

Termoterapia transpupilar subumbral adyuvada con verde de indocianina para el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoide

Sergio Antonio Murillo López, Silvia Patricia Medina Medina

Clínica del Ojo, La Paz, Bolivia.

Recibido: 24 de agosto de 2021.

Aprobado: 19 de octubre de 2021.

Autor corresponsal

Dra. Silvia Patricia Medina Medina

Av. Montenegro, esq. calle Jaime Mendoza, N° H-22, Edificio

Torre Grazia, primer piso

San Miguel, La Paz, Bolivia.

silmed123@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2021; 14(4): 236-244.

Financiamiento

Ninguno.

Resumen

Objetivo: Reportar resultados terapéuticos de termoterapia transpupilar (TTT) adyuvada con verde de indocianina para el tratamiento de vasculopatía coroidea polipoide en una serie de casos.

Método: Se realizó un estudio piloto, prospectivo, intervencional, no comparativo de una serie de casos. Se incluyeron cuatro ojos de cuatro pacientes diagnosticados clínicamente y por tomografía de coherencia óptica (OCT) con vasculopatía coroidea polipoide entre enero y julio de 2019. Todos los casos presentaron localización macular y fueron refractarios al tratamiento con bevacizumab intravítreo, efectuado previamente en dos ocasiones sin evidencia de mejoría funcional ni estructural. Se procedió con inyección intravenosa de 0.5 mg/kg de verde de indocianina y se efectuó una única sesión de TTT cubriendo la totalidad del complejo neovascular estimado por angiografía y angiografía por OCT. Los cambios en la agudeza visual mejor corregida y OCT se registraron al diagnóstico, al mes y tres meses posteriores al tratamiento. Se planteó la inyección de aflibercept como terapia de rescate para el caso en que no se observara mejoría.

Resultados: Se incluyeron 4 ojos de 4 pacientes en quienes se evidenció mejoría estructural con reabsorción completa de fluido subretinal y reducción de altura de los pólipos al cabo de tres meses del procedimiento. Se observó mejoría de agudeza visual en tres ojos.

Conclusión: El uso de TTT adyuvada con verde de indocianina constituyó un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento de vasculopatía coroidea polipoide en los casos informados.

Palabras clave: vasculopatia coróidea polipoide, termoterapia transpupilar subumbral, verde de indocianina.

Indocyanine green-enhanced subthreshold transpupillary thermotherapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy

Abstract

Objective: To report the therapeutic outcomes of subthreshold transpupillary thermotherapy (TTT) using indocyanine green as an adjuvant for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy in a case series.

Method: A prospective interventional non-comparative pilot case series study was conducted including four eyes of four patients with polypoidal choroidal vasculopathy, diagnosed clinically, by optical coherence tomography (OCT), between January and July 2019. All cases presented with polypoidal choroidal vasculopathy located in the macula and were refractory to treatment with intravitreal bevacizumab, which had been administered twice previously, with no evidence of functional or structural improvement. Patients received an intravenous injection of 0.5 mg/kg of indocyanine green and a single TTT session covering the whole neovascular complex as estimated by angiography and OCT angiography. Best-spectacle-corrected visual acuity and OCT values were recorded upon diagnosis and changes in these values were evaluated at months 1 and 3 postoperatively. Administration of an injection of aflibercept as rescue therapy had been decided on if there was no improvement.

Results: The total four eyes of 4 patients included evidenced structural improvement with complete subretinal fluid resorption, as well as a reduction in polyp height three months after the procedure. In addition, three eyes improved their visual acuity.

Conclusion: Indocyanine green-enhanced TTT was a safe and effective procedure for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy in the cases reported here.

Key words: polypoidal choroidal vasculopathy, subthreshold transpupillary thermotherapy, indocyanine green.

Termoterapia transpupilar subliminar com adjuvante verde de indocianina para o tratamento da vasculopatia polipoide da coróide

Resumo

Objetivo: Relatar os resultados terapêuticos da termoterapia transpupilar (TTT) com indocianina verde para o tratamento da vasculopatia polipoide da coróide em uma série de casos.

Método: Foi realizado um estudo piloto, prospectivo, intervencionista e não comparativo de uma série de casos. Foram incluídos quatro olhos de quatro pacientes com diagnóstico clínico e por tomografia de coerência óptica (OCT) com vasculopatia polipoide de coróide entre janeiro e julho de 2019. Todos os casos apresentavam localização macular e eram refratários ao tratamento com bevacizumabe intravítreo, realizado previamente em duas ocasiões sem evidência funcional ou melhoria estrutural. Prosseguimos com injeção intravenosa de 0,5 mg/kg de indocianina verde e uma única sessão de TTT foi realizada cobrindo todo o complexo neovascular estimado por angiografia e angiografia OCT. Alterações na acuidade visual melhor corrigida e OCT foram registradas no diagnóstico, um mês e três meses após o tratamento. A injeção de aflibercepte foi considerada como terapia de resgate caso nenhuma melhora fosse observada.

Resultados: Foram incluídos 4 olhos de 4 pacientes nos quais foi evidenciada melhora estrutural com reabsorção completa do líquido sub-retiniano e redução da altura dos pólipos três meses após o procedimento. A melhora da acuidade visual foi observada em três olhos.

Conclusão: O uso de TTT com verde de indocianina foi um procedimento seguro e eficaz para o tratamento da vasculopatia polipoide da coróide nos casos relatados.

Palavras-chave: vasculopatia polipoide de coróide, termoterapia transpupilar subliminar, verde de indocianina.

Introducción

La vasculopatía coroidea polipoidal idiopática (VCPI), descrita y bautizada por Yanuzzi en el congreso anual de la Academia Americana de Oftalmología en 1982 y publicada por primera vez en 1990¹, constituye una anomalía primaria de la vasculatura coroidea localizada en el interior de la membrana de Bruch, consistente en la presencia de un complejo neovascular, asociado a una red vascular ramificada e interconexa, donde destacan dilataciones aneurismáticas presentes en sus extremos terminales que configuran los característicos pólipos.

Aún existe controversia sobre si es una variante de degeneración macular o una entidad independiente²⁻³. Los rasgos clínicos semejantes y los marcadores genéticos comunes apoyan la primera teoría; por otro lado, los signos de afección primaria de la coroides (paquicoroides), incongruentes con un proceso degenerativo, y la asociación con enfermedades sistémicas refuerzan la segunda posibilidad⁴. Considerada multifactorial, en consecuencia es habitualmente unilateral en pacientes relativamente jóvenes sin signos de degeneración macular, como drusas y atrofia de epitelio pigmentario, con pobre o nula respuesta a terapia con antiangiogénicos. Sus rasgos clínicos distintivos incluyen presencia de nódulos rojo-anaranjados, desprendimiento de epitelio pigmentario y/o retina serosos, o serohemorrágicos y exudación lipídica, crónica o reciente, habitualmente desproporcionada a la magnitud de la lesión^{3,5}.

De acuerdo con la localización, puede ser macular, peripapilar y con menor frecuencia, periférica⁶. Si bien el diagnóstico estándar es la angiografía con verde indocianina, actualmente se reconoce la alta sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la exploración clínica sumada a patrones característicos visibles en el OCT estructural^{2,7}.

Las alternativas terapéuticas reconocidas en casos de VCP subfoveal, yuxtafoveal y peripapilar incluyen la terapia fotodinámica (TFD) con fluencia media o completa y/o antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-FCVE) intravítreo (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept)

)^{4, 8-10}. Si bien hay antecedentes del uso de cromóforos como el verde de indocianina como adyuvante en el tratamiento de patologías retinales¹¹⁻¹⁴, no se han encontrado estudios que planteen la posibilidad de utilizarlo asociado a TTT en el tratamiento de la VCP. Por lo tanto, el propósito de este trabajo es realizar un estudio piloto descriptivo en una serie de casos de VCP, refractarios a tratamiento antiVEGF intravítreo con bevacizumab, que fueron tratados con TTT subumbral, adyuvado con verde de indocianina. Según nuestros conocimientos, este es el primer reporte del uso de esta modalidad para el tratamiento de esta condición.

Métodos

Se realizó un estudio piloto prospectivo, intervencional, no comparativo de una serie de casos evaluados entre enero y julio de 2019. El estudio se llevó a cabo tras ser aprobado por el comité de ética de la Clínica del Ojo (La Paz, Bolivia), previa firma de consentimiento informado en cumplimiento de las normas de Helsinki.

El criterio principal de inclusión fue definido como casos de VCPI de localización macular y compromiso yuxta o subfoveal refractarios al tratamiento con bevacizumab intravítreo, efectuado previamente en 2 ocasiones sin evidencia de mejoría funcional ni estructural. En todos los casos se realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo como parámetros a evaluar el registro de la agudeza visual en optotipos de Snellen, angiografía con fluoresceína (AF), retinografías a color, OCT y OCT-A.

En el procedimiento terapéutico se realizó la inyección intravenosa de 0.5 mg/kg de verde de indocianina y cuatro minutos después de concluida la inyección se efectuó una única sesión de TTT con los siguientes parámetros: *spots* entre 2.15 y 3.23 mm, con un poder 60 mW/mm y exposición durante 60 segundos con láser diodo infrarrojo modificado a 810 nm (IRIS Medical Oculight SLx, Iridex Corporation, Mountain View, California) suministrado por lámpara de hendidura, utilizando una lente Goldman Fundus (0.93x), cubriendo la totalidad de la red vascular

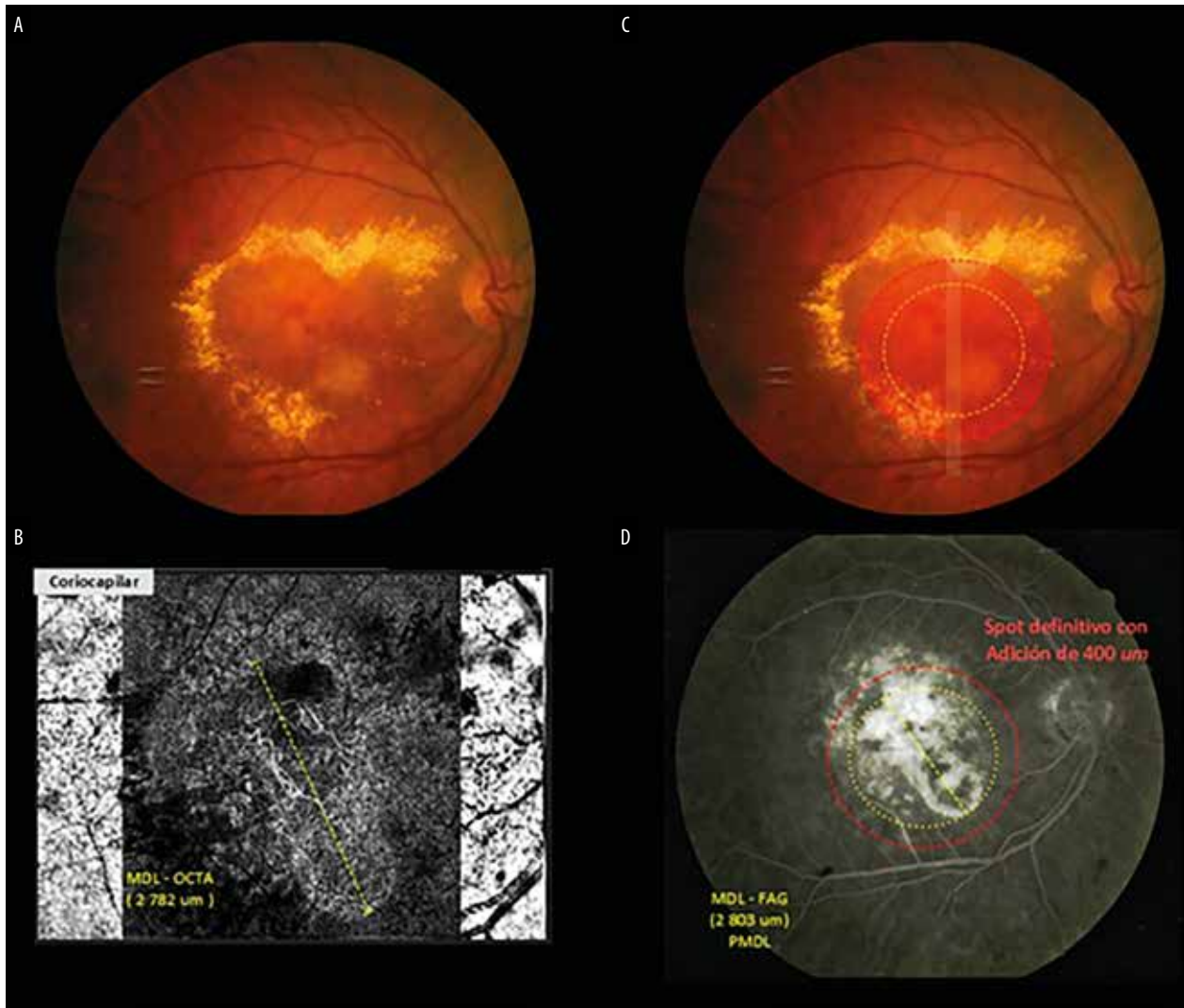


Figura 1. A) Retinografía pretratamiento. B) Máximo diámetro lineal MDL (línea amarilla punteada) estimado por OCT-A con segmentación a nivel coriocapilar. C) Estimación de diámetro de spot definitivo en retinografía (círculo rojo) y máximo diámetro lineal (círculo amarillo) para aplicación de TTT. D) Máximo diámetro lineal MDL estimado en retinografía (círculo amarillo) y cálculo de diámetro de spot definitivo con adición de 400 μm (círculo rojo).

visible, estimada por AF y OCT-A, excediendo en 200 μm su máximo diámetro lineal, sin evidencia de blanqueamiento visible (fig. 1). Los cambios en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) previa y posterior al tratamiento, así como los cambios en la tomografía de coherencia óptica, previa y posterior al tratamiento, se registraron al mes y tres meses posteriores al tratamiento para determinar su eficacia. Se planteó la inyección de aflibercept como terapia de rescate para el caso en que no se registrara mejoría.

Resultados

Se trataron 4 ojos de 4 pacientes, 3 hombres y una mujer, con edades entre los 52 y 61 años. Se pudo advertir mejoría de la agudeza visual corregida en tres de los cuatro ojos al mes de control y estabilidad de la misma en el control efectuado al tercer mes, mientras que, en el caso restante, no se apreció variación funcional al mes, ni tres meses de control, aunque el paciente experimentó mejoría subjetiva referida como disminución

Tabla 1. Comparación de agudeza visual pre y postratamiento.

Casos	Agudeza visual pretratamiento	Agudeza visual primer mes	Agudeza visual tercer mes
1	20/200	20/150 (+1)	20/100 (+1)
2	20/800	20/800	20/800
3	20/70	20/60 (+1)	20/40 (+2)
4	20/70	20/70 (+2)	20/50 (-1)

Tabla 2. Comparación en la evolución de los pólipos y fluido subretinal (FSR) pre y postratamiento.

Casos	Pretratamiento	Primer mes	Tercer mes
1	PLP + FSR	PLP (-)	PLP (- -)
2	PLP + FSR+EIR	PLP (-) + EIR	PLP (- -)
3	PLP + FSR	PLP (-)	PLP (- -)
4	PLP + FSR	PLP (-) + FSR (-)	PLP (- -)

Referencias: PLP) pólipos. (-): disminución (- -): mayor disminución. FSR) fluido subretinal presente. EIR) edema intrarretinal presente.

del diámetro del escotoma central. Los resultados funcionales se encuentran resumidos en la tabla 1. La OCT estructural reveló mejoría en los cuatro casos con reabsorción completa de fluido subretinal (FSR) al cabo de tres meses, resolución de edema intrarretinal (EIR) y disminución en la altura de los pólipos, la condición previa a tratamiento y final están resumidas en la tabla 2. Las OCT previas al tratamiento y en el control al tercer mes pueden observarse en la figura 2.

Discusión

La VCP, entidad reconocida como una anomalía primaria de la vasculatura coroidea que resulta en la conformación de un complejo neovascular, representa una amenaza potencial para la agudeza visual central y es comúnmente subdiagnosticada o erróneamente catalogada como degeneración macular relativa a la edad, con la cual usualmente se solapa en varios aspectos clínicos y evolutivos, y sin embargo difiere de la misma en lo relacionado a la respuesta a las alternativas terapéuticas comúnmente utilizadas¹⁵.

En el caso particular de las presentaciones subfoveales y juxtafoveales de VCP, las opciones más aceptadas son la terapia fotodinámica (TFD), guiada por angiografía con verde de indocianina

(AVIC) y /o antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-FCVE) intravítreo, combinadas o como monoterapia. Aunque no existen estudios que avalen la eficacia de bevacizumab, la experiencia clínica sugiere que la respuesta es inferior a la obtenida con ranibizumab o aflibercept¹¹. Se ha demostrado que la terapia combinada TFD con inyección de ranibizumab intravítrea es más efectiva para conseguir regresión de los pólipos y la máxima recuperación de agudeza visual mejor corregida. Por otro lado, la TFD sola es más efectiva que el ranibizumab para regresión de pólipos, pero consigue menor ganancia visual en comparación con éste al usarse como monoterapia. Aflibercept ha mostrado resultados superiores en porcentaje de regresión de pólipos y recuperación de agudeza visual con respecto de las otras terapias, tanto en combinaciones o monoterapia¹¹⁻¹³. En nuestro medio, el uso de ranibizumab y/o aflibercept es de limitado acceso debido a los costos y la TFD no está disponible. Por otro lado, la carencia de AVIC y/o complejos lesionales muy grandes pueden constituir impedimentos para optar por esta técnica.

La TTT, originalmente introducida como monoterapia para el melanoma coroideo en 1992¹⁶, constituye una modalidad de tratamiento que emplea un láser diodo en longitud de onda infrarroja (810 nm) utilizando bajas potencias,



Figura 2. A) OCT de mácula pretratamiento de los 4 pacientes muestra signos de actividad evidentes: Fluido subretinal y edema intrarretinal. B) OCT de mácula postratamiento de los 4 pacientes muestra mejoría estructural con desaparición de edema y reabsorción completa de fluido subretinal en todos los casos.

tiempos prolongados de exposición y grandes diámetros, lo que produce baja irradiación sin efecto oftalmoscópicamente visible¹⁷. La longitud de onda cercana al infrarrojo es ideal por su alta penetración y máxima absorción produciendo un efecto selectivo sobre los complejos neovasculares reduciendo su acción sobre la retina neurosensorial, minimizando así el daño colateral en la retina sensorial. Su fundamento para el tratamiento de enfermedades coroideas como VCP está basado en el efecto térmico que genera el láser, capaz de generar trombosis vascular térmica, esclerosis y/o leucostasis, ocasionando cambios en el flujo circulatorio de la coriocapilaris¹⁷⁻¹⁸. La amplitud en el diámetro otorga ventaja para tratar complejos neovasculares de diámetros superiores a 5.400 micras.

El uso adyuvante de cromóforos fotosensibilizantes con el fin de favorecer la penetración tisular y lograr un efecto selectivo con esta modalidad terapéutica, ha sido explorado en diversas patologías¹⁸⁻²¹, y el verde de indocianina exhibe características que lo hacen adecuado para el tratamiento de patología vascular coroidea. Su alto peso molecular y alto porcentaje de fijación a proteínas favorece su retención intravascular²²; por otro lado, su pico de absorción de 805 nm es muy próximo a la longitud de onda del láser diodo infrarrojo, lo que permite potenciar el efecto del láser en los tejidos donde alcance máxima concentración y retención²³. La selección de energía para tratamiento de neovascularización coroidea en degeneración macular y alta miopía convencionalmente se sitúa entre los 124 y 248 mW/mm, dependiendo de la pigmentación del fondo en general y la presencia de zonas de elevación serosa y/o hiperpigmentación focales²⁴⁻²⁶. En esta serie de casos se eligió utilizar inicialmente la mitad de la energía a fin de minimizar el incremento térmico sobre tejido adyacente a las formaciones neovasculares, con la suposición adicional de que el uso del cromóforo potenciaría la absorción de energía luminosa en los elementos vasculares de manera selectiva. Los resultados estructurales obtenidos en estos casos sugieren que el procedimiento puede ser igualmente efectivo, aun con parámetros de menor energía, posi-

blemente gracias a la potenciación de su efecto por el verde de indocianina.

Este estudio tiene limitaciones por el reducido número de casos y, por lo tanto, se requerirán estudios subsecuentes en series más extensas con carácter comparativo y seguimiento prolongado a fin de determinar la influencia del uso de verde de indocianina en el procedimiento, así como para adecuar los parámetros e indicaciones de esta técnica. Sin embargo, estas limitaciones se relacionan con el diseño del estudio por tratarse de una evaluación piloto de una nueva opción terapéutica que aporta originalidad a la propuesta realizada. Los resultados del presente estudio podrán justificar y estimular el avance hacia diseños de estudio que puedan aportar un mayor nivel de evidencia.

Conclusiones

Con las observaciones descritas en el presente estudio piloto, concluimos que la TTT subumbral adyuvada con verde de indocianina constituye una alternativa terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de la VCP, pudiendo ser utilizada con selecciones de energía menores a las utilizadas en otras patologías retinocoroideas, minimizando un potencial efecto lesivo para retina neural y epitelio pigmentario, y potenciando su efecto selectivo sobre las redes vasculares y complejos neovasculares que caracterizan esta afección.

Referencias

1. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990; 10: 1-8.
2. Palkar AH, Khetan V. Polypoidal choroidal vasculopathy: an update on current management and review of literature. *Taiwan J Ophthalmol* 2019; 9: 72-92.
3. Honda S, Matsumiya W, Negi A. Polypoidal choroidal vasculopathy: clinical features and genetic predisposition. *Ophthalmologica* 2014; 231: 59-74.

4. Kumar A, Kumawat D, Sundar MD *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: a comprehensive clinical update. *Ther Adv Ophthalmol* 2019; 11: 2515841419831152.
5. Imamura Y, Engelbert M, Iida T *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 501-515.
6. Sahu Y, Chaudhary N, Joshi M, Gandhi A. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy: a review of literature with clinical update on current management practices. *Int Ophthalmol* 2021; 41: 753-765.
7. Cheung CMG, Lai TYY, Teo K *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: consensus nomenclature and non-indocyanine green angiograph diagnostic criteria from the Asia-Pacific Ocular Imaging Society PCV Workgroup. *Ophthalmology* 2021; 128: 443-452.
8. Koh A, Lee WK, Chen LJ *et al.* EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012; 32: 1453-1464.
9. Oishi A, Kojima H, Mandai M *et al.* Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 644-651.
10. Lee WK, Iida T, Ogura Y *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 786-793.
11. Anantharaman G, Sheth J, Bhende M *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 896-908.
12. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: definition, pathogenesis, diagnosis, and management. *Ophthalmology* 2018; 125: 708-724.
13. Koh AHC; Expert PCV Panel, Chen LJ *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina* 2013; 33: 686-716.
14. Obana A, Gohto Y, Nishiguchi K *et al.* A retrospective pilot study of indocyanine green enhanced diode laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 668-676.
15. Shantha JG, Kokame GT. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Today* 2016: 64-68.
16. Journée-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, de Wolff-Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992; 82: 185-191.
17. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31: 359-373.
18. Reichel E, Berrocal AM, Ip M *et al.* Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1908-1914.
19. Chong LP, Ozler SA, de Queiroz JM Jr, Liggett PE. Indocyanine green-enhanced diode laser treatment of melanoma in a rabbit model. *Retina* 1993; 13: 251-259.
20. Nehemy M, Passos E, Campos C *et al.* Indocianina verde como adjuvante da termoterapia transpupilar em membrana neovascular sub-retiniana secundária à degeneração macular relacionada à idade. *Rev Bras Oftalmol* 2001; 60: 251-259.
21. Mitamura Y, Kubota-Taniai M, Okada K *et al.* Comparison of photodynamic therapy to transpupillary thermotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23: 67-72.
22. Kamal A, Watts AR, Rennie GI. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Eye (Lond)* 2000; 5: 701-705.
23. Liggett PE, Lavaque AJ, Chaudhry NA *et al.* Preliminary results of combined simultaneous transpupillary thermotherapy and ICG-based photodynamic therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 463-470.

24. Kim JE, Shah KB, Han DP, Connor TB Jr. Transpupillary thermotherapy with indocyanine green dye enhancement for the treatment of occult subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 272-277.
25. Okada A. Transpupillary thermotherapy for subfoveal CNV in Japan. Scientific poster #307 posted in American Academy of Ophthalmology 2000.
26. Auer C, Tran VT, Chiou AGY, Herbort CP. Transpupillary thermotherapy (TTT) for occult subretinal neovessels: importance of patient pigmentation in adjusting diode laser power setting [ARVO abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 5442.