



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Original

Bevacizumab (Avastin®) intracamerular en el manejo quirúrgico del glaucoma neovascular[☆]

H. Fernández Jiménez-Ortiz*, S. Perucho Martínez, N. Toledano Fernández y E. Martín Giral

Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2011

Aceptado el 11 de septiembre de 2011

On-line el 20 de julio de 2012

Palabras clave:

Bevacizumab

Glaucoma neovascular

Cirugía filtrante

Antiangiogénicos

Inyección intraocular

R E S U M E N

Propósito: Describir una serie de casos con glaucoma neovascular que fueron tratados con bevacizumab intracamerular previo a la cirugía filtrante.

Diseño: Descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos.

Métodos: Cinco ojos de cinco pacientes con glaucoma neovascular de cualquier causa candidatos a cirugía filtrante recibieron previamente una inyección de bevacizumab (1,25 mg/0,05 ml) intracamerular como tratamiento de la neovascularización angular. Se describen los resultados observados a la semana y a las 4 semanas poscirugía.

Resultados: Bevacizumab produjo una regresión importante de los neovasos y de la presión intraocular. Se detectó un único caso de sangrado postoperatorio.

Conclusiones: Bevacizumab intracamerular previo a cirugía filtrante de glaucoma disminuyó la neovascularización del segmento anterior y la presión intraocular a las 4 semanas de su administración y resultó eficaz en impedir el sangrado intra- y postoperatorio. También constituye una prometedora vía de investigación para prevenir las complicaciones quirúrgicas.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intracameral bevacizumab (Avastin®) in the management of neovascular glaucoma surgery

A B S T R A C T

Purpose: To describe a case series of neovascular glaucoma treated with intracameral bevacizumab prior to filtering surgery.

Design: Descriptive, retrospective case series.

Methods: Five eyes of 5 patients with neovascular glaucoma due to any cause candidates to filtering surgery who had previously received an injection of intracameral bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) as treatment for neovascularization of anterior chamber. Results observed one week and 4 weeks postsurgery are reported.

Results: Bevacizumab produced regression of the angle neovascularization and the intraocular pressure. Only one case of postoperative bleeding was detected.

Keywords:

Bevacizumab

Glaucoma neovascular

Filtering surgery

Angiogenesis inhibitors

Injections intraocular

[☆] Este trabajo fue expuesto en el VI Congreso Iberoamericano Internacional en La Habana, mayo de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hector.fernan@hotmail.com (H. Fernández Jiménez-Ortiz).

0365-6691/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.oftal.2011.09.025>

Conclusions: Intracameral bevacizumab prior to filtering surgery of neovascular glaucoma diminished the neovascularization and intraocular pressure after 4 weeks of its administration and was effective in preventing intraoperative and postoperative bleeding. It also constitutes a promising way of investigation to prevent surgical complications.

© 2011 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Bevacizumab ([BVI]: Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal recombinante con especificidad para todas las isoformas activas del factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A)¹. Fue diseñado para uso intravenoso y aprobado en 2004 para cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia. Hasta la fecha no está aprobada su administración intraocular². Sin embargo numerosos estudios sugieren un papel beneficioso para uso oftálmico.

Tripathi et al.³ documentaron en 1998 el incremento del VEGF-A en humor acuoso de pacientes con glaucoma neovascular (GNV). Mason et al.⁴ propusieron BVI intravítreo para pacientes con GNV, hemorragias recurrentes de los neovasos iridianos y para aquellos con neovasos a pesar de panfotocoagulación (PFC). Jonas et al.⁵ documentan en dos casos la normalización de la presión intraocular (PIO) en los que se empleó BVI intravítreo concomitantemente a la cirugía filtrante en GNV. Andreoli et al.⁶ han propuesto utilizar el BVI intravítreo en los pacientes a los que se les realiza panfotocoagulación para evitar el cierre completo del ángulo mientras esta hace su efecto.

La administración de BVI en procesos de neovascularización del segmento posterior está ampliamente documentada^{5,7,8}. Sin embargo su administración intracamerular puede constituir una ayuda también en procesos de neovascularización del segmento anterior (fig. 1)^{6,8-12}. Wakabayashi et al.¹³ observaron un control adecuado de la PIO en pacientes con GNV sin cierre del ángulo si se administraba en estadios precoces. Recientemente se ha publicado una serie de 6 casos¹⁴ con glaucoma neovascular e inyección de BVI previa a panfotocoagulación o cirugía filtrante en la que se sugiere

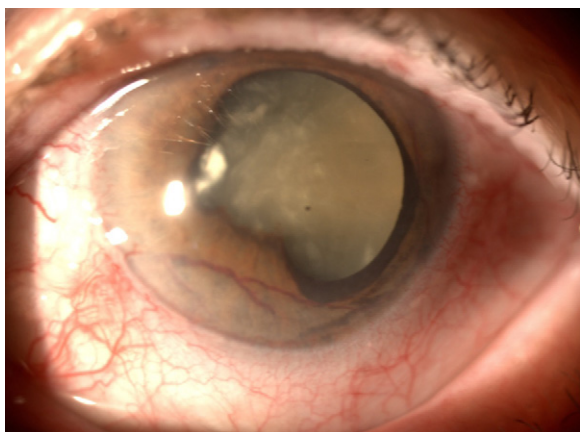


Figura 1 – Rubeosis iridis y sinequias iridianas en midriasis farmacológica.

el efecto coadyuvante de esta técnica en un uso previo a la cirugía. En estadios avanzados no parece haber control de PIO pero sí mejoría de resultados quirúrgicos cuando se emplea BVI como adyuvante.

El único estudio comparativo que los autores hemos encontrado es una serie de casos retrospectiva en la que Chen et al.¹⁵ encuentran una mejor agudeza visual a los 6 meses de seguimiento en pacientes con GNV tratados con BVI intravítreo más trabeculectomía comparados con trabeculectomía sola.

El objetivo del presente estudio es describir una serie de casos con glaucoma neovascular tratados con BVI intracamerular previo a la cirugía filtrante del glaucoma.

Sujetos, material y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos informática del Hospital Universitario de Fuenlabrada y se seleccionaron las historias clínicas con los siguientes criterios de inclusión:

- GNV de cualquier causa. Se consideró GNV una PIO mantenida de ≥ 21 mmHg como consecuencia de un proceso isquémico ocular y presencia de neovascularización en segmento anterior o ángulo irido-corneal.
- Ser candidato para tratamiento quirúrgico del GNV con cirugía filtrante y administración de BVI (única dosis de 1,25 mg/0,05 ml) intracamerular 24 h antes de dicha cirugía.

En todas las cirugías se había implantado la válvula de Ahmed por ser con la que mayor experiencia cuenta nuestro centro. La indicación de cirugía se estableció en caso de fracaso de control tensional y sintomático a pesar de haber recibido PFC y al menos dos fármacos hipotensores oculares.

Se excluyeron los casos que hubieran recibido alguna dosis de antiangiogénico (BVI, ranibizumab o pegaptanib) intraocular o sistémico previa.

Se consideró que con la administración intracamerular se sorteaban algunos de los riesgos propios de la intravítrea como catarata iatrogénica, lesiones regmatógenas retinianas, difusión subconjuntival del fármaco... Puesto que el objetivo es actuar sobre la neovascularización de iris y ángulo, la vía intracamerular podría permitir la actuación del BVI sobre los neovasos del GNV asumiendo menos riesgos para el ojo.

La inyección de BVI en cámara anterior se realizó con aguja 30 g y ayuda de microscopio quirúrgico.

Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de que la indicación de BVI intracamerular corresponde a uso compasivo y que no hay evidencia actualmente que recomiende su administración. Todos firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Se investigaron todas las variables que se consideraron relevantes para describir el efecto de BVI intracamerular en

Tabla 1 – Características de los casos estudiados

	Edad	Sexo	Glaucoma previo	Causa de la neovascularización	Seguimiento (semanas)	Tratamientos previos	Sangrado intraoperatorio	Sangrado postoperatorio inmediato (< 48 h)
Caso 1	62	V	No	RNDP	7	PFC, FC	No	Sí
Caso 2	83	M	No	RNDP	24	PFC, FC, BCZv	No	No
Caso 3	33	V	No	TVCR	18	PFC, B/T, ATR, ACZ, DXT	No	No
Caso 4	58	V	No	RNDP	13	PFC, B/T, ACZ	No	No
Caso 5	33	V	HTO postuveítis	Desconocida	10	PFC, D/T, DXTc	No	No

ACZ: acetazolamida oral; ATR: atropina en colirio; B/T: tartrato de brimonidina/maleato de timolol en colirio; BCZv: bevacizumab intravítreo; D/T: dorzolamida/timolol en colirio; DXT: dexametasona oral; DXTc: dexametasona colirio; FC: facotrabeculectomía; HTO: hipertensión ocular; M: mujer; PFC: panfotocoagulación; RNDP: retinopatía diabética proliferativa; TVCR: trombosis de la vena central de la retina; V: varón.

Tabla 2 – Presión intraocular antes de bevacizumab, una semana y 4 semanas después

	Presión intraocular (mmHg)		
	Inicial	Revisión una sem	Revisión 4 sem
Caso 1	35	7	13
Caso 2	30	14	16
Caso 3	38	40	28
Caso 4	40	12	22
Caso 5	43	13	16
Medias	37,2 ± 4,9(IC95%)	17,2 ± 13,02 (IC 95%)	19,0 ± 6,0(IC 95%)

la cirugía filtrante (tablas 1 y 2). La variable principal fue el sangrado en cámara anterior, bien intraoperatorio o postoperatorio. Los datos analizados fueron los recogidos 24-48 h antes de la inyección, una semana después y a las 4 semanas.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 11.5 (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Tras comprobar que la distribución de las variables no se ajustaba a la normalidad por la prueba de Kolmogorov-Smirnov se aplicaron test no paramétricos. La t de Student para datos apareados, para comparar los resultados de PIO antes y después de la intervención. La variable principal se estudió mediante el porcentaje y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados

La muestra se compone de cinco ojos de cinco pacientes, cuatro mujeres (80%) y un varón (20%). La edad media es de $53,8 \pm 21,23$ años (IC 95%). El tiempo de seguimiento medio fue de $14,4 \pm 6,7$ semanas (IC 95%). Las causas de la neovascularización fueron diversas: en 3, retinopatía diabética; uno, trombosis de la vena central de la retina y un último caso de etiología desconocida, posiblemente síndrome isquémico ocular. En todos los casos se había realizado PFC retiniana previa (tabla 1).

La PIO inicial se consideró la última registrada antes de la inyección de BVI, tomada entre 24 y 48 h antes. Su valor medio es $37,2 \pm 4,9$ (IC 95%). Se registraron las PIO a la semana y a las 4 semanas tras la inyección (tabla 2). La gonioscopia reveló cierre angular en grado variable por neovascularización en todos ellos (fig. 1 y tabla 3).

La comparación de medias antes y a las 4 semanas se realizó mediante prueba de t de Student para datos apareados. En esta se observan diferencias estadísticamente significativas (fig. 2); la PIO inicial oscila entre 42,1-32,3 mmHg y PIO a

las 4 semanas oscila entre 26,00-13,00 mmHg con una $p = 0,043$ (tabla 2).

Respecto a la variable principal, que es el sangrado intra y postoperatorio inmediato (< 24 h) y que se consideró positiva en caso de presentarse hifema, hemovítreo o hemorragia coroidea, no se dio ningún caso en el acto quirúrgico y un caso en el postoperatorio inmediato (tabla 1, figs. 3 y 4).

Otras variables registradas fueron la neovascularización angular y la máxima agudeza visual corregida (MAVC) (tabla 3). Respecto a esta última observamos que en la revisión de la primera semana, el caso 5 se encontraba igual y todos los demás habían empeorado. A las 4 semanas dos habían empeorado respecto al principio (casos 1 y 2) y los demás se encontraban igual. La rubeosis iridis mejoró en tres pacientes a las 4 semanas (casos 3, 4 y 5), permaneció igual en un caso (caso 1) y empeoró en otro (caso 2) (tabla 3). Estos datos no son

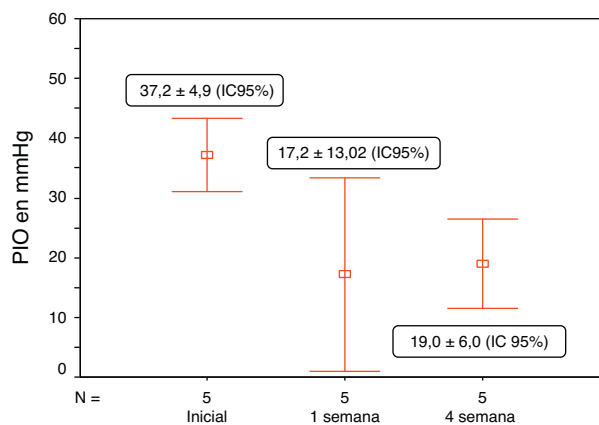
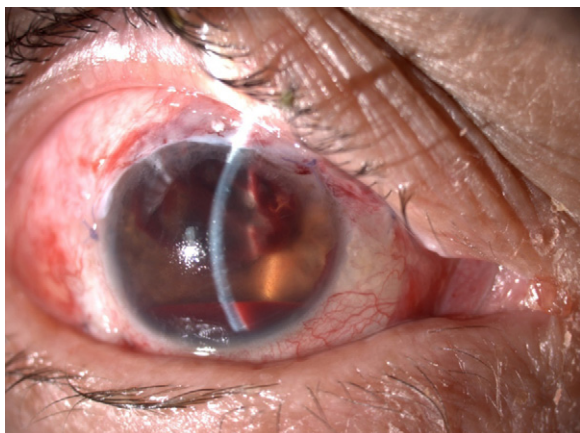


Figura 2 – Comparación de medias de presión intraocular inicial, una semana después de bevacizumab y a las 4 semanas del bevacizumab.

Tabla 3 – Máxima agudeza visual corregida y rubeosis iridis antes de bevacizumab, una semana y 4 semanas después

	Máxima agudeza visual corregida			Neovascularización en gonioscopia	
	Inicial	Revisión una sem	Revisión 4 sem	Inicial	Revisión 4 sem
Caso 1	0,4	PL	CD1m	0-180°	0-180°
Caso 2	0,05	PL	PL	0-180°	360°
Caso 3	0,05	CD2m	0,05	180-360°	0-180°
Caso 4	0,15	0,05	0,15	180-360°	0-180°
Caso 5	PL	PL	PL	360°	0-180°

PL: Percibe luz; CD1m: Cuenta dedos 1 metro; CD2m: Cuenta dedos 2 metros.

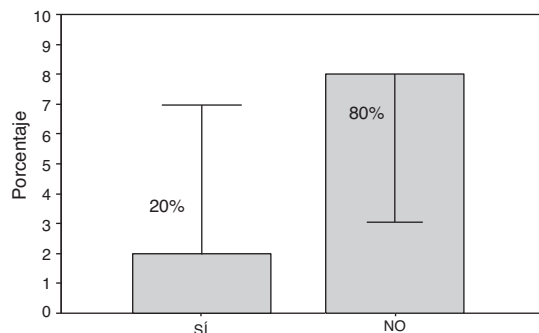
**Figura 3 – Hifema en postoperatorio de cirugía filtrante con válvula de Ahmed.**

discordantes con los observados en la serie de Wakabayashi et al. para los pacientes con GNV y ángulo cerrado¹². Ningún caso precisó retratamiento con BVI debido a que el control tensional y sintomático fue satisfactorio.

Discusión

Sobre la variable principal del estudio podemos decir que ningún paciente sufrió sangrado intraoperatorio y solo uno postoperatorio (caso 1: tabla 1 y fig. 3). En nuestra experiencia, sin el empleo de BVI el sangrado intra- y postoperatorio es considerablemente más frecuente que en la muestra, que es el 0 y el 20% respectivamente.

Los datos publicados sobre este tema refieren frecuencias de hifema en torno al 11,4% en el primer mes en una muestra

**Figura 4 – Frecuencia de sangrado postoperatorio.**

de 70 ojos de Montañez et al.¹⁶ y en torno al 5% en una muestra de 22 ojos de Luttrull y Avery¹⁷. No es posible analizar un contraste de hipótesis puesto que todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento. Tampoco podemos comparar nuestros datos con los estudios citados por ser muestras no análogas.

El efecto sobre la PIO se debe también a la cirugía filtrante, por lo que no podemos evaluar la magnitud ni el sentido del efecto del BVI intracamerular.

Con una muestra tan pequeña no se pueden identificar factores de riesgo para la mejoría o empeoramiento de la agudeza visual o rubeosis iridis, sin embargo cabe resaltar que el único caso que empeoró presentaba como característica diferencial que había recibido previamente BVI intravítrea 5 semanas antes.

Los riesgos de la administración de BVI intracamerular son endoftalmítis, desprendimiento de retina, cataratas y uveítis. En nuestra muestra no se observó ninguno de estos efectos. En la administración intravenosa se ha observado hipertensión, aumento de riesgo tromboembólico, perforación gastrointestinal, infarto de miocardio y hasta la muerte¹.

Los niveles séricos de BVI tras administración intravítrea son muy inferiores a los que se alcanzan tras administración intravenosa¹⁸, y en el estudio VISION¹⁹ que recoge los datos de de seguridad farmacológica durante 2 años no se observó incremento de enfermedad cardiovascular asociada a la administración sistémica. La vida media del BVI intravenoso es de 17-21 días², pero todavía está por determinar por cuánto tiempo se mantiene el efecto antiangiogénico tras su administración, y si hay algún tipo de efecto permanente.

En nuestra muestra el BVI intracamerular 24 h antes del implante de válvula de Ahmed resultó en una escasa frecuencia de sangrado en cámara anterior y un buen control tensional y sintomático a las 4 semanas.

Estos datos nos permiten sospechar un efecto beneficioso de BVI intracamerular para prevenir estas complicaciones. Asimismo, consideramos que la vía intracamerular representa algunas ventajas respecto a la intravítrea: disminuye el riesgo de catarata iatrogénica puesto que podemos visualizar la punta de la aguja en todo momento y desaparecen el riesgo de lesión regmatógena o difusión subconjuntival de antiangiogénico. Además la concentración de BVI en cámara anterior será probablemente mayor que en la administración intravítrea, sobre todo en pacientes fáquicos, aumentando así el efecto del fármaco sobre los neovasos del segmento anterior. Los posibles efectos tóxicos sobre la córnea no parecen clínicamente significativos según otros estudios realizados con inyección intracamerular de BVI¹⁴.

En estos momentos disponemos de varios estudios que corroboran la rápida respuesta de la neovascularización del segmento anterior a BVI y su utilidad en el control tensional, sintomatología y pronóstico del GNV^{14,19}. Al igual que en el polo posterior el efecto antiangiogénico es limitado en el tiempo y sabemos que el BVI no permite por sí solo controlar el estímulo angiogénico, siendo necesaria la vigilancia estricta y el tratamiento de la causa subyacente^{20,21}.

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}.

El BVI intracamerular para tratar la neovascularización del segmento anterior y prevenir complicaciones quirúrgicas constituye una prometedora vía de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus. *J Clin Oncol*. 2005;23:792-9.
2. Hudson PJ, Souriau C. Engineered antibodies. *Nat Med*. 2003;9:129-34.
3. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105:232-7.
4. Mason 3rd JO, Albert Jr MA, Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006;26:839-41.
5. Jonas JB, Spandau UH, Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res*. 2007;39:121-2.
6. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:502-8.
7. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16:437-9.
8. Kotecha A, Spratt A, Ogunbowale L, Dell'Omo R, Kulkarni A, Bunce C, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory neovascular glaucoma: a prospective, observational case series. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:145-50.
9. Cheng JY, Wong DW, Ang CL. Intraocular avastin (bevacizumab) for neovascularisation of the iris and neovascular glaucoma. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:72-4.
10. Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, Garg SJ, Moster MR. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol*. 2007;23:487-91.
11. Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, et al. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:158-60.
12. Ichhpujani P, Ramasubramanian A, Kaushik S, Pandav SS. Bevacizumab in glaucoma: a review. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:812-5.
13. Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H, Ikuno Y, Miki A, Gomi F, et al. Intravitreal bevacizumab to treat iris neovascularization and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2008;115:1571-80.
14. Duch S, Buchacra O, Milla E, Andreu D, Tellez J. Intracameral bevacizumab (Avastin) for neovascular glaucoma: a pilot study in 6 patients. *J Glaucoma*. 2009;18:140-3.
15. Chen CH, Lai IC, Wu PC, Chen YJ, Chen YH, Lee JJ, et al. Adjunctive intravitreal bevacizumab-combined trabeculectomy versus trabeculectomy alone in the treatment of neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:111-8.
16. Montañez FJ, Laso E, Suñer M, Amaya C. Implante de válvula de Ahmed. Nuestra experiencia 1995-2003. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80:239-44.
17. Luttrull JK, Avery RL. Pars plana implant and vitrectomy for treatment of neovascular glaucoma. *Retina*. 1995;15:379-87.
18. Siddiqui MA, Keating GM. Pegaptanib: in exudative age-related macular degeneration. *Drugs*. 2005;65:1571-7, discussion 1578-1579.
19. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham Jr ET, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. *Ophthalmology*. 2006;113:992-1001.
20. Ghosh S, Singh D, Ruddle JB, Shiu M, Coote MA, Crowston JG. Combined diode laser cyclophotocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38:353-7.
21. Saito Y, Higashide T, Takeda H, Murotani E, Ohkubo S, Sugiyama K. Clinical factors related to recurrence of anterior segment neovascularization after treatment including intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:964-72.