

# Terapia combinada con bevacizumab y alteplasa para el tratamiento de hemorragias submaculares

BELLÓ-CRESPO M<sup>1</sup>, MONTERO-HERNÁNDEZ M<sup>1</sup>, LÓPEZ-PÉREZ E<sup>2</sup>, LORENTE-FERNÁNDEZ L<sup>1</sup>, SOLER-COMPANY E<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Oftalmología

Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 07/11/2018 - Fecha de aceptación: 28/12/2018

## RESUMEN

**Introducción:** El uso combinado de bevacizumab y alteplasa intrarretiniano supone una alternativa de tratamiento de las hemorragias maculares que adquiere cada vez más relevancia. Además, su utilización en una única jeringa evita una inyección intrarretiniana reduciendo los posibles riesgos que conllevan.

**Objetivo:** Confirmar la efectividad y seguridad de la combinación de bevacizumab y alteplasa *in vivo* para el tratamiento de hemorragias submaculares en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y determinar si supone una alternativa de tratamiento válida.

**Metodología:** Estudio retrospectivo observacional de pacientes tratados con bevacizumab y alteplasa para hemorragias submaculares desde febrero de 2017 a febrero de 2018. Se revisó la situación clínica pre-intervención y a los 3 meses.

Las variables revisadas para determinar la efectividad del tratamiento fueron el tamaño de la superficie de la hemorragia, el grosor retiniano y la agudeza visual. La seguridad se evaluó con la aparición de reacciones adversas.

**Resultados:** Fueron incluidos cinco pacientes, cuatro con un ojo afectado y uno con ambos, 60% hombres, con una mediana de edad de 78 años (68-89). Objetivamente se redujo el porcentaje de ocupación de la hemorragia de una media del 70% al 6% tras la intervención. El grosor retiniano disminuyó de 1.531 micras (1.891-1.195) a 516,8 micras (324-667). La agudeza visual mejoró en dos pacientes manteniéndose en el resto. Todos los pacientes refirieron subjetivamente mejoría tras la intervención. El tratamiento fue seguro por la ausencia de aparición de reacciones adversas.

**Conclusiones:** El tratamiento estudiado ha demostrado ser efectivo y seguro clínicamente.

Palabras clave: **Hemorragia macular, degeneración macular asociada a la edad, bevacizumab, alteplasa.**

## *Combined therapy with bevacizumab and alteplase for the treatment of submacular hemorrhages*

### SUMMARY

**Introduction:** The combined use of bevacizumab and intraretinal alteplase is an alternative treatment for macular hemorrhage that is becoming more and more relevant. In addition, its use in a single syringe prevents an intraretinal injection reducing the possible risks involved.

**Objective:** To confirm the effectiveness and safety of the combination of bevacizumab and alteplase *in vivo* for submacular hemorrhage in patients with macular degeneration associated

with age and to determine whether it is a valid treatment alternative.

**Material and methods:** Observational retrospective study of patients treated with bevacizumab and alteplase for submacular hemorrhages from February 2017 to February 2018. The clinical situation was reviewed pre-intervention and at 3 months later. The variables reviewed to determine the effectiveness of the treatment were the size of the hemorrhage surface, the retinal thickness and the visual acuity. Safety was determined with the appearance of adverse reactions.

**Results:** Six eyes of five patients were included, 60% men, with a median age of 78 years (68-89). Objectively the percentage of occupation of the hemorrhage was reduced from an average of 70% to 6% after the intervention. The retinal thickness decreased from 1,531 microns (1,891-1,195) to 516.8 microns (324-667). Visual acuity improved in two patients and remained in the rest. All patients reported subjectively improvement after the intervention. The treatment was safe due to the absence of adverse reactions.

**Conclusions:** The reviewed treatment has shown to be clinically effective and safe.

Key Words: **Macular hemorrhage, age related macular degeneration, bevacizumab, alteplase.**

## INTRODUCCIÓN

Las hemorragias maculares son una acumulación de sangre que se produce en el espacio situado por debajo de la retina y suponen un desprendimiento hemorrágico de la retina neurosensorial o del epitelio pigmentario de la retina<sup>1</sup>. Las hemorragias maculares pueden ser secundarias a diversas enfermedades oculares, siendo la causa más frecuente la neovascularización coroidea (NVC). A su vez, la causa más frecuente de NVC es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE)<sup>1-3</sup>. También pueden ser consecuencia de estrías angioideas así como de histoplasmosis. En algunos casos, pueden deberse a complicaciones de otras alteraciones oculares como macroaneurismas arteriales retiniales<sup>4</sup>, vasculopatías coroideas polipoidales idiopáticas<sup>5,6</sup>, complicaciones de una cirugía de retina convencional y de la realización de tratamientos de láser en la miopía<sup>7</sup>.

La presencia de sangre dentro de la retina es tóxica para el epitelio pigmentario y los fotorreceptores, produciendo degradación de los mismos. Esto se debe principalmente a que la sangre actúa como barrera que impide el flujo de nutrientes a la retina. Además, la contracción de la malla de fibrina produce tracción sobre los fotorreceptores y la presencia de hierro de la propia sangre produce toxicidad por los radicales libres formados de la reacción de Fenton. Los principales síntomas resultantes son la pérdida visual, que depende del grosor y espesor de la hemorragia, la aparición de un escotoma central y la metamorfopsia<sup>1</sup>.

Los estudios clínicos y experimentales respaldan el tratamiento inmediato, ya que puede ocurrir daño tisular en 24 horas por la escasa probabilidad de resolución espontánea. Sin tratamiento, el resultado habitual es la formación de una cicatriz macular que aumenta la pérdida de la agudeza visual<sup>1</sup>.

El tratamiento utilizado para esta patología es muy diverso pero se basa fundamentalmente en la utilización de fármacos antiangiogénicos como el bevacizumab o ranibizumab, agentes fibrinolíticos como la alteplasa, gas para el desplazamiento mecánico de la hemorragia o cirugía mediante vitrectomía<sup>1</sup>. La utilización de compuestos como bevacizumab, alteplasa, ranibizumab u otros se asocia a una mayor recuperación visual que cuando se intenta desplazar el coágulo únicamente con la inyección de gas. Esto se debe principalmente a que el gas solo desplaza el coágulo pero no consigue la lisis de éste, con lo que se produce un daño irreversible en la capa de fotorreceptores<sup>8,9</sup>. El uso de la preparación combinada de bevacizumab y alteplasa se ha utilizado con buenos resultados pues no solo induce a la regresión del proceso de NVC sino que también induce la reabsorción del coágulo<sup>1</sup>.

Las inyecciones intraoculares no son inocuas y se han relacionado con aparición de pseudoendofalmitis, desprendimiento de retina, hemorragia intraocular, cataratas, uveítis, hipertensión ocular e incluso obstrucción vascular retiniana<sup>10,11</sup>. De ahí la conveniencia del uso de la preparación combinada que evita una inyección adicional disminuyendo los riesgos.

El estudio de Klettner<sup>12</sup> referido a la compatibilidad del bevacizumab con la alteplasa en un modelo *in vitro* para el tratamiento de las hemorragias submaculares asociadas a DMAE comprobó que la estructura molecular de bevacizumab permanecía intacta y funcional. Además también confirmaron que el bevacizumab no se inactivaba ni con la alteplasa ni con la sangre. Este descubrimiento es clínica-

mente relevante ya que el bevacizumab podría haberse inactivado tanto con la aplicación combinada con la alteplasa como con las enzimas proteolíticas liberadas del coágulo.

Por otro lado, únicamente Treumer<sup>13,14</sup> ha comprobado la utilidad clínica de la co-aplicación de estos dos fármacos a nivel subretiniano en dos estudios con series de 12 y 132 ojos respectivamente, en pacientes que padecían hemorragia submacular.

El objetivo del presente estudio es confirmar la efectividad y la seguridad de la preparación combinada de bevacizumab y alteplasa *in vivo* para el tratamiento de las hemorragias submaculares e intrarretinianas en pacientes con DMAE y determinar si supone una alternativa de tratamiento válida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con DMAE para los que se prescribió la terapia combinada de 1'25 mg de bevacizumab con 10 mcg de alteplasa para el tratamiento de las hemorragias submaculares o intrarretinianas desarrolladas. El período de evaluación fue desde febrero de 2017 a febrero de 2018.

El control y seguimiento se realizó a través de la historia clínica electrónica del paciente. Se revisó la situación clínica pre-intervención y a los 3 meses del tratamiento.

Las variables que se tuvieron en cuenta para determinar la efectividad del tratamiento fueron:

1- El tamaño de superficie de la hemorragia y su desplazamiento. Se determinó mediante el estudio de retinografías pre y post-intervención, considerando un 100% de ocupación si la hemorragia estaba presente en toda la superficie de la retinografía y de un 0% sino se apreciaba hemorragia.

2- El grosor retiniano obtenido por la tomografía de coherencia óptica (OCT).

3- La agudeza visual (AV). Se midió con una escala de menor a mayor agudeza determinada por la posibilidad de los pacientes de percibir luz (L) (nivel 0), movimientos de mano (MM) (nivel 1), contar dedos a un metro de distancia (CD) (nivel 2) o si presentaban visión de 0,05 (Snellen) (nivel 3). Se considera el nivel 0 con peor AV y el 3 con mejor AV.

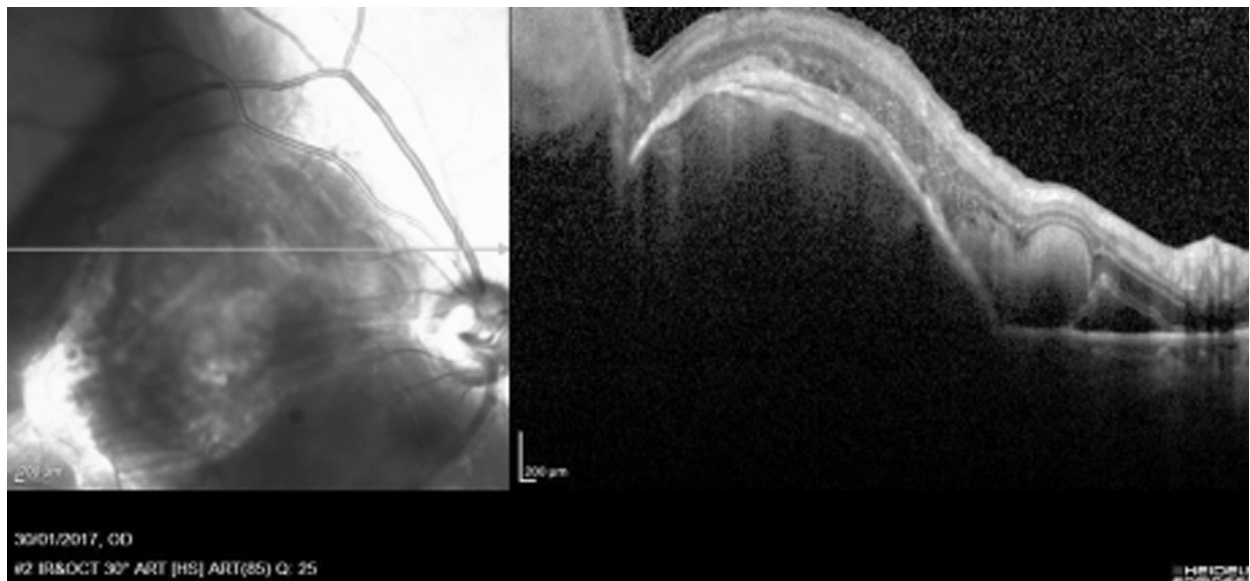
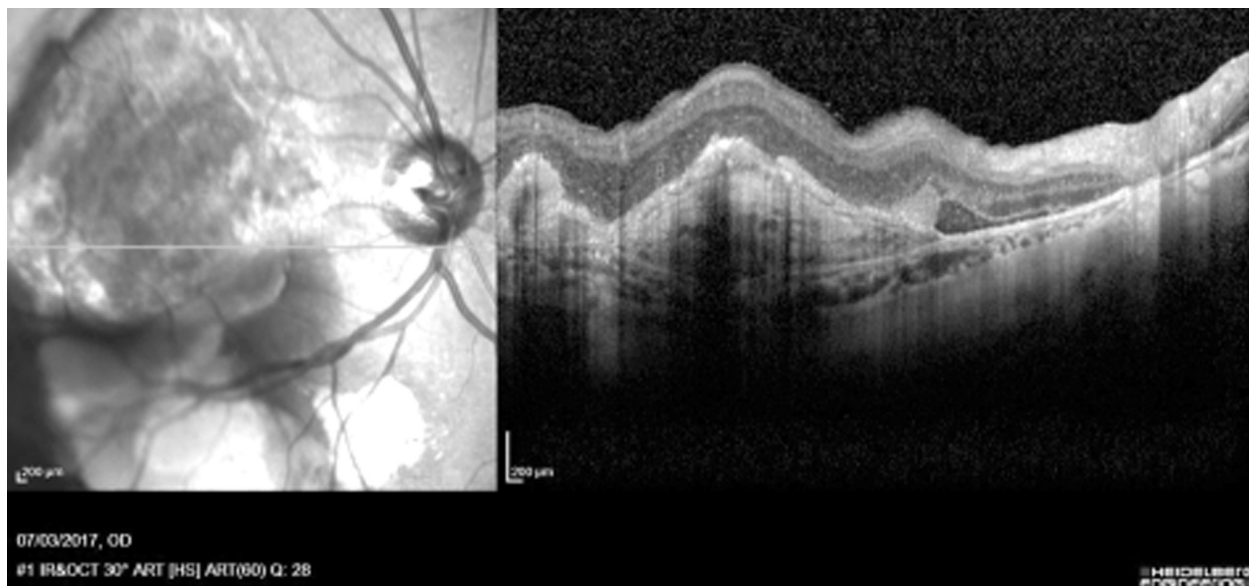
4- La seguridad. Se determinó revisando los efectos adversos o sintomatología referida por el paciente, así como la aparición de signos de toxicidad retiniana tales como zonas pigmentadas o áreas de atrofia geográfica.

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron cinco pacientes, 60% hombres, con una mediana de edad de 78 años (68-89). El número de ojos evaluados fue seis.

De forma objetiva, en todos los casos se consiguió el desplazamiento de la hemorragia con reducción de su volumen. El porcentaje mediano de ocupación de la hemorragia pre-intervención fue del 70% (50-90), siendo 100% si se observase ocupación completa en la retinografía estándar. Tras tres meses post-intervención se redujo hasta una mediana del 6% (0-10).

El grosor retiniano pre-intervención en 4 de los 5 pacientes fue de 1.531 micras (1.891-1.195) mientras que tras 3 meses post-intervención se redujo a una media de 516,8 micras (324-667). Podemos observar un ejemplo de esta disminución del grosor retiniano en la Figura 1 y 2, que muestra la OCT pre-intervención y post-intervención de un varón de 86 años.

**Figura 1. Epitelio retinal antes del tratamiento en varón de 86 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho****Figura 2. Epitelio retinal menos engrosado tres meses después del tratamiento en varón de 86 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho**

En cuanto a la AV, se evaluó en 4 de los 5 pacientes. 3 de los pacientes observaban movimiento de manos (nivel 1) antes de la intervención y aunque 2 de los cuales no mejoraron la AV tras la intervención, el tercero mejoró llegando a contar dedos (nivel 2). En el cuarto paciente, su AV mejoró sustancialmente ya que pasó de observar luz (nivel 0) a contar dedos (nivel 2). En las Figuras 3, 4, 5 y 6 podemos observar las retinografías pre-intervención y post-intervención en dos pacientes, respectivamente, así como la hemorragia se ha desplazado y disminuido, y como ha variado la AV.

De forma objetiva, se consiguió en todos los casos desplazamiento de la hemorragia con reducción de su tamaño. A su vez, de forma subjetiva, todos los pacientes han referido apreciar una mejoría tras la intervención, con una reducción evidente del tamaño del escotoma. En la Tabla 1 podemos ver la evolución de la agudeza visual pre-interven-

ción y post-intervención y la mejoría subjetiva apreciada por 4 de los 5 pacientes evaluados.

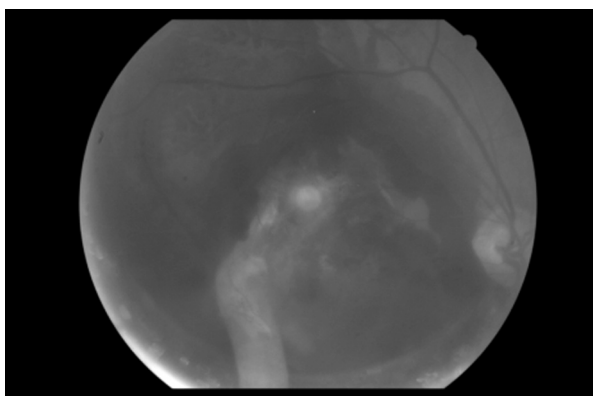
La seguridad se evaluó con la no aparición de sintomatología y reacciones adversas. En ninguno de los 5 pacientes se observó aparición de alteraciones tras la intervención y seguimiento. Ninguno presentó lesiones retinianas sugerentes de toxicidad medicamentosa.

#### **DISCUSIÓN**

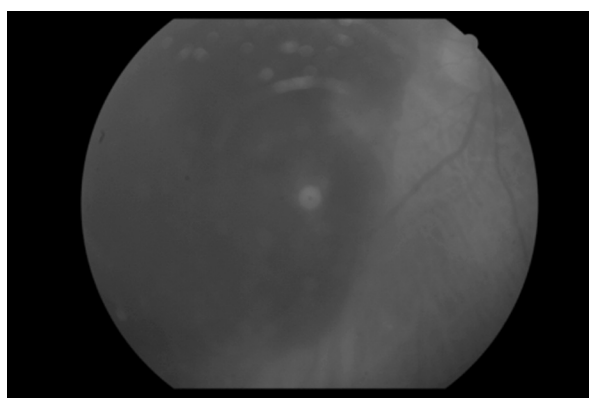
El pronóstico de los pacientes que presentan hemorragia subconjuntival o subretiniana es bastante comprometido por lo que el tratamiento ideal busca evitar el riesgo de complicaciones serias eliminando el coágulo con el menor daño posible a los fotorreceptores.

La alteplasa es un agente fibrinolítico eficaz en la lisis de coágulos sanguíneos. La administración dentro del polo

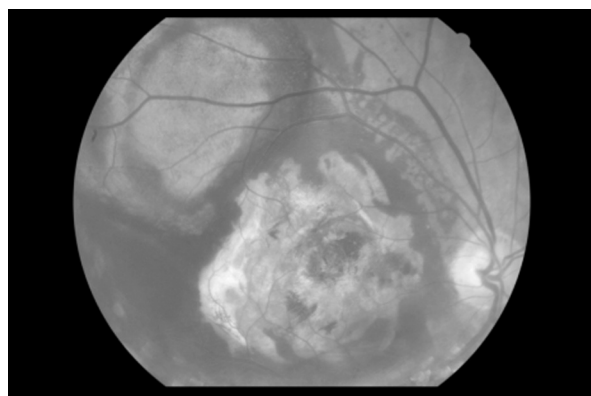
**Figura 3. Ocupación de la hemorragia en fondo del ojo antes del tratamiento en varón de 86 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho**



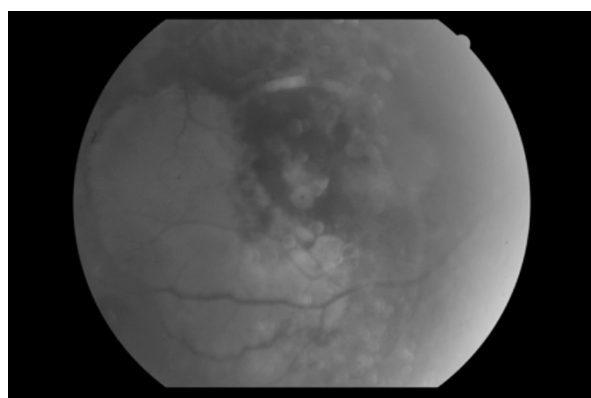
**Figura 5. Ocupación de la hemorragia en fondo del ojo antes del tratamiento en varón de 68 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho**



**Figura 4. Disminución de la ocupación de la hemorragia en fondo del ojo tres meses después del tratamiento en varón de 86 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho**



**Figura 6. Disminución de la ocupación de la hemorragia en fondo del ojo tres meses después del tratamiento en varón de 68 años con antecedentes de DMAE en ojo derecho**



posterior le permite alcanzar el espacio subretiniano, desplazando la hemorragia y minimizando la formación de la cicatriz, por lo que reduce la pérdida de agudeza visual del paciente<sup>8,9</sup>. Por otro lado, el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tras unirse al factor de crecimiento del endotelio vascular, produce una regresión de la vascularización de la zona e inhibe la neovascularización, impidiendo así el crecimiento del coágulo<sup>15</sup>.

Es necesario la realización de estudios adicionales que permitan determinar la dosis y el régimen terapéutico óptimos, así como la estabilidad de la preparación, pues no existen estudios *in vivo* que lo corroboren y la cantidad de casos descritos son muy escasos<sup>1,12</sup>. Aun así, Klettner<sup>12</sup> y su equipo estudiaron de forma *in vitro* el uso de la preparación combinada a dosis de 2 µg de alteplasa en 10 µl de solución salina con 250 µg de bevacizumab disuelto en 10 µl de solución salina, con un volumen total de 20 µl e incubados por 2 horas a 37°C, demostrando su estabilidad. En nuestra experiencia hemos utilizado una dosis de 1,25 mg de bevacizumab 10 mcg de alteplasa tal y como describe Dinu Stanescu-Segall y colaboradores<sup>1</sup>. Además, el estudio de Klettner<sup>12</sup> comprobó que ambos fármacos permanecían estables, al menos durante dos horas, cuando se unían en una misma jeringa y que su mecanismo de acción no se veía afectado.

Un estudio más reciente también ha demostrado la compatibilidad de alteplasa con otros fármacos como aflibercept o ranibizumab que, tras una electroforesis, se observó que no habían sufrido fragmentación molecular tras su unión con alteplasa y que además su acción anti-VEGF permanecía intacta<sup>16</sup>.

Así pues, una de las principales limitaciones de esta combinación de fármacos fue la estabilidad de la preparación. Pese a que hay una amplia bibliografía acerca de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de bevacizumab y alteplasa por separado, no se ha descrito como varían las condiciones al combinarlos y los datos proporcionados sobre su preparación y elaboración son muy limitados. Por ello, debemos asumir que se trataba de una preparación extemporánea de uso inmediato.

El resultado final es difícil de determinar pues las posibilidades de una mejoría pueden reducirse por la DMAE subyacente determinante de un pronóstico visual comprometido<sup>17,18</sup>. Pese a todo, tras nuestra experiencia, podemos demostrar *in vivo* la validez de este tratamiento, corroborando los hallazgos de Treumer<sup>13,14</sup>. Esto se puede demostrar por la disminución del tamaño, volumen y superficie de la hemorragia observada en todos los pacientes, función de la alteplasa y la ausencia de actividad neovascular, evidenciando la correcta actividad del bevacizumab. Además, la

administración de la preparación combinada de forma intrarretiniana con buen resultado demuestra que es una alternativa válida a la vía intravítrea y pese a que es más invasiva, permite una administración de los fármacos más directa. Una de las ventajas de este tratamiento respecto a otros es que se evita una intervención con dos pinchazos intrarretinianos al paciente. Por todo ello se espera que este tratamiento se siga utilizando en el futuro ya que presenta una alternativa segura y efectiva.

### CONCLUSIÓN

El uso de la preparación combinada de bevacizumab y alteplasa *in vivo* ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para los pacientes evaluados.

Ante la falta de bibliografía sobre la estabilidad de esta combinación de fármacos, el uso de la preparación debe ser inmediato. Aun así, su uso implica una única inyección para el paciente con la consecuente reducción de complicaciones inherentes a dichas inyecciones, por lo que ha supuesto una mejoría para su calidad de vida con rápida mejoría.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(1):18-32.
2. Bloome MA, Ruiz RS. Massive spontaneous subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1978;86(5):630-7.
3. Humayun M, Lewis H, Flynn HW, Sternberg P, Blumenkranz MS. Management of submacular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysms. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(3):358-61.
4. Shiraga F, Matsuo T, Yokoe S, Takasu I, Okanouchi T, Ohtsuki H, et al. Surgical treatment of submacular hemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* [Internet]. 1999;128(2):147-54.
5. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPC). *Retina.* [Internet]. 2012;32 Suppl 1:1-8.
6. Luna JD, Reviglio VE, Juárez CP. Bilateral macular hemorrhage after laser in situ keratomileusis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(7):611-3.
7. Hattenbach LO, Klais C, Koch FH, Gumbel HO. Intravitreal injection of tis-

**Tabla1. Evolución de la agudeza visual pre y post-intervención y mejoría subjetiva apreciada**

Pacientes	AV pre-intervención	AV post-intervención	Mejoría subjetiva
P1	MM (Nivel 1)	MM (Nivel 1)	Sí
P2	MM (Nivel 1)	MM (Nivel 1)	Sí
P3	MM (Nivel 1)	CD (Nivel 2)	Sí
P4	L (Nivel 0)	CD (Nivel 2)	Sí

AV: agudeza visual.

sue plasminogen activator and gas in the treatment of submacular hemorrhage under various conditions. *Ophthalmology.* 2001;108(8):1485-92.

9. Oliver S, Chow DR, Packo KH, MacCumber MW, Awh CC. Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in Age-Related macular degeneration\*1. *Ophthalmology.* 2004;111(6):1201-8.

10. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004;24(5):676-98.

11. Gómez-Ulla F, Basauri E, Arias L, Martínez-Sanz F. Management of intravitreal injections. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2009;84(8):377-88.

12. Klettner A, Puls S, Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. Compatibility of Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Bevacizumab Co-Applied for Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Submacular Hemorrhage. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(7):875-81.

13. Treumer F, Klatt C, Roider J, Hillenkamp J. Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):48-53.

14. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K, Roider J, Hillenkamp J. 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):1115-23.

15. Del M, Montes-Vera R, Garrido-Acosta O, Anguiano-Robledo L, Sánchez-Navarrete J, Pérez-Cruz E, et al. Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. *Rev Hosp Jua Mex.* 2013;80(1):73-8.

16. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F, Roider J, Hillenkamp J. 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):864-9.

17. Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(1):33-7.

18. Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(4):486-93.