

El tratamiento de la membrana neovascular en las estrías angioides con bevacizumab

Marc Biarnés Pérez O.D. nº 10.194

Las membranas neovasculares son complicaciones finales comunes a diferentes patologías oculares. La más conocida de ellas es la degeneración macular asociada a la edad neovascular, pero también ocurre en la miopía magna, tras traumatismos o en las estrías angioides, entre otras. Precisamente en esta última entidad el tratamiento de esta complicación ha sido hasta la fecha desalentador. El presente artículo muestra el seguimiento durante seis meses de una paciente con membrana neovascular asociada a estrías angioides tratada mediante bevacizumab, un fármaco utilizado recientemente en el manejo de las membranas asociadas a la degeneración macular.

Palabras claves: estrías angioides, membrana neovascular, tratamiento, bevacizumab, *Avastin*[®].

La membrana neovascular (MNV) representa la proliferación de neovasos desde la coroides hacia la retina, donde provocan una pérdida visual rápida y severa si hay afectación foveal. Esta disminución de visión es secundaria a las hemorragias, exudados y líquido intra y subretiniano que provoca la propia MNV y que altera la arquitectura retiniana normal.

La MNV, también conocida como membrana subretiniana o neovascularización corioidea, es una complicación común a distintos procesos patológicos oculares, el más fre-

cuente de los cuales es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (**Fig. 1**)¹. Otras enfermedades menos conocidas en las que puede aparecer la MNV como proceso asociado son la miopía magna², la rotura corioidea tras traumatismo³, determinadas inflamaciones oculares⁴ o las estrías angioides⁵.

Las estrías angioides representan pequeñas dehiscencias en la membrana de Bruch, estructura adyacente al epitelio pigmentario de la retina. Estas discretas roturas se observan oftalmoscópicamente como lesiones pigmentadas lineales, de bordes serrados y que emanan normalmente desde la cabeza del nervio óptico hacia la periferia retiniana, siguiendo un curso serpenteante. Los hallazgos son típicamente bilaterales.

Las causas más frecuentes de pérdida visual en estos pacientes (y que se dan en más del 70% de los casos) se deben a los defectos en la membrana de Bruch, como el crecimiento de una MNV, el paso de una estría directamente sobre la fovea o una rotura corioidea provocada por un traumatismo mínimo. Además, cerca del 50% de los pacientes presentan una afectación sistémica asociada, la más común de las cua-

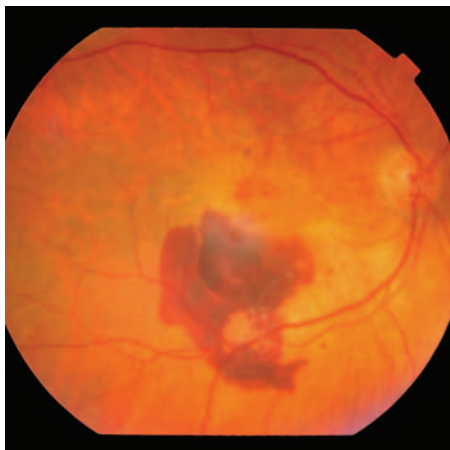


Fig. 1. MNV secundaria a DMAE neovascular.

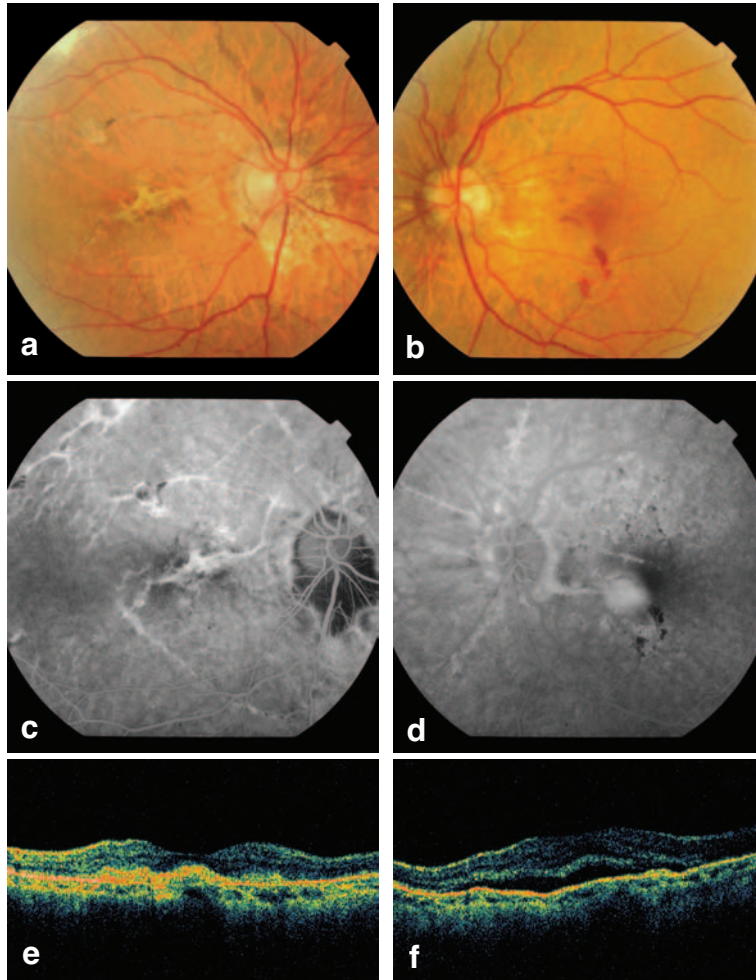


Fig. 2. **a.** Retinografía del OD en la que se aprecian las estrías que irradian desde el nervio óptico, así como la atrofia peripapilar y fibrosis en el área macular.

- b.** El OI también presenta las estrías y algunas hemorragias inferiores a la fóvea, sospechosas de MNV.
- c.** Angiografía del OD; las áreas de cicatrización se identifican como áreas hiperfluorescentes (blancas).
- d.** En el OI se puede ver la hiperfluorescencia difusa que provoca una MNV adyacente a la fóvea y a las hemorragias, que son hipofluorescentes (negras).
- e.** OCT del OD que muestra irregularidades a nivel del epitelio pigmentario de la retina por la fibrosis y engrosamiento difuso.
- f.** En el OI se puede apreciar un espacio negro entre la retina y el epitelio pigmentario indicativo de fluido subretiniano, provocado por la exudación de la MNV.

les es el pseudoxantoma elástico por afectación del tejido conjuntivo. También se pueden encontrar estrías angioides, aunque con menor frecuencia, en la enfermedad de Paget, algunas hemoglobinopatías o en el síndrome de Ehlers-Danlos⁵.

Hasta ahora, el tratamiento de la MNV en pacientes con estrías angioides mediante

fotocoagulación con láser⁶, terapia fotodinámica⁷ o cirugía⁸ ha obtenido resultados desalentadores.

Desde diciembre de 2004, los oftalmólogos disponen de fármacos para tratar la MNV secundaria a DMAE. Estos medicamentos, denominados "antiangiogénicos", bloquean la acción de una proteína, el VEGF (*vascular endothelial growth factor* o factor de crecimiento vascular endotelial), un mediador químico importante en el desarrollo de las MNV. Su inhibición ralentiza el crecimiento de la MNV, así como su permeabilidad, de modo que limitan la pérdida visual. A nivel ocular, los fármacos aprobados son *Macugen*[®] (pegaptanib sódico 0.3 mg) y *Lucentis*[®] (ranibizumab 0.5 mg).

Existe otro medicamento utilizado para el bloqueo del VEGF sistémico (de hecho, el primer anti-VEGF aprobado para su uso en humanos): *Avastin*[®], cuyo principio activo es bevacizumab. Este fármaco está aprobado para inhibir el crecimiento de neovasos en el tratamiento del cáncer de colon metastático, pero fue utilizado con éxito por oftalmólogos en pacientes con MNV secundaria a DMAE neovascular antes de la aprobación de los otros anti-VEGF y cuando las herramientas de las que disponían para tratar a estos sujetos eran poco satisfactorias (fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica). Su eficacia a corto y medio plazo y su bajo coste han popularizado su uso entre la comunidad oftalmológica en los últimos meses, de modo que miles de pacientes han sido tratados en todo el mundo con este fármaco, principalmente aquellos con MNV secundaria a DMAE neovascular.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con MNV secundaria a estrías angioides tratada mediante *Avastin*[®].

Presentación del caso

Mujer de raza blanca de 54 años de edad que acudió a la consulta por pérdida de visión en OI y metamorfopsia de una semana de evolución. Como antecedentes oculares, la paciente refirió padecer una enfermedad de la retina diagnosticada en otro

centro, aunque no recordaba el nombre. A nivel sistémico padecía hipertensión arterial, por la cual estaba bajo tratamiento médico. El resto de la anamnesis no mostró hallazgos significativos.

La exploración reveló una AV con su corrección habitual de +1.75 D en OD de 0.15 y de +3 D en OI de 0.1, sin mejora con el agujero estenopeico. Los hallazgos del segmento anterior y la presión intraocular se encontraron en límites normales, mientras que el examen del polo posterior mostró estrías angioides con sospecha de MNV activa en OI (Fig. 2a y b).

Se practicó entonces una angiografía fluoresceínica para confirmar la presencia de la MNV en OI (Fig. 2c y d). También se realizó una tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés); esta exploración permite la realización de cortes o "scanners" de estructuras del polo posterior rápidamente, de modo no invasivo y sin contacto, permitiendo así la visualización de secciones de la retina que recuerdan a las de un corte histológico, con resoluciones aproximadas de 10 micras. El resultado del OCT de la paciente se muestra en la Fig. 2e y f.

Paralelamente, se llevaron a cabo exploraciones que descartaron cualquier afectación sistémica asociada con las estrías angioides.

Las exploraciones oculares llevaron al diagnóstico de MNV secundaria a estrías angioides. Una vez discutidas las opciones terapéuticas con la paciente, ésta se inclinó por el tratamiento mediante inyección intravítrea de bevacizumab (*Avastin*[®]) AO.

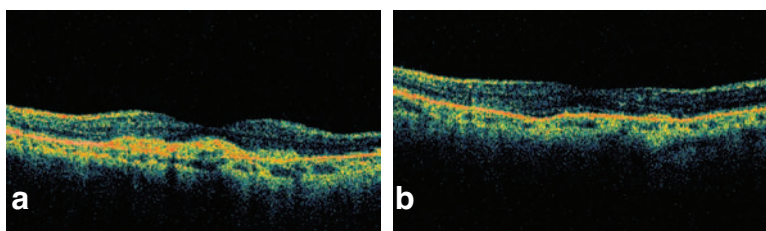


Fig. 3. **a.** El OCT del OD muestra una regularización del contorno macular.
b. En el OCT del OI se aprecia una disminución de los espacios negros, compatible con una reabsorción parcial del fluido subretiniano provocado por la MNV.

Esta vía de administración carece de complicaciones sistémicas importantes asociadas con la inyección intravenosa del fármaco, como la hipertensión arterial.

Diez días después del tratamiento, la AV mejoró a 0.4 en OD y 0.5 en OI; anatómicamente, el OCT mostró una reabsorción importante del fluido subretiniano (Fig. 3a y b).

Tras cuatro meses de seguimiento (Fig. 4a-f) y a pesar de que la paciente mantenía sus niveles de AV, se indicó repetir el tratamiento en AO para evitar una recidiva de la MNV. Como en las otras medicaciones utilizadas en terapia antiangiogénica, son necesarias varias inyecciones para mantener los resultados; se desconoce aún la dosificación óptima de bevacizumab.

En la última visita, tras seis meses desde la primera inyección, su AV corregida en OD era de 0.3 y en OI de 0.7. El OCT realizado en esa fecha se muestra en la Fig. 5a y b.

Desde la primera visita, el OCT indicaba que había tenido lugar una reducción del espesor foveal de 8 micras en OD y de 97 micras en OI, lo que se interpreta como una respuesta positiva al tratamiento y se correlaciona con la progresiva desaparición del fluido subretiniano.

Discusión

Hasta ahora, no se ha dispuesto de tratamientos eficaces en las MNV asociadas a las estrías angioides. La aplicación de la fotocoagulación con láser térmico no mejora la visión⁶ y la terapia fotodinámica no parece funcionar mucho mejor que la evolución natural de la enfermedad en este subgrupo de MNV⁷. La cirugía ha mostrado una efectividad limitada a medio plazo^{8,9}, con el inconveniente de que es una técnica compleja y que requiere de un especialista para su realización.

Desde su aprobación en diciembre de 2004, los anti-VEGF se han mostrado efectivos en el tratamiento de la MNV secundaria a DMAE^{10,11,12}. En general, los estudios publicados hasta la fecha han mostrado

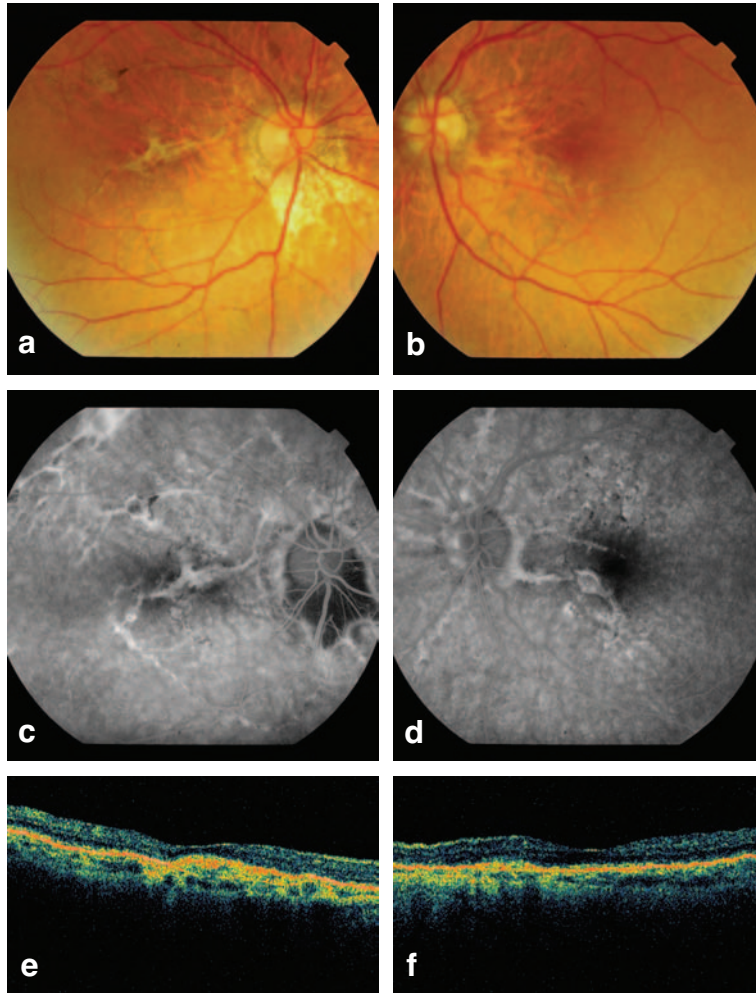


Fig. 4. **a.** El aspecto del fondo de ojo de OD no revela grandes cambios.
b. En el OI podemos apreciar la reabsorción de las hemorragias.
c. La angiografía de OD tampoco muestra variaciones significativas.
d. En OI se puede apreciar la menor intensidad de la hiperfluorescencia de la MNV, compatible con una menor actividad de la misma.
e. El OCT de OD muestra una regularización del contorno foveal.
f. La reabsorción del fluido subretiniano ha permitido la restauración de una morfología macular casi normal en OI.

una estabilización de la pérdida visual¹⁰, con la notable excepción de *Lucentis*^{®11, 12}, que ha sido la primera terapia que ha conseguido mejorar la AV pre-tratamiento en estos pacientes. Existen pocos casos descritos en su uso en otras causas de MNV¹³, pero la creencia de que en todas ellas en VEGF juega un papel importante, junto con las limitaciones de los tratamientos actuales en este tipo de patología, ha llevado a muchos oftalmólogos a tratar a pacientes con MNV secundarias a cualquier causa con antiangiogénicos. El presente caso describe otra

aplicación de esta terapia, la MNV asociada a estrías angioides, descrita por primera vez en la literatura según nuestro conocimiento por Teixeira et al¹⁴, con resultados igualmente satisfactorios: mejoras anatómicas y funcionales (el paciente pasó de una AV de cuenta de dedos a 2 metros a 20/30 tras 18 semanas de seguimiento).

En términos globales, la AV de esta paciente mejoró 2 líneas en OD y 6 líneas en OI. Las mejoras experimentadas en el OI son espectaculares y atribuibles a priori a la inhibición de la actividad de la MNV y a la reabsorción del fluido subretiniano. Más difícil era esperar mejoras en la AV de OD, en el que la paciente no refería sintomatología alguna, lo que, unido a su baja AV y al aspecto cicatrizal del fondo de ojo, hacía pensar en la larga evolución de la enfermedad en ese ojo. Este hecho realza la importancia de remitir al paciente al oftalmólogo para la valoración del caso. Es destacable que, en las imágenes del OD de la Fig. 4, ni el aspecto del fondo de ojo ni la angiografía muestran cambios significativos respecto a la situación pre-tratamiento, mientras que el OCT sí permite identificar diferencias que pueden ayudar a comprender mejor los cambios que se han producido en la visión del OD de la paciente.

Las mejoras experimentadas en nuestra paciente en términos de AV superan con mucho las observadas en los estudios realizados en pacientes con DMAE^{10, 12}; esto puede deberse al corto tiempo de seguimiento, de tan solo medio año (sabemos que estos pacientes tienden a perder visión con tiempos de seguimiento mayores) y/o al hecho de que las MNV en la DMAE tienden a ser mayores que en las otras causas de MNV, con lo que teóricamente existe una mayor afectación del tejido retiniano en esos casos.

Afirmar que el tratamiento de la MNV secundaria a estrías angioides es efectivo a partir de una descripción basada en un caso es, como mínimo, de poco rigor científico. Pero si tenemos en cuenta que el VEGF se considera un mediador importante en las MNV 15 (y no sólo en aquellas asociadas a DMAE) y la poca efectividad de los trata-

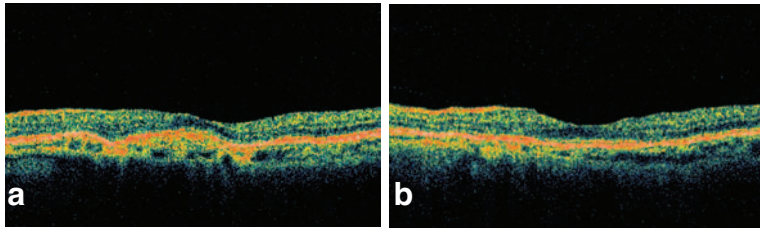


Fig. 5. **a.** El OCT del OD muestra ausencia de líquido intra y subretiniano, aunque se aprecian alteraciones a nivel del epitelio pigmentario por las propias estrías angioides.

b. El OCT de OI muestra una morfología retiniana prácticamente normal.

mientos actuales en las MNV asociadas a estrías angioides, los oftalmólogos disponen de una terapia alternativa que podría ser interesante en el manejo de estos pacientes.

Las repercusiones para el optometrista son inmediatas. Todos aquellos pacientes afectados con MNV secundarias a cualquier causa¹⁶ (no sólo DMAE) pueden ser susceptibles de ser tratados con mayor efectividad que hasta ahora, por lo que la detección precoz y remisión al especialista puede ayudar a mantener mayores niveles de visión en una patología típicamente muy agresiva. Las mejoras sorprendentes en la AV del OI de nuestra paciente, junto con la respuesta positiva en el OD, carente de sintomatología y en la que apenas se apreciaba actividad de MNV en alguna de las exploraciones llevadas a cabo, realzan la importancia de detectar esta complicación y remitir al oftalmólogo para que lleve a cabo una valoración de cada caso, independientemente del tiempo de evolución del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Neovascular (exudative) age-related macular degeneration. En: Ryan SJ. Retina (3rd edition). Ed Mosby 2001; 66: 1100-35.
- Soubrane G, Coscas GJ. Choroidal neovascularization in degenerative miopía. En: Ryan SJ. Retina (3rd edition). Ed Mosby 2001; 67: 1136-52.
- Steidl SM, Jones E. Linear and curvilinear streaks in the fundus. En: Steidl SM, Hartnett ME. Clinical pathways in vitreoretinal disease. Ed. Thieme 2003; 11: 159-60.
- Kanski JJ. Uveítis. En: Kanski JJ. Oftalmología clínica (4ª ed) 2000; 7: 231-82.
- Kanski JJ. Trastornos maculares adquiridos. En: Kanski JJ. Oftalmología clínica (4ª ed) 2000; 10: 377-80.
- Haruyama M, Yuzawa M. Utility of laser photocoagulation of choroidal neovascularization in angiod streaks. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2003; 107:311-5.
- Arias L, Pujol O, Rubio M et al. Long-term results of photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angiod streaks. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006; 244: 753-7.
- Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angiod streaks. Am J Ophthalmol 2003; 136: 580-2.
- Tanaka M, Shimada H, Haruyama M et al. Surgical removal of choroidal neovascularization in angiod streaks. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 2003; 107: 440-4.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004; 351: 2805-16.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al (for the MARINA Study Group). "Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration". N Engl J Med 2006; 355; 14: 1419-31.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al (for the ANCHOR Study Group). "Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration". N Engl J Med 2006; 355; 14: 1432-44.
- Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F et al. "Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization caused by pathological myopia". Br J Ophthalmol 2006 Aug 16; Epub ahead of print.
- Teixeira A, Moraes N, Farah ME et al. Choroidal neovascularization treated with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) in angiod streaks. Acta Ophthalmol Scand 2006; 84(6): 835-6.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. Endocrine reviews 2004; 25 (4): 581-611.
- Kanski JJ, Nischal KK. Atlas de oftalmología. Ed Harcourt / Mosby 1999, p. 339.

Es por ello necesario nuestro reciclaje periódico en las terapias de las que van disponiendo los oftalmólogos para tratar diversas patologías oculares. Pacientes no aptos para los tratamientos de los que disponíamos hasta ahora pueden serlo con la aparición de nuevas terapias.

Conclusiones

La terapia antiangiogénica en general, y *Avastin*[®] en particular, han ofrecido resultados muy positivos en el tratamiento de la MNV secundaria a DMAE. Si bien tan solo representa la experiencia de un caso y con un seguimiento limitado, los resultados obtenidos en este paciente, junto con la evidencia de la efectividad mostrada por estos fármacos en sujetos con MNV por otras causas, hacen plausible que este tipo de terapias puedan ser eficaces en las MNV secundarias a estrías angioides.

El óptico-optometrista debe ser consciente de las complicaciones potenciales de determinados desórdenes del segmento posterior. La MNV es un proceso final frecuente en diversas enfermedades de la retina. Si la terapia antiangiogénica muestra buenos resultados en MNV de cualquier etiología y no sólo en aquellas asociadas a DMAE, podemos tener pacientes con esta complicación que podrían verse beneficiados por un tratamiento del que los oftalmólogos no disponían hasta hace unos años. Nuestra labor consistirá en la identificación precoz y la remisión oportuna de estos sujetos.