo aprobación de la FDA (USA, Food and Drug Administration), para el tratamiento de las metástasis del cáncer de colon, mientras que para el tratamiento de patología de la retina se usa

"off label" o fuera de etiqueta desde 2004 (aún no está autorizado uso por la FDA para patologías oculares).^(1,10)

Nuestro servicio de oftalmología en el Hospital Hermanos Ameijeiras, cuenta con un servicio de retina y glaucoma en la capacidad de practicar los procedimientos cicloablativos y de fotocoagulación de retina. Además, dispone del fármaco Avastin, lo que nos permitiría conformar una estrategia de tratamiento para el GNV, en consonancia con las tendencias actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional prospectivo en 7 pacientes con diagnóstico de GNV monocular en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras, durante de 6 meses de seguimiento. En cada caso, se aplicó terapia anti-VEGF (Bevacizumab, Avastin™, inyección intravítrea 1.25mg/0.05ml), una dosis mensual durante los tres primeros meses de la investigación), con miras a determinar su impacto en el tratamiento del GNV, asociado a la co-intervención de otras alternativas de tratamiento tal como PFCR, Ciclocrioterapia o de cirugías anti-glaucoma según criterio del cirujano actuante.

Los criterios de inclusión de nuestros pacientes se realizaron en base a pacientes con GNV de causa en la RDP y la OVCR, toda vez que se constatará la existencia de neovascularización del segmento anterior y aumento de la PIO.

Se excluyeron de la muestra, pacientes que previamente se les aplicara cualesquiera de los procedimientos siguientes: cicloablación del cuerpo ciliar, fotocoagulación retiniana o cirugías anti-glaucoma. Así también a pacientes con retinopatía proliferativa asociados a desprendimiento retinal, hemorragias vítreas o prerretinales extensas, atrofia del globo ocular, así como también a aquellos con alteraciones en la transparencia de los medios que impidiese la adecuada evaluación del fondo de ojo o la práctica de PFCR en los casos requeridos.

El seguimiento se realizó durante 6 meses (al mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses) respecto de los valores basales correspondientes con el inicio de nuestra investigación tras la aplicación Intravítrea de Bevacizumab (IVB), así mismo la necesidad de la co-intervención de PFCR y Ciclocrioterapia, teniendo en cuenta la individualidad en nuestra casuística. Se evaluó:

- Reducción de Neovascularización del Iris (NVI) y del Angulo Camerular (NVA).
- AV. Se definió el éxito si la ganancia en líneas de la cartilla de Snellen, fue de al menos 1 línea.

- PIO. Se definió el éxito si el control ≤ 21 mmHg con o sin medicación hipotensora ocular u otros tratamientos.
- Alivio del dolor.
- Inflamación.
- Control de la Enfermedad de Base (EB): Deficiente si durante el seguimiento se constata descompensación de la EB. Adecuado si durante el seguimiento no se constata descompensación de la EB.
- Eventos adversos: infección, hipotonía (≤ 6 mmHg luego de 6 semanas de seguimiento), Vitreorragia, DR no regmatógeno, no PL, otros.
- Además, se señaló la necesidad de asociar drogas o cirugías anti-glaucoma requeridas en la búsqueda de un adecuado control de la enfermedad.

Se conoce que el GNV ocurre a causa de la formación de una membrana fibrovascular en la CA y el AC, que se constituye en bloqueo al flujo de salida del HA el aumento sostenido de la PIO.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la casuística de nuestro estudio, la edad de nuestros pacientes estuvo comprendida entre los 52 y los 80 años. El mayor grupo etario se ubicó entre los 71 a 80 años(G-1), para un 72 % del total.

Gráfico #1

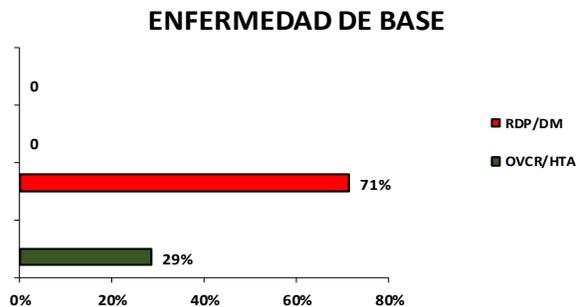


Así mismo, predominó el sexo masculino, con 5 (71%) respecto del femenino (2). Actualmente se acepta un escaso protagonismo del sexo masculino, así también la incidencia se hace mayor en la medida que nos adentramos en aquellas poblaciones por encima de 60 años. ⁽¹¹⁾ Esto coincide con estudios internacionales en los que se

reconoce al GNV consecuencias de otras enfermedades de largo curso con debut semiológico por encima de la quinta década de vida. ^(12,13)

Nuestra casuística relacionó a dos grupos diagnósticos con diagnósticos de RDP/DM (71%) y la OVCR/HTA (29%); ambas con mayor frecuencia asociadas al origen del GNV en nuestro servicio.

Gráfico #2



Las tres causas predisponentes más comúnmente ligadas GNV son la RD (33%), la OVCR isquémica (33%) y al Síndrome de isquemia ocular (13%). ⁽⁵⁾ Según el estudio de Redondo Piñó LR et al, que relaciona al GNV con la isquemia retiniana, reporta que un 45 % de las OVCR evoluciona al GNV, con un riesgo de aparición máximo entre los 7 u 8 meses. Así mismo, la prevalencia de GNV en RD es de 2 %, pero aumenta hasta 21 % en RDP, en esta última la presencia de NVI puede ser de hasta un 65 %. Dicho estudio notifica que, según estudios realizados en nuestro país, se ha podido demostrar una elevada relación entre pacientes diabéticos con RDP y el GNV. ⁽¹⁴⁾

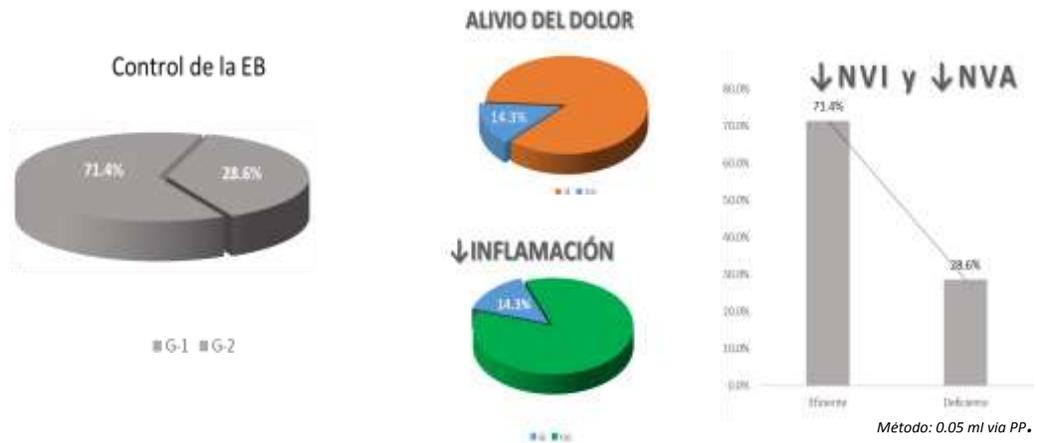
Durante los 6 meses de seguimiento de la investigación, el 71.4% de la muestra logra mantener un control eficiente de la EB (Tabla#1). Nótese en el Gráfico#3, como es menor el porcentaje de pacientes que sufren dolor e inflamación tras la aplicación de IVB; así mismo la diferencia significativa ($p 0.05$), entre los grupos al momento de evaluar la regresión de la NVI y la NVA.

Tabla #1

CONTROL DE LA ENFERMEDAD DE BASE						
PACIENTE	PRE	1M	2M	3M	6M	CONTROL
P1	N	N	N	N	N	DEFICIENTE
P2	N	S	S	S	S	EFICIENTE
P3	N	S	S	S	S	EFICIENTE
P4	S	S	S	S	S	EFICIENTE
P5	N	N	N	S	S	DEFICIENTE
P6	S	S	S	S	S	EFICIENTE
P7	S	S	S	S	S	EFICIENTE

Control de la Enfermedad de Base (EB) por pacientes, luego de 6 meses de tratamiento.

Gráfico #3



En nuestro estudio el número de paciente (P1 y P5) que mostraron un control deficiente de la EB fue relacionado con la persistencia del dolor e inflamación, así como una pobre o ausencia regresión de la neovascularización. La rubreosis iridis (NVI y NVA) es el resultado del estímulo angiogénico (VEGF), mayormente a consecuencia de las enfermedades vasculares isquémicas del segmento posterior, tales como: RD, retinopatía hipertensiva, oclusiones vasculares, DR; así también, inflamaciones oculares crónicas y hemovítreo entre otras. ⁽¹⁵⁾ Tal afirmación se relaciona con el análisis de investigación que realizara Verdaguer J et al, en el que se explicita como en pacientes con RD a los que se aplicara terapias Anti-VEGF, los resultados fueron mejores cuanto más eficiente fuese el control en las glucemias de los pacientes que hicieron parte de la investigación. ⁽¹⁵⁾ Al mismo tiempo, Shazly TA et al en 2008, documentó como una intervención oportuna y adecuada de las

estrategias anti-GNV que incluya al tratamiento de la enfermedad causal de estímulo angiogénico, en su combinación con las terapias anti-angiogénicas, de PFCR entre otras, estaría en el camino de proporcionar mejores resultados. ⁽¹⁶⁾

Nuestro estudio, como propósito primero buscó mostrar los resultados tras la aplicación de IVB, aun en el concurso de otras modalidades de tratamiento. La tabla#2 muestra los diferentes tratamientos aplicados por pacientes. Nótese que en el 100% por ciento de pacientes se aplicó la IVB en combinación con al menos más de una modalidad de tratamiento, siendo que en solo dos de ellos (P1 y P5) se aplicó cirugía filtrante anti-glaucoma. Los mismos pacientes en que la EB no alcanzara un control eficiente durante el periodo de estudio.

Tabla #2

Modalidades de tratamiento por pacientes								
Tratamientos	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	%
PFCR	S	S	S	S	S	N	N	71.4%
CCT	S	N	N	N	S	N	N	28.6%
D-AG	S	S	S	S	S	S	S	100%
CF-AG	S	N	N	N	S	N	N	28.5%
IVB	s	s	s	s	s	s	s	100%

PFCR: Panfotocoagulación de la Retina; CCT: Ciclocrioterapia, D-AG: Drogas Anti-Glaucoma; D-AG: Cirugía Filtrante Anti-Glaucoma, IVB. S (si se aplicó)- N (no se aplicó)

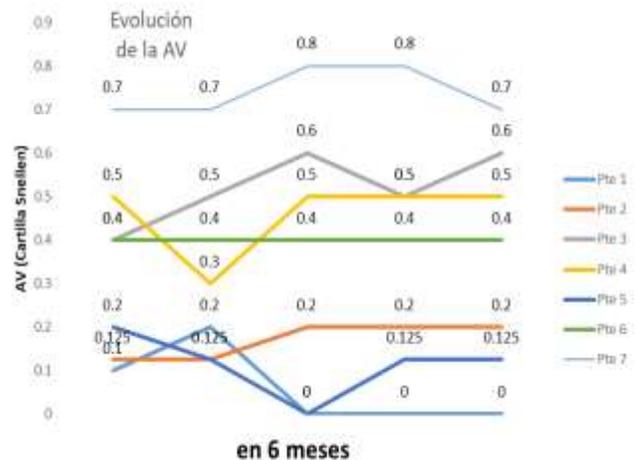
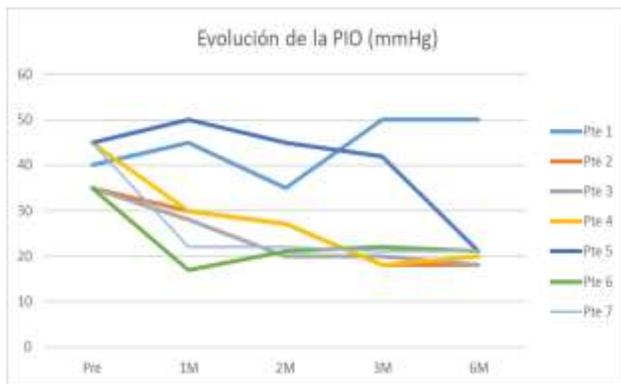
La estrategia de tratamiento del GNV tiene como diana disminuir la PIO, causa de la atrofia progresiva del nervio óptico y pérdida de la función visual. Ello justifica la presencia de drogas anti-glaucoma y procedimientos quirúrgicos en nuestro estudio. Al mismo tiempo la PFCR y los Anti-VEGF tienen la función de destruir a los tejidos isquémicos y contener la neoformación fibrovascular. Nuestro estudio guarda coincidencia con los enunciados hechos por Nguyen QD et al, en el que plantea que el rol del Anti-VEGF en el GNV no se encuentra aún bien definido; sin embargo, muestra resultados alentadores cuando se aplica oportunamente, asociado a la PFCR y en la preparación de las cirugías anti-glaucoma. ⁽⁵⁾

El Grafico#4 muestra el trayecto evolutivo (en 6 meses) de los pacientes. Nótese que, solo en el Pte1 la estrategia anti-GNV implementada no logra cuando menos

conservar los valores basales de PIO y AV del inicio de la investigación. En la mayor parte de los pacientes (Pte-2 al Pte-7), se alcanzó el éxito en el control de la PIO (21mmHg o menor al final del estudio). Así mismo, si bien en solo dos pacientes se alcanzó el éxito en la AVmc (Pte-2 al Pte-3), en la mayor parte de ellos se logró al menos conservar la AVmc basal, siendo que en solo un paciente (Pte-1) la visión final se encontró por debajo de la mostrada al inicio de la investigación.

Gráfico #4

Evaluación a los 6 meses



Nuestro resultado sugiere, tal como apunta la eficacia de la IVB es dependiente del estadio evolutivo del GNV en que se aplica, la gravedad de las lesiones estructurales del trabeculado y las alteraciones fisiopatogénicas de la enfermedad. El Anti-VEGF elimina de forma eficaz los neovasos, sin embargo, es incapaz de destruir el tejido fibrótico que se estaría estructurando en el AC y las PAS. ⁽¹⁷⁾ La cirugía filtrante tiene un bajo porcentaje de éxito. El Pte-1 del estudio transitó por todas las modalidades de tratamiento sin lograr al menos el control de la PIO. Este resultado sugiere, que pese a la aplicación del anti-VEGF como coadyuvante en la cirugía filtrante, como plantea en su estudio Gunther JB et al en la búsqueda de modular la cicatrización y el pronóstico quirúrgico ⁽¹⁸⁾ las cirugías anti-glaucoma pueden transitar el camino del fracaso. ⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES

El control eficiente de la enfermedad de base parece tener un efecto beneficioso en los mejores resultados de tratamiento del GNV.

La implementación del binomio PFCR/anti-VEGF en el tratamiento del GNV participa de manera alentadora en el balance entre pro-angiogénicos y anti-angiogénicos, así también en la disminución de la NVI y NVA.

La IVB parece reducir la necesidad de cirugía anti-glaucoma en el GNV, si consideramos que en nuestra muestra solo el 28.5% la requirió.

Dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso intraocular de BVI hay muchas incógnitas que permanecen sin resolver. A saber; su eficacia absoluta y comparada con otros antiangiogénicos, su posología (dosis, número e intervalo entre inyecciones) y efectos secundarios intraoculares y sistémicos^{10,13}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secondary Angle Closure Glaucoma without pupillary block. Neovascular Glaucoma. Angle Closure Glaucoma. Basic and Clinical Science Course 2019-2020. Chapter 5. (p. 132-138).
2. Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2001;108:1767-76.
3. Tah, V., et al., Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *J Ophthalmol*, 2015. 2015: p. 627674
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611.
5. Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 200-203 (DOI: 10.1159/000431196)
6. Sun Yaoyao et al., Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. Sun et al. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:150 DOI 10.1186/s12886-016-0327-9.
7. Kim D, Singh A, Annapurna S. Neovascular Glaucoma. En: Shaarawy TM. *Glaucoma Medical Diagnosis and Therapy*. Saint Louis (EE.UU.): Saunders Elsevier; 2009. p. 409-17.
8. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611.
9. J.S Penn(ed.), *Retinal and Choroidal Angiogenesis*, 407–418. 2008.
10. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology*. 2007;114:855-9.

11. Vasconcellos JP, Costa VP, Kara-Jose N. Neovascular glaucoma: epidemiology and prognostic factors. Proposal of a flow chart to guide the treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 1998;61(5):519-24.
 12. Mecano A, Fernández Vigo J, Chacon J, Pemanent JF. Epidemiología del Glaucoma en la población Diabética. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 71: 151 - 58.
 13. Xu Liang MD, Wang Ya, Xing MD, Jonas Jost B. Ocular Hypertension and Diabetes Mellitus in the Beijing Eye Study. *Journal of Glaucoma* 2009; 18(1):21-25.
 14. Redondo Piñó L R et al, Glaucoma neovascular, complicación de la isquemia retiniana. *Rev Cubana Endocrinol.* 2016;27(1).ISSN1561-2953
 15. Verdaguer J, Zanolli M, Sepúlveda G, García de los Ríos M, Domínguez A. Natural history of diabetic retinopathy in a retrospective cohort of type 1 diabetics. *Rev Med Chil.* 2009 Sep;137(9):1145-52.
 16. Shazly TA, Latina MA. Neovascular Glaucoma: Etiology, Diagnosis and Prognosis. *Inf Health Care [serie en Internet].* 2009 [citado 11 de diciembre de 2008];24(2). Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08820530902800801>
 17. Martínez-Carpio Pa et al, Eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de bevacizumab en el tratamiento del glaucoma neovascular: revisión sistemática. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2008; 83: 579-588.
 18. Gunther JB, Altaweel MM. Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Ocular Disease. *Survey of Ophthalmology* 2009; 54: 372-400.
 19. Elgin U, Berker N, Batman A. Trabeculectomy with mitomycin C combined with direct cauterization of peripheral iris in the management of neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2006; 15: 466-470.
-