

# Efectividad del bevacizumab intravítreo como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Coats

Alejandra C. Iurescia, Verena Reinante, Luis Díaz González

## Resumen

**Objetivo:** Comparar la efectividad del tratamiento convencional y combinado con la aplicación de bevacizumab intravítreo en pacientes con enfermedad de Coats.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo, intervencional y comparativo sobre un total de seis pacientes con enfermedad de Coats unilateral. Se realizó examen oftalmológico completo. Se utilizó la clasificación de Shields dividiéndolos en dos grupos. Un grupo recibió tratamiento con bevacizumab como terapia coadyuvante y el otro grupo fue sometido a tratamiento convencional con diodo láser o crioterapia.

**Resultados:** Al primer grupo se le practicó una única inyección de bevacizumab a una dosis de 1,25 mg/0,05 ml. Este estaba comprendido por 3 niños de sexo masculino de edades entre 5 y 8 años. Se les había realizado previamente fotocoagulación con diodo láser en los 360 grados a dos de ellos y crioterapia a uno. Al segundo grupo, en el que se presentaban 3 niños, dos de sexo masculino y uno femenino, de edades entre 2 y 6 años, sólo se le realizó tratamiento convencional con diodo láser a dos de ellos y uno con crioterapia. Se encontró que el grupo 1 disminuyó el líquido subretinal, no presentó recurrencia con notable mejoría de la agudeza visual. En el grupo 2 uno de ellos quedó con desprendimiento de retina plano y en los otros dos disminuyó el fluido subretinal pero la agudeza visual no tuvo una variación significativa.

**Conclusión:** El tratamiento con bevacizumab intravítreo es bien tolerado y se evidencia una respuesta favorable con respecto de otras modalidades de tratamiento para la enfermedad de Coats, razón por la cual consideramos que es útil como terapéutica coadyuvante al tratamiento convencional.

**Palabras clave:** enfermedad de Coats, tratamiento, bevacizumab, agudeza visual.

## Effectiveness of bevacizumab in the treatment of Coats' disease

### Abstract

**Objective:** To compare the effectiveness of conventional therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab in patients with Coats' disease.

**Patients and methods:** Prospective, interventional, comparative study of a total of six patients with unilateral Coats' disease. Complete eye examination was performed. We used the classification of Shields dividing them into two groups. One group received treatment with bevacizumab as adjuvant therapy and the other group underwent conventional treatment with cryotherapy or diode laser.

**Results:** Patients in group 1 underwent a single injection of bevacizumab at a dose of 1.25 mg/0.05 ml. This was comprised of three male children aged between 5 and 8 years. They had previous treatment performed with diode laser photocoagulation at 360 degrees in two of them and one received cryotherapy. The group 2, which had three children, two males and one female, aged between 2 and 6 years, only conventional treatment was performed with a laser diode in two cases and cryotherapy in one case. It was found that patients in group 1 had decreased subretinal fluid and no recurrences with improvement of visual acuity. In group 2, one of them had persistent flat retinal detachment and the other two subretinal fluid; decreased visual acuity but had no significant change.

**Conclusion:** Treatment with intravitreal bevacizumab is well tolerated and shows a favorable response regarding to other treatment modalities for Coats' disease, which is why we consider it useful as a therapeutic adjunct to conventional treatment.

**Key words:** Coats' disease, therapy, bevacizumab, visual acuity.

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658) 2010; 4(1): 16-19

En 1908, George Coats describió un desorden vascular retinal idiopático con telangiectasias y exudados intra y subretinales con depósitos amarillentos por los cristales de colesterol y macrófagos, asociado con desprendimiento de retina exudativo<sup>1-8</sup>. Esta entidad se caracteriza por ser una enfermedad aislada, unilateral y que afecta más frecuentemente a niños de sexo masculino. La edad promedio de presentación es entre los 4 y 8 años. Estos niños presentan leucocoria,

estrabismo y disminución de la agudeza visual en estadios avanzados.

Las distintas modalidades de tratamiento tienen como finalidad obliterar los vasos retinales afectados ya sea con fotocoagulación con láser o crioterapia. La utilización de anti factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) resulta ser efectivo como tratamiento coadyuvante para el manejo de los trastornos vasculares proliferativos.

El objetivo de esta presentación es comparar

Recibido: 13 abril 2010  
Aceptado: 20 mayo 2010  
Autor responsable:  
Dra. Alejandra Iurescia  
Hospital de Pediatría Prof. Dr.  
Juan P. Garrahan  
Combate de Los Pozos 1881  
Buenos Aires  
aleiure@gmail.com

la efectividad del tratamiento convencional solo y asociado a bevacizumab intravítreo en pacientes con enfermedad de Coats.

### Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, intervencional y comparativo de seis pacientes con enfermedad de Coats, definida como telangiectasia idiopática retinal con exudación intra y/o subretinal sin signos apreciables de tracción vitreoretinal<sup>8</sup>.

El examen oftalmológico completo incluyó agudeza visual, biomicroscopía y fondo de ojo; la ecografía, retinografía color y la fundoscopia detallada se realizó bajo anestesia general. Se utilizó la clasificación de Shields y col. que divide a la Enfermedad de Coats en 5 estadios (Tabla 1). Se dividieron en 2 grupos: el grupo 1 fue sometido a tratamiento con bevacizumab, (Inhibidor del Factor de Crecimiento Endotelio Vascular) y el grupo 2 a tratamiento convencional con Diodo Laser, crioterapia o terapia combinada de ambos.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad de Coats.

Estadios	Hallazgos
1	Telangiectasia
2 2A 2B	Telangiectasia + exudación Exudación extrafoveal Exudación foveal
3 3A 3B	Desprendimiento de retina exudativo Subtotal Total
4	Desprendimiento de retina y glaucoma secundario
5	Enfermedad avanzada

Se realizó en cada paciente una única inyección de Bevacizumab a una dosis de 1,25 mg/0,05 ml, a 3 mm del limbo entre hora 12 y hora 3.

### Resultados

Se evaluaron seis pacientes, cinco de sexo masculino y uno de sexo femenino, que ingresaron al Servicio de Oftalmología del Hospital Garrahan con diagnóstico de enfermedad de Coats. El rango de edad fue de 2 a 8 años con un promedio de 5 años. Las características de los pacientes figuran en la tabla 2.

En el primer grupo se incluyeron a tres niños, todos de sexo masculino, rango de edad de 5 a 8 años al momento de la consulta. La patología comprometía el ojo izquierdo en todos los pacientes y recibieron tratamiento con bevacizumab. A dos de ellos se les realizó previamente fotocoagulación de diodo láser en los 360 grados y a otro, crioterapia. El segundo grupo se hallaba compuesto por 3 niños, dos de sexo masculino y uno femenino, rango de edad de 2 a 6 años, dos en ojo derecho y uno en ojo izquierdo. En dos pacientes se realizó diodo láser y en uno de ellos, criocoagulación.

Luego del tratamiento en los pacientes del grupo 1 se observó una importante reabsorción del fluido subretinal en todos ellos y ninguno tuvo recurrencia, por lo que se encontró que la leucocoria era estéticamente menos visible y con una notable mejoría en la agudeza visual. No se presentaron complicaciones oculares o sistémicas en ningún paciente.

En el grupo 2 luego del tratamiento, uno quedó con desprendimiento de retina plano y los otros dos pacientes mejoraron el fluido quedando con igual agudeza visual, en MPL, y leve mejoría en los pacientes 2 y 3 de bultos a CD,

Tabla 2. Características de los pacientes, evolución de agudeza visual y terapéutica recibida.

Grupos	Sexo/edad (años)	AV ojo no afectado	AV ojo afectado		Observaciones	Tratamiento
			Inicial	Final		
1	M/5	8/10	CD I m	20/200	Vasos dilatados, cicatriz macular	BVCZ + diodo
	M/6	9/10	PPL	CD I m	Telangiectasias y exudados	BVCZ + crioterapia
	M/8	10/10	Bultos	CD I m	Hemorragias y exudados	BVCZ + crioterapia
2	2/F	FS	NPL	MPL	DR plano	Crioterapia
	6/F	9/10	Bultos	CD I m	Telangiectasias, exudados, DR	Diodo
	3/M	20/40	NPL	MPL	DR exudativo	Diodo

M: masculino. F: femenino. AV: agudeza visual. CD: cuenta dedos. BVCZ: bevacizumab. PPL: pobre percepción luminosa. NPL: no percepción luminosa. MPL: mala percepción luminosa. DR: desprendimiento de retina.

y de NPL a MPL (tabla 2). La evolución de la agudeza visual en ambos grupos se observa en la tabla 2.

## Discusión

La enfermedad de Coats se manifiesta en jóvenes durante la primera década de la vida. Suele afectar a un solo ojo, es bilateral en el 10% de los casos y tiene una clara preponderancia en el sexo masculino en una proporción de 3/1. Coats realizó la primera descripción de esta patología en 1908<sup>1</sup> y en forma similar a los aneurismas miliares de Leber se distribuye por la periferia retinal aunque en algunos casos pueden estar muy próximos a la mácula. Actualmente se considera que ambas entidades son expresiones diferentes de un mismo proceso. Ya Leber en 1915 sugirió que la enfermedad que lleva su nombre era una forma leve de la enfermedad de Coats. Esto fue confirmado por Reese quien en 1959 describió dos casos de enfermedad de Leber típica que evolucionaron a la enfermedad de Coats típica.

Se han realizado varias clasificaciones clínicas de ésta enfermedad (tabla 3) habiéndose utilizado en este trabajo la que hicieron Shields y colaboradores en el año 2000<sup>9</sup>. Esta clasificación divide a la patología en cinco estadios: el estadio 1, sólo telangiectasia; estadio 2: telangiectasia asociada con exudación, que se divide en 2A exudación extrafoveal y 2B exudación foveal; estadio 3: desprendimiento de retina exudativo (3A subtotal y 3B total); estadio 4: desprendi-

miento de retina y glaucoma secundario y estadio 5: enfermedad avanzada<sup>9</sup>.

La fotocoagulación con láser se usa en forma exitosa cuando la enfermedad no presenta desprendimiento de retina; en décadas pasadas se usaba fotocoagulación con xenón ya que era el único método disponible<sup>10-13</sup>. La gran tracción vitreoretinal y el daño en retina hizo que se reemplazara con una técnica más avanzada para la época que fue el láser de argón. Le siguió la criocoagulación y la terapéutica más avanzada fue con diodo laser<sup>14-19</sup>. En algunas instancias es necesario realizar más de un tratamiento. Es muy importante resolver las anomalías de la periferia vascular retinal mejorando de esta manera la exudación macular<sup>20</sup>.

Muchas veces el pronóstico visual es pobre acompañándose de desprendimiento de retina. Algunos autores recomiendan tratarlo para evitar el glaucoma neovascular. Otras causas de baja visión son la persistencia del fluido subretinal y fibrosis tardía a nivel macular<sup>8</sup>.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) actúa en la iniciación de la angiogénesis produciendo un incremento de la permeabilidad vascular, migración y proliferación de células endoteliales<sup>21</sup>. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG que se une e inhibe la actividad biológica del VEGF en todas sus isoformas en el humano<sup>21</sup>. El uso de bevacizumab (Avastin®) como factor inhibidor de VEGF en terapéutica ocular está siendo estudiado en diversas patologías con producción de neovasos, sobre todo en segmento posterior en el manejo de las membranas neovasculares. En la enfermedad de Coats este tipo de modalidad terapéutica es relativamente más nueva y lograría reducir la exudación subretinal e intrarretinal<sup>22-24</sup>.

## Conclusión

El tratamiento de la enfermedad de Coats con bevacizumab intravítreo es bien tolerado y se evidencia una respuesta favorable con respecto de otras modalidades terapéuticas; particularmente cuando se la aplica en forma conjunta con el tratamiento convencional, razón por la cual consideramos que es útil como terapéutica coadyuvante para esta patología.

## Referencias

1. Coats G. Forms of retinal diseases with massive exudation. *Roy Lond Ophthalmol Hosp Rep*. 1908; 17: 440-525.
2. Mandava N, Yannuzzi LA. Coats' disease. *En: Guyer DR, Yannuzzi LA, Chang S, Shields JA, Green WR (eds.). Retina-vitreous-macula*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999, p.390-7.
3. Haller JA. Coats' disease. *En: Ryan SJ (ed.). Retina*. 2. ed. St. Louis: C. V. Mosby, 1994, v. 2, p. 1453-60.
4. Shields JA, Shields CL. Coats' disease. *En: Shields*

Tabla 3. Clasificaciones de la enfermedad de Coats.

Clasificación de Coats (1908)
<b>Grado I:</b> Exudación anormal sin cambios vasculares aparentes.
<b>Grado II:</b> Exudación y cambios vasculares.
<b>Grado III:</b> Exudación rodeando un angioma retinal amplio.
Clasificación de Gómez Morales (1965)
<b>Grado I:</b> Exudados focales.
<b>Grado II:</b> Exudados masivos.
<b>Grado III:</b> Desprendimiento de retina exudativo parcial.
<b>Grado IV:</b> Desprendimiento de retina exudativo total.
<b>Grado V:</b> Aparecen las complicaciones secundarias al desprendimiento de retina crónico.
Clasificación de Sigelman (1984)
<b>Grado I:</b> Presencia de telangiectasias.
<b>Grado II:</b> Exudados focales intrarretinales.
<b>Grados III, IV y V:</b> similares a Gómez Morales.
Otras clasificaciones
<b>Juvenil:</b> presentación por debajo de los 30 años.
<b>Adulta:</b> presentación por encima de los 30 años. Se asocia con hipercolesterolemia.

- JA, Shields CL (eds.). *Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia: W. B Saunders, 1992, p. 356-8.
5. Shields JA, Shields CL. Coats' disease. *En*: Shields JA, Shields CL (eds.). *Atlas of intraocular tumors*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999, p. 234-6.
6. Woods AC, Duke JR. Coats' disease. I. Review of the literature, diagnostic criteria, clinical findings, and plasma lipid studies. *Br J Ophthalmol*. 1963; 47: 385-412.
7. Campbell FP. Coats' disease and congenital vascular retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977; 74: 365-424.
8. Shields JA, Shields CL, Honavar S, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases (The 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture). *Am J Ophthalmol*. 2001; 131:561-71.
9. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H, Cater J. Classification and management of Coats disease: the 2000 Proctor Lecture. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 572-83.
10. Eagle RC. Coats' disease. *En*: Eagle RC (ed.). *Eye pathology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1999, p. 214-5.
11. McGrand JC. Photocoagulation in Coats' disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1970; 90: 47-56.
12. Harris GS. Coats' disease: diagnosis and treatment. *Can J Ophthalmol*. 1970; 5: 311-20.
13. Chisholm IA, Foulds WS, Christison D. Investigation and therapy of Coats' disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1974; 94: 335-41.
14. Egerer I, Tasman WS, Tomer TL. Coats' disease. *Arch Ophthalmol*. 1974; 92: 109-12.
15. Theodossiadis GP. Some clinical, fluorescein-angiographic, and therapeutic aspects of Coats' disease. *J Ped Ophthalmol Strabism*. 1974; 16: 257-62.
16. Spitznas M, Jousseaume M, Wessing A. Treatment of Coats' disease with photocoagulation. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1976; 199: 31-7.
17. Ridley ME, Shields JA, Brown GC, Tasman W. Coats' disease: evaluation of management. *Ophthalmology* 1982; 89: 1381-7.
18. Tarkkanen A, Laatikainen L. Coats' disease: clinical, angiographic, histopathological findings and clinical management. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 766-76.
19. Char DH. Coats' syndrome: long term follow up. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 37-9.
20. Entezari M, Ramezani A, Safavizadeh L, Bassirnia N. Resolution of macular edema in Coats' disease with intravitreal bevacizumab. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 80-2.
21. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999-1005.
22. Sharar J, Avery LR, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26: 262-69.
23. Lin CJ, Hwang JF, Chen YT, Chen SN. The effect of intravitreal Bevacizumab in the treatment of Coats disease in children. *Retina* 2010; 30: 617-22.
24. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yanuzzi LA, Fischer YL et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006; 26: 279-84.