

# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



## Original

# Coriorretinopatía serosa central recidivante y crónica. Estudio del espesor retiniano al mes del tratamiento con una inyección de bevacizumab intravítreo

I. Gregori-Gisbert<sup>a,\*</sup>, F. Aguirre-Balsalobre<sup>b</sup>, J. García-Sánchez<sup>b</sup>, G. León-Salvatierra<sup>a</sup>,  
E. Mengual-Verdú<sup>a</sup> y J.R. Hueso-Abancéns<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

<sup>b</sup> Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO), Servicio de Oftalmología Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2010

Aceptado el 3 de mayo de 2011

On-line el 11 de octubre de 2011

#### Palabras clave:

Bevacizumab

Coriorretinopatía serosa central

### RESUMEN

**Propósito:** Evaluar la eficacia de la inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados de coriorretinopatía serosa central crónica.

**Método:** Estudio de ocho pacientes con coriorretinopatía serosa central tratada con inyección intravítrea de bevacizumab. Se incluye la agudeza visual con la escala de Snellen y el grosor de la mácula, ambas pre- y post-inyección.

**Resultados:** La edad media de los pacientes fue de 50,25 años. El estudio se evaluó al cabo de un mes de evolución. La agudeza visual previa media fue de  $0,431 \pm 0,249$  líneas de visión y la posterior a la inyección fue de  $0,631 \pm 0,310$  líneas de visión ( $P = 0,017$ ). El grosor medio de la mácula fue de  $351,25 \pm 78,492 \mu\text{m}$  y post-tratamiento de  $183,50 \pm 22,640 \mu\text{m}$  ( $P = 0,012$ ).

**Conclusión:** El bevacizumab intravítreo puede ser una alternativa en los pacientes con coriorretinopatía serosa central ya que existe una mejoría objetiva tanto de la agudeza visual como del grosor macular objetivado con tomografía de coherencia óptica.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Recurrent and chronic central serous chorioretinopathy. Retina thickness evaluation one month after intravitreal bevacizumab injection

#### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the efficacy of intravitreal injection of bevacizumab in patients with chronic central serous chorioretinopathy.

**Methods:** A study of 8 patients with central serous chorioretinopathy who were treated with intravitreal injection of bevacizumab. We studied the visual acuity with Snellen's method and the foveal thickness, before and after the injection.

**Results:** The mean age of the patients was 50.25 years. After one month of follow-up, visual acuity before the injection was  $0.431 \pm 0.249$  vision lines and after was  $0.631 \pm 0.310$  vision lines ( $P = .017$ ). The foveal thickness was  $351.25 \pm 78.492 \mu\text{m}$  and after treatment was  $183.50 \pm 22.640 \mu\text{m}$  ( $P = .012$ ).

#### Keywords:

Bevacizumab

Central serous chorioretinopathy

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: airengg@hotmail.com (I. Gregori-Gisbert).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.oftal.2011.05.021

**Conclusions:** Intravitreal bevacizumab can be an alternative treatment in patients with serous central chorioretinopathy as it leads to a better objective visual acuity and foveal thickness with optical coherence tomography.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La coriorretinopatía serosa central (CSC) es una enfermedad idiopática que se caracteriza por un desprendimiento seroso de la retina neurosensorial (DNE).

Generalmente afecta a varones sanos jóvenes que cursan con visión borrosa, metamorfopsia y en ocasiones con escotomas paracentrales. Se han asociado diferentes factores con la aparición de la CSC como el tipo A de personalidad, algunos fármacos psiquiátricos y sobre todo con el estrés, aunque no existen aún estudios concluyentes<sup>1</sup>.

Existen diferentes opciones de tratamientos tanto farmacológicos, que incluyen la acetazolamida, antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la anhidrasa carbónica y otras técnicas como la fotocoagulación con láser argón y la terapia fotodinámica.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la inyección de bevacizumab intravítreo en la CSC como nueva alternativa de tratamiento.

## Sujetos, material y método

Se estudiaron ocho ojos de ocho pacientes, que presentaban un cuadro recidivante de DNE. Tras tres meses de evolución, tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral durante un mes (acetazolamida), a dosis de 500 mg/día, no se había resuelto el DNE y persistían los síntomas, donde se decide entonces la inyección intravítrea de bevacizumab (Avastin®), la cual se realiza una semana después.

Todo ello documentado con tomografía de coherencia óptica (OCT), modelo SOCT Copernicus, OPTOPOL Technology (Alemania), con el análisis predeterminado por el software para medir espesores.

Las variables principales a estudio fueron:

- la agudeza visual con la escala de Snellen previa y posterior al tratamiento con el fármaco.
  - grosor macular en  $\mu\text{m}$ , midiendo el espesor a nivel foveal mediante OCT, previa y posterior al tratamiento del fármaco.
- Todas las mediciones se realizaron por el mismo examinador.

Además se recogieron datos demográficos de los pacientes, así como si el ojo afecto era derecho o izquierdo (tabla 1).

Se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas como cardiopatías, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo previo y mujeres en edad fértil. Como antecedentes sistémicos y oftalmológicos encontramos al paciente 1 con hipertensión arterial sistémica, al paciente 3 con cirugía refractiva hace 5 años, al paciente 5 que era pseudofáquico y al paciente 7 con obesidad y ansiedad en tratamiento. Todos ellos presentaban alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) excepto los pacientes 2 y 4, que habían padecido un solo episodio de

CSC con resolución espontánea a los cinco meses pero que debido a su profesión, preferían una mayor brevedad de los síntomas del episodio. El paciente 6 presentaba ya una gran atrofia del EPR debido a cuatro episodios de CSC durante su vida, pero se le dio como opción alternativa para intentar resolver el episodio antes. El resto había presentado anteriormente un episodio de CSC de duración mayor a los seis meses. Todos los pacientes en sus anteriores episodios fueron tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica vía oral durante un mes, a dosis de 500 mg/día. El estudio se realizó con la aprobación del comité ético del hospital y todos los pacientes firmaron el consentimiento autorizando el tratamiento con bevacizumab intravítreo bajo la figura de uso compasivo.

Todas las inyecciones se realizaron en quirófano bajo condiciones de asepsia. La dosis empleada de bevacizumab era de 1,25 mg en 0,05 ml. Posteriormente se trataron con antibiótico tópico (ciprofloxacino) durante 10 días. Los pacientes se revisaron a los 10 y 30 días tras la inyección; en las revisiones se recogieron además de los datos de las variables de estudio, la presencia o no de mejoría subjetiva de los síntomas (Spss15.0).

## Resultados

La edad media fue de 50,25 años, 50% ojos derechos y otro 50% ojos izquierdos, siete varones y una mujer.

La agudeza visual media previa fue de  $0,431 \pm 0,249$  líneas de visión.

Tras un mes de la inyección se midió de nuevo la agudeza visual comprobando efectivamente un aumento en las líneas de visión con una media de  $0,631 \pm 0,310$  líneas de visión, ( $P=0,017$ ) (test de Wilcoxon), resultado estadísticamente significativo (tabla 2). Siete de los ocho pacientes obtuvieron mejoría subjetiva de los síntomas y agudeza visual. Como hemos mencionado anteriormente, este paciente presentaba una gran atrofia del EPR porque había tenido varios episodios recurrentes de DNE.

El grosor medio de la mácula previo a la inyección era de  $351,25 \pm 78,492 \mu\text{m}$ . Cuatro pacientes presentaban en la angiografía fluoresceínica el punto de fuga cercano a fóvea, en el resto no se observaba puntos de fuga claros, sino difusos.

El grosor medio de la mácula tras la inyección intravítrea de bevacizumab fue de  $183,50 \pm 22,640 \mu\text{m}$  ( $P=0,012$ ) (test de Wilcoxon) (tabla 3). Las figuras 1 y 2 muestran ejemplos de dos pacientes.

Todos los pacientes presentaron una mejoría subjetiva de los síntomas excepto el paciente 6, que presentaba previamente una baja agudeza visual y alteraciones oftalmoscópicas a nivel del EPR.

Además, en todos ellos hubo una disminución significativa de líquido subretiniano tras la inyección de bevacizumab, no obstante, en algunos casos la disminución fue parcial,

**Tabla 1 – Datos de los pacientes de nuestra serie de casos**

Paciente	Edad	Sexo	AV pre	AV post	OCT pre	OCT post
1	54	Varón	0,2	0,6	292	180
2	48	Varón	0,7	1	391	176
3	56	Varón	0,5	0,6	263	195
4	46	Varón	0,7	1	480	190
5	61	Varón	0,2	0,4	249	160
6	45	Varón	0,05	0,05	400	230
7	43	Varón	0,6	0,7	355	159
8	49	Mujer	0,5	0,7	380	178

AV post: agudeza visual posterior al tratamiento; AV pre: agudeza visual previa al tratamiento; OCT post: espesor medido en la OCT posterior al tratamiento; OCT pre: espesor medido en la OCT previa al tratamiento.

**Tabla 2 – Comparación de la agudeza visual previa y posterior a la inyección de bevacizumab**

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Z	P
AV pre	8	0,4313	0,24920	0,05	0,70	-2,379	0,017
AV pos	8	0,6313	0,31046	0,05	1,00		

Test de Wilcoxon.

**Tabla 3 – Comparación del espesor retiniano medido en  $\mu$  previa y posterior a la inyección de bevacizumab**

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Z	P
PRE	8	351,25	78,492	249	480	-2,521	0,012
POS	8	183,50	22,640	159	230		

Test de Wilcoxon.

quedando un mínimo DNE, que no producía sintomatología a los pacientes.

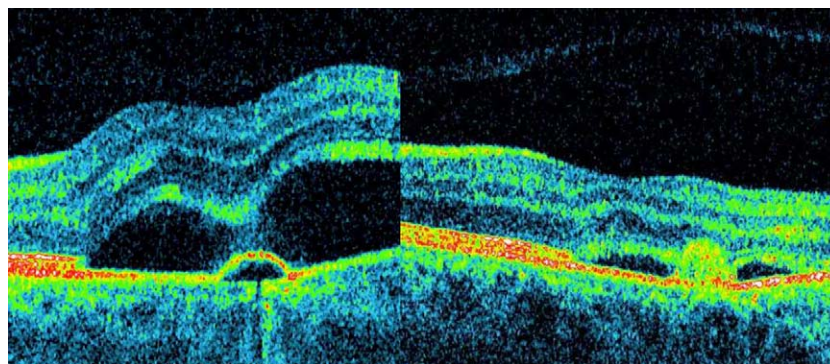
## Discusión

La CSC es una enfermedad sin un esquema claro de tratamiento. Clásicamente se han empleado diversos tratamientos médicos para esta ella, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos o sistémicos<sup>2</sup>. Sin embargo, solo resultan beneficiosos en aquellos pacientes con primeros episodios de DNE, cuando este desprendimiento es pequeño.

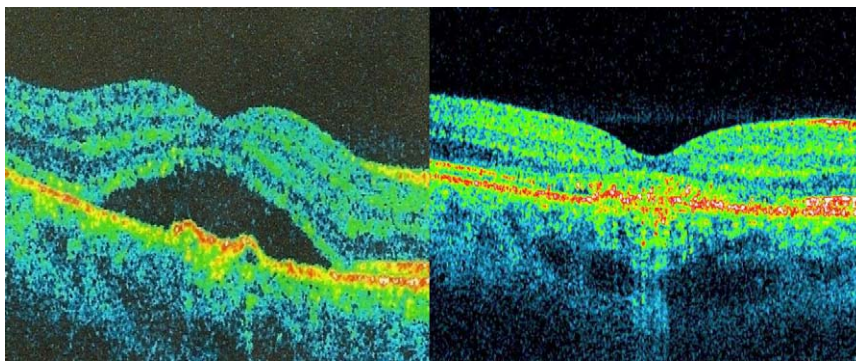
Otros tratamientos empleados son la fotocoagulación con láser argón y la terapia fotodinámica. El primero se realiza si en

la angiografía se ve un punto claro de fuga, siempre y cuando nunca esté cercano a la fovea, pues las complicaciones de la expansión de la cicatriz y las consecutivas alteraciones graves del epitelio pigmentario de la retina pueden reducir drásticamente la visión del paciente. La terapia fotodinámica se ha empleado en pacientes con CSC crónica. Sin embargo, se ha sugerido que esta puede producir neovascularización corioidea a largo plazo<sup>3</sup>.

La fisiopatología es aún desconocida. Se cree que existen pequeñas alteraciones de las funciones de barrera y bombeo del epitelio pigmentario de la retina. Gracias a la angiografía con verde de indocianina se han observado estas zonas de hiperpermeabilidad que derivan posteriormente en el DNE.



**Fig. 1 – Varón de 46 años que desde hace un año presenta corioidopatía serosa central del OI en seguimiento. Izquierda) Su AV previa es de 0,7 y en la OCT se observa desprendimiento del neuroepitelio asociado a desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina. Derecha) Se decide la inyección de bevacizumab, observándose al mes una mejoría de su AV de 1 y en la OCT una gran disminución de líquido.**



**Fig. 2 – Varón de 45 años con coroidopatía serosa central de muy larga evolución en OI descrita hace varios años. Izquierda) Su AV era de 0,05 y en el fondo de ojo se observa una alteración del epitelio pigmentario. Pese al largo tiempo de evolución, se decide intentar tratamiento con bevacizumab. Derecha) Al mes, su AV no aumentó pero en la OCT se observó un aplanamiento completo del desprendimiento y reabsorción del líquido subretiniano.**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une de forma selectiva a una proteína que se llama factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se ha utilizado en el campo de la oftalmología en varias afecciones como la neovascularización coroidea miópica, la retinopatía diabética, la oclusión de vena central de la retina, el glaucoma neovascular, etc<sup>4</sup>. No se conoce el mecanismo del bevacizumab en la CSC, pero se cree que quizás está relacionado con la afectación de la permeabilidad vascular. Los hallazgos ultraestructurales encontrados en modelos experimentales de CSC crónica demuestran que la fuga del líquido subretiniano proviene de la disrupción de la barrera hemato-retiniana externa causada por la degeneración de las células del epitelio pigmentario acompañada de daño en las células endoteliales de la coriocapilar. Se ha postulado que cierto grado de congestión venosa o capilar posterior a la isquemia en uno o varios sectores coroides podría ser la causa de la hiperpermeabilidad asociada a la CSC crónica, así como el estímulo para la sobreexpresión de VEGF en estos pacientes<sup>5</sup>.

En nuestra serie de casos se ha comprobado efectivamente una disminución del DNE en todos ellos, correspondiente a una disminución de la permeabilidad vascular que apoyaría esta hipótesis del mecanismo de acción del bevacizumab en los pacientes con CSC crónica.

Junto con la disminución del DNE también hemos comprobado en nuestro estudio la mejoría tanto objetiva como subjetiva de la agudeza visual, excepto en uno de los pacientes. Dicho paciente partía de una visión inicial inferior a 0,1 líneas de visión, debido a que presentaba una alteración del EPR muy extensa. Se sabe que la agudeza visual de los pacientes con un primer episodio de CSC generalmente se recupera, aunque esto se produce meses después de la resolución del DNE cuya resolución espontánea se alcanza hasta en un 80-90% de los casos a los 4 meses. Por ello en la mayoría de las ocasiones no se realiza tratamiento de entrada. Con frecuencia después persisten metamorfopsia leve, escotomas tenues, alteraciones de la sensibilidad al contraste y defectos ligeros de la visión del color, explicados por las alteraciones sufridas ultraestructuralmente durante el episodio de CSC. Algunos ojos sin embargo, sufren una disminución permanente de la agudeza visual, y hasta un 50% de los pacientes

presentan episodios recidivantes. En la literatura la mayoría de los autores usa el bevacizumab para tratar pacientes con CSC crónica<sup>6</sup> y hay pocos pacientes tratados en el primer episodio<sup>7</sup>, aunque en todos ellos la resolución del cuadro se produce tras el tratamiento. La controversia aparece porque no se sabe si la resolución se debe al uso del fármaco o a la historia natural de la enfermedad<sup>4</sup>. Es lógico pensar con los resultados que hemos obtenido y comparándolos con lo publicado, que el tratamiento con bevacizumab aceleraría el proceso de resolución, por lo que cabe pensar también que habría menos probabilidad de sufrir una mayor alteración del epitelio pigmentario al recortar la duración del episodio y las repercusiones visuales en los pacientes serían menores<sup>8</sup>.

En ningún caso existió recidiva, aunque el período de seguimiento muy limitado (1 mes) no permite conocer la evolución a medio plazo.

Podemos concluir que la terapia antiangiogénica (bevacizumab) podría ser útil en el tratamiento de la CSC recidivante y crónica para acelerar la resolución del cuadro clínico, ya que hemos observado en esta serie de casos una disminución del líquido subretiniano y una mejoría objetiva y subjetiva, siempre y cuando el largo tiempo de evolución de la enfermedad no haya producido daños irreversibles de los fotorreceptores y otras estructuras retinianas. Sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones de este estudio, como son el pequeño número de pacientes y la falta de un grupo control. Para saber si se aporta algún beneficio real con esta modalidad terapéutica, haría falta realizar en un futuro estudios aleatorizados con un mayor número de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Wang M, Munch I, Hasler P, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:126-45.

2. Ontiveros-Orozco I, García-Franco R, Levine-Berevichez A, López-Star E, Rojas-Juárez S, et al. Brinzolamida tópica para el tratamiento de la coroidorretinopatía serosa central idiopática. *Rev Mex Oftalmol.* 2006;80:132-7.
3. Reche-Frutos J, Calvo-González C, Donate-López J, Saenz-Francés F, et al. Terapia fotodinámica en coriorretinopatía serosa central crónica severa. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83:9-14.
4. Quiroz-Mercado H, Vélez-Montoya R, Fromow-Guerra J, Guerrero-Naranjo J, Moreno-Páramo D, Morales-Cantón V. Terapia antiangiogénica ocular: experiencia clínica en México. *Gac Méd Méx.* 2008;144:245-53.
5. Regillo C, Hollkamp N, Johnson M, Kaiser P, Schubert H, Spaide R, et al. Curso de ciencias básicas y clínicas. Sección 12: retina y vítreo. 2008-2009. Barcelona, España, SL: Elsevier; 2009.
6. Schaal K, Hoeh A, Scheuerle A, Schuett F, Dithmar S. Intravitreal bevacizumab for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Eur J Opht.* 2009;19: 613-7.
7. Torres-Soriano M, García-Aguirre G, Kon-Jara V, Ustariz-Gonzales O, Abraham-Marín M, Ober M, et al. A pilot study of intravitreal bevacizumab for the treatment of central serous chorioretinopathy (Case reports). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:1235-9.
8. Jin Lim S, In Roh M, Woong Kwon O. Intravitreal bevacizumab injection for central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2010;30:100-6.