

PERSPECTIVA DE VISION ACADEMY

Vision Academy es una iniciativa de colaboración entre Bayer y especialistas en oftalmología concebida para abordar necesidades no cubiertas en el campo de las enfermedades retinianas: www.visionacademy.org

Tratamiento de la hemorragia subfoveal

Contexto

La hemorragia subretiniana es una manifestación de la degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAE) caracterizada por la acumulación de sangre procedente de la circulación retiniana o coroidea entre el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la retina neurosensorial, y que causa un trastorno visual grave cuando afecta a la fovea.¹

Hasta la fecha no hay investigaciones basadas en la evidencia ni directrices precisas para el tratamiento de pacientes con hemorragia subfoveal debida a DMAE. En la última década, una serie de informes han demostrado resultados positivos para una amplia gama de tratamientos, como el anti-factor de crecimiento endotelial vascular (*anti-vascular endothelial growth factor*, anti-VEGF) intravítreo, el desplazamiento neumático (*pneumatic displacement*, PD), la vitrectomía, el activador de plasminógeno tisular (*tissue plasminogen activator*, tPA) intravítreo o subretiniano o combinaciones de los tratamientos anteriores. No obstante, sigue sin haber consenso entre los especialistas en trastornos vitreoretinianos sobre cuál es el enfoque óptimo a la hora de tratar a los pacientes con hemorragia subfoveal.

Esta perspectiva contiene consideraciones prácticas y recomendaciones de expertos para la definición, la obtención de imágenes y el tratamiento de la hemorragia subfoveal en casos de DMAE.

Aprobado por Vision Academy
en febrero de 2018.

Fecha de la revisión: febrero de 2019



Consenso pleno



Divergencia de opiniones

Perspectiva

1. Definición

Actualmente no existen directrices de tratamiento para la hemorragia subfoveal en función del tamaño y el grosor. Las lesiones subretinianas suelen clasificarse en función del tamaño:

- **Pequeñas:** miden entre 1 y 4 diámetros de disco (DD)¹
- **Medianas:** miden más de 4 DD pero no se extienden más allá de las arcadas vasculares temporales¹
- **Grandes:** se extienden más allá de las arcadas vasculares temporales pero no superan el ecuador²
- **Enormes:** superan el ecuador en, por lo menos, dos cuadrantes^{2,3}



Las hemorragias subfoveales «gruesas», que suelen medir más de 500 µm de grosor, se definen como sangre debajo de la fovea que causa una elevación evidente de la retina e interfiere en la observación del EPR al examinar el fondo del ojo.^{1,4} Aunque muchos médicos defienden el tratamiento de hemorragias extrafoveales o subfoveales «finas» con anti-VEGF en monoterapia,⁵ existen múltiples estudios que muestran malos resultados en términos de visión para hemorragias subfoveales más grandes o más gruesas.^{3,6} No obstante, las hemorragias gruesas cada vez se ven menos en la práctica clínica debido al progreso a la hora de acceder a tratamientos en una fase más temprana.

2. Obtención de imágenes

La fotografía del fondo de ojo en color, la autofluorescencia del fondo del ojo y la tomografía de coherencia óptica (TCO) de dominio espectral, incluida la obtención de imágenes con profundidad aumentada, son herramientas importantes para localizar la hemorragia dentro de las capas de la retina y distinguir de este modo entre la sangre subretiniana y la sangre sub-EPR, así como para cuantificar de forma objetiva el tamaño de la hemorragia.¹ Mientras que la angiografía con fluoresceína puede tener limitaciones debido al efecto de enmascaramiento de la sangre subretiniana, la angiografía con verde de indocianina (*indocyanine green angiography*, ICGA) puede ser un método muy útil para la visualización.¹ Esto puede tener especial importancia en poblaciones con elevada prevalencia de vasculopatía coroidea polipoidea (VCP), porque la luz infrarroja utilizada en la ICGA tiene una alta capacidad de penetración a través del EPR y la sangre.¹



Vision Academy recomienda la obtención de imágenes multimodales con TCO para determinar varios factores pronósticos de hemorragia subfoveal, como el tamaño de la hemorragia, el grosor y la etiología, que pueden ser muy útiles en la elección de tratamiento.^{2,6-8}

3. Tratamiento

Tras una revisión exhaustiva de la literatura especializada, Vision Academy ha creado las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la hemorragia subfoveal en DMAE.

Referencias

1. Stanescu-Segall D, Balta F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV *et al.* Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R *et al.* Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G *et al.* Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K *et al.* Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L *et al.* Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH *et al.* The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS *et al.* Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (6): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT *et al.* Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing *pars plana* vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with antivascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH *et al.* Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E *et al.* Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K *et al.* The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rTPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC *et al.* Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F *et al.* Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular hemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Accessed February 2018.



Consenso pleno



Divergencia de opiniones

Para minimizar el riesgo de daño irreversible a la retina, Vision Academy recomienda la administración temprana de anti-VEGF como tratamiento de primera línea para la hemorragia subfoveal en DMAEn y VCP, siempre y cuando los pacientes sean capaces de acudir a citas de seguimiento de forma regular. En el tratamiento continuado con anti-VEGF, es fundamental una monitorización rigurosa para minimizar el riesgo de hemorragia intercurrente y otras complicaciones. Se deben realizar más estudios y ensayos aleatorizados y controlados a gran escala para poder determinar adecuadamente los efectos reales de la duración de la hemorragia sobre los resultados clínicos del tratamiento con anti-VEGF.



Hasta la fecha, la mayoría de los casos documentados sobre el uso de anti-VEGF para el tratamiento de la hemorragia subfoveal en DMAEn proceden de estudios comparativos no aleatorizados o de pequeños análisis retrospectivos no controlados, con resultados positivos de la visión tras el tratamiento con anti-VEGF en monoterapia⁹⁻¹¹ o en combinación con tPA, PD y/o cirugía.¹²⁻¹⁵ La mejora significativa de la visión en los casos con una buena visión inicial y hemorragia reciente muestra la importancia de la administración temprana de anti-VEGF;⁹ no obstante, el hecho que los tamaños de muestra sean pequeños y las diferencias existentes en las características iniciales, los criterios de inclusión y las pautas terapéuticas, dificultan la comparación entre los estudios actuales respecto al tratamiento con anti-VEGF.

Vision Academy recomienda el tPA intravítreo con PD para hemorragias subfoveales medianas, grandes o gruesas en pacientes con una mala visión inicial (<20/200), a discreción del médico.



Hay datos que demuestran resultados visuales favorables para tPA intravítreo en combinación con PD (tanto con vitrectomía como sin ella) frente a PD solo en el tratamiento de la hemorragia subretiniana.¹⁶ Si bien una hemorragia sub-EPR junto con una hemorragia subretiniana que afecta a la fóvea no excluye el uso de PD o de vitrectomía, la ubicación y el tamaño del componente sub-EPR pueden influir a la hora de decidir el uso de estos procedimientos.

Vision Academy recomienda la intervención quirúrgica únicamente en casos de lesión subretiniana grave, determinada en función del grosor y de la ubicación. En todos los demás casos, se recomienda el tratamiento temprano con anti-VEGF y una monitorización rigurosa.



Hay datos que sugieren que la vitrectomía de la *pars plana* combinada con tPA subretiniano y PD puede ser una opción más efectiva que el anti-VEGF en monoterapia para el tratamiento de pacientes con hemorragias gruesas o grandes y una mala visión inicial.^{4,11} No obstante, sin la existencia de estudios prospectivos adecuados es imposible establecer comparaciones entre la cirugía y otras modalidades de tratamiento, debido a la posible desviación de las técnicas quirúrgicas utilizadas en los distintos casos documentados.

Otras consideraciones

Un estudio *in vitro* evaluó la actividad antiangiogénica de los fármacos anti-VEGF al administrarlos junto con tPA o plasmina, una enzima liberada en la sangre por el tPA. Cuando se administró plasmina a una concentración inferior a la dosis clínica junto con aflibercept, este se escindió y disminuyó su capacidad para ligarse a VEGF.¹⁷ No se observó inhibición de la actividad antiangiogénica *in vitro* con aflibercept, ranibizumab o bvacizumab administrados a concentraciones clínicas junto con plasmina,^{17,18} ni con ninguna de las tres moléculas anti-VEGF en un pequeño análisis retrospectivo de casos de pacientes con hemorragia submacular debida a DMAEn.¹⁹ Es necesario realizar estudios adicionales para investigar la eficacia de aflibercept en combinación con tPA para el tratamiento de la hemorragia subfoveal.



Las distintas políticas de financiación terapéutica entre regiones pueden influir sobre las decisiones de tratamiento. Aunque el factor económico suele jugar un papel muy importante a la hora de elegir un tratamiento, la decisión de realizar una cirugía debe basarse fundamentalmente en la experiencia clínica y en las conclusiones obtenidas de los datos disponibles.

Las «perspectivas» de Vision Academy están concebidas para dar a conocer necesidades no cubiertas en el campo de la oftalmología y proporcionar opiniones de expertos para promover el debate.

Pueden descargarse en <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>.

Vision Academy está patrocinada por Bayer. Este documento refleja la opinión de la mayoría de los miembros de Vision Academy; algunos puntos de vista particulares pueden ser diferentes.

El Comité Directivo de Vision Academy está formado por Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Jousen, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta,

Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodríguez, Sebastian Wolf y David Wong.

Consulte siempre las directrices locales de tratamiento y la información relativa a la prescripción.

Las opiniones expresadas en este documento no reflejan necesariamente las de Bayer.

Febrero de 2018 | G.COM.SM.STH. 02.2018.1546 | L.ES.MKT.06.2018.4636