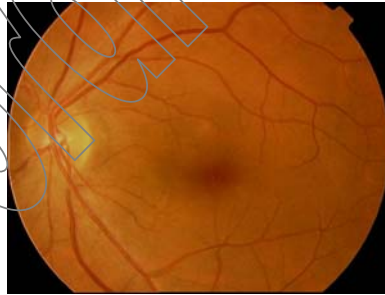


LA DMAE

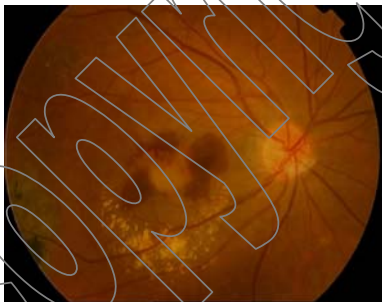
(Degeneración Macular Asociada a la Edad)

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa con un impacto en la población altísimo, representando la primera causa de ceguera legal por encima de los 50 años. Y cada vez la incidencia será mayor debido a que la población vive más años, especialmente en los países desarrollados. Un 30% de las personas de 70 años sufren alguna forma de esta enfermedad, y un 4-5% la padece en formas muy graves. Si a ello unimos el hecho de que hasta hace muy pocos años casi nada se podía hacer para tratar la enfermedad, se entenderá la enorme magnitud de esta asignatura pendiente de la oftalmología por encontrar algún tratamiento eficaz para paliar el sufrimiento causado por la DMAE.

Existen muchos subtipos de la enfermedad, pero básicamente hay dos grandes formas: la húmeda o exudativa, y la seca o atrófica. La gran mayoría de casos de pérdida grave de visión se debe a las formas húmedas, en la cual se producen hemorragias y derrames dentro de las capas de la retina, en la zona más central de la misma, es decir, en la mácula. Estas hemorragias,



Fotografía del fondo del ojo, de la retina. Se aprecia el nervio óptico y las arterias y venas retinianas que entran y salen del ojo a través del mismo. La parte más central de la retina, más oscura, es la mácula.



Fondo de ojo donde se aprecian hemorragias y derrames que afectan el centro de la retina, la mácula

provocadas por pequeñas venas anormales (neovasos coroides) que invaden la retina desde la capa que está por debajo de ella (la coroides), acaban por destruir la fina arquitectura neural de la mácula (la parte más central de la retina) provocando una pérdida de visión justo en el centro del campo visual. Esta es la visión

fina y precisa necesaria para poder leer, identificar una cara, conducir, etc... Los estadios finales de esta enfermedad no producen ceguera en el sentido de perder

la visión, pero la que queda es periférica - la visión de reojo- que és muy útil para la

deambulació y para no chocar contra los objetos pero muy precaria para poder identificar los detalles de las cosas.

En la forma seca, más lenta y menos destructiva, se van apagando pequeñas zonas de la retina a través de procesos de muerte celular, que con el tiempo pueden coalescer y provocar pérdida de visión central.

PRIMEROS SÍNTOMAS

Uno de los primeros síntomas de la enfermedad puede ser ver simplemente una pequeña distorsión en las líneas rectas (el horizonte del mar, el marco de una puerta, etc). También puede verse como a través de agua o tener una pequeña mancha en el centro de la visión. En muchas ocasiones, estos síntomas pasan desapercibidos para los pacientes, porque o bien la buena visión del otro ojo los enmascara, o bien el paciente los atribuye a otras patologías como las cataratas. Por ello es muy recomendable, sobretodo a partir de los cincuenta años, realizar una prueba tan simple como taparse un ojo y el otro alternativamente para comprobar la buena visión de cada uno por separado.



TRATAMIENTOS REVOLUCIONARIOS

En los últimos años, y sobretodo muy recientemente, se han producido avances científicos muy importantes en el tratamiento de las formas más graves, las húmedas, que han revolucionado el manejo de esta enfermedad y han aportado una nueva esperanza de preservar la visión a nuestros pacientes. La primera revolución la supuso la terapia fotodinámica, (que combinaba un fármaco inyectado por via sanguínea que era activado en las venas enfermas mediante la aplicación de un láser muy ténue en el fondo de ojo), a partir de la cual la enfermedad era tratable cuando afectaba al centro de la

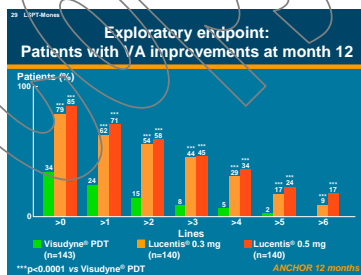
retina, la màcula. Supuso un beneficio para los pacientes tratados, que hasta esa fecha no tenían prácticamente ninguna opción. Sin embargo, este beneficio consistía en paliar la pérdida de visión, es decir, que lo más probable era perder visión pero menos que si no se hubiera tratado la enfermedad. El beneficio no era despreciable, pero aún así muchos de nuestros pacientes seguían perdiendo visión.

La siguiente revolución fue conseguir un tratamiento que se dirigía a actuar a nivel de los mecanismos de acción más que en producir una agresión sobre los tejidos. La aparición de los fármacos antiangiogénicos suponía la inhibición de las moléculas “mensajeras” implicadas en los procesos de dar la orden de que se produzcan los neovasos, por lo que de tratamientos destructivos pasábamos a tener tratamientos inhibitorios con menos efectos colaterales no deseados. Esta fue la aportación del primer fármaco de estas características, el pegaptanib sódico (macugen), mediante la administración cada 6 semanas directamente en cavidad vítreo, es decir, mediante inyecciones intraoculares. Los ensayos clínicos también demostraron un beneficio estadístico aunque seguíamos con resultados similares a los obtenidos por la terapia fotodinámica, sólo se paliaba o se disminuía la magnitud de la pérdida de visión, pero en muchos pacientes seguía habiendo pérdida.

LUCENTIS: LA ULTIMA REVOLUCIÓN

Parecía en ese momento que pensar en “ganar” visión era una utopía, salvo en raras excepciones. Sin embargo, los resultados del siguiente fármaco, también de uso intraocular, el ranibizumab (lucentis) que acaba de ser aprobado en la comunidad europea y por ello en España, han supuesto la tercera y gran revolución.

A partir de que se conocieron los resultados de los ensayos clínicos, y por primera vez



en la historia del tratamiento de las formas exudativas o neovasculares de la degeneración macular asociada a la edad, el promedio de las visiones de los pacientes tratados en dichos ensayos fue a más..

El beneficio a partir de entonces ya no sería perder menos,

En el Estudio ANCHOR con ranibizumab (lucentis) un 85% no perdieron nada de visión a los 12 meses de inyecciones mensuales, y un 45% ganó 3 líneas de visión



sino no perder, y en un buen número de casos hasta ganar visión. Si antes se aceptaban como buenos resultados que entre 60 y 70% perdieran visión, pero poca, en ese momento este porcentaje pasaba a ser del 95%, y lo que se lograba ahora en un 70% era no perder nada de visión. Se lograron mantener visiones al final del estudio por encima de 20/40 en un 40% de pacientes, lo que significa que 4 de cada 10 tenían visión para poder conducir, cuando al inicio del estudio sólo 1 de 10 podía hacerlo. También se lograron mejorías de 3 líneas o más de visión en porcentajes similares, resultados impensables poco tiempo atrás.

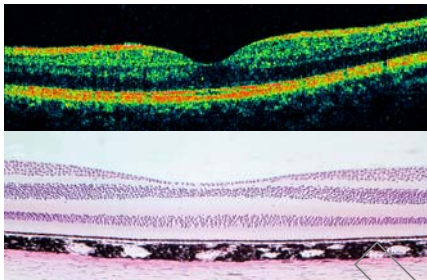
Estos resultados fueron muy bien recibidos por una comunidad oftalmológica hecha al hábito de la frustración en el manejo de esta enfermedad, y que durante años estuvimos probando diversas combinaciones para intentar mejorar los beneficios relativos obtenidos con la terapia fotodinámica y la fotocoagulación láser. Sin embargo, en el momento de la aparición de los resultados aún nos quedaba muy lejos la disponibilidad del fármaco, unos dos años más tarde.

Ello provocó otro hecho inesperado: la aparición de otro fármaco, el Bevacizumab (avastin) fármaco antiangiogénico también, pero desarrollado para el tratamiento del cáncer de colon metastático y que sería utilizado para la degeneración macular. El bevacizumab es una molécula parecida al Ranibizumab pero que no fue diseñada para uso intraocular. Se observó como con el uso sistémico por vía endovenosa en pacientes afectados de cáncer, y que a la vez tenían degeneración macular asociada a la edad, mejoraba la enfermedad ocular. Ello animó a utilizar este medicamento por vía endovenosa para el tratamiento de la DMAE a pesar de los riesgos no despreciables a nivel de efectos secundarios sistémicos.

El tratamiento era eficaz pero había que pagar un precio alto en cuanto al riesgo de sufrir complicaciones graves cardiovasculares, en pacientes ya de por sí de edad avanzada. Estas razones impulsaron la utilización de este medicamento directamente dentro del ojo, de forma similar al pegaptanib o al ranibizumab, a pesar de que no había sido, en principio, diseñado para tal uso. Con mucha cautela se utilizó en un inicio, pero rápidamente su uso se extendió por todo el mundo al observarse beneficios en podían parecerse a los del ranibizumab y que superaban a los resultados de los fármacos disponibles, a pesar de ser en utilizado uso compasivo, en uso fuera de indicación o diferente por el cual había sido aprobado originalmente. Mientras, no se ha podido tener

acceso al ranibizumab (lucentis), el uso del bevacizumab (avastin), a pesar de los riesgos potenciales o teóricos, ha supuesto un beneficio inigualable para cientos de nuestros pacientes, y nos ha cambiado completamente los protocolos de tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, después de la aprobación del lucentis para uso intraocular deja de tener sentido usar un fármaco experimental no aprobado como el avastin.

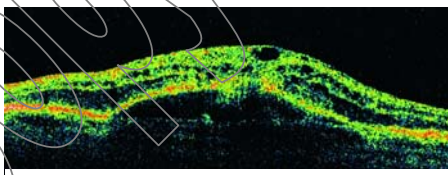
Los fármacos antiangiogénicos, especialmente el ranibizumab, han revolucionado la manera de afrontar esta enfermedad y la esperanza que podemos ofrecer a nuestros pacientes de evitar la pérdida de visión.



La tomografía óptica de coherencia (arriba) permite estudiar la retina obteniendo la imagen de un corte de la misma muy similar a un corte histológico del tejido real (abajo) de forma no invasiva, mediante una simple proyección de luz parecido a la obtención de una fotografía. De esta manera se puede estudiar la existencia y evolución de neovasos y de los derrames asociados

El camino ha mostrado grandes progresos, pero aun queda mucho por avanzar. El siguiente paso será conseguir fármacos con resultados de eficacia similares pero con sistemas de administración más seguros, por ejemplo inyecciones intravítreas cada 6 meses en lugar de cada mes como en la actualidad, o conseguir fármacos de liberación transescleral evitándose así las inyecciones intravítreas y sus riesgos asociados. Fármacos que en este momento están en estudio, y que probaremos en breve en ensayos clínicos en fase III, son el VEGF trap y el bevasiranib.

AVANCES GENÉTICOS



En este caso la tomografía óptica de coherencia nos permite apreciar el levantamiento y engrosamiento de la retina causado por los derrames de la DMAE exudativa. Este técnica de exploración nos es muy útil para el seguimiento y la toma de decisiones de cuando hay que retratar

También se han producido recientemente avances importantes en el conocimiento de la enfermedad, los factores de riesgo y la predisposición genética. Se han identificado pequeñas alteraciones en genes específicos que hacen que se puedan identificar personas con



un riesgo especial de desarrollar la enfermedad, y asimismo se avanza en el conocimiento de los desencadenantes y la causa de la enfermedad. Este conocimiento genético es el primer paso para que en un futuro no muy lejano podamos abordar esta patología manipulando genéticamente tanto los factores de riesgo como los factores protectores.

Asimismo, el tratamiento que se empieza a vislumbrar en un horizonte no muy lejano será la manipulación de los desencadenantes o de los factores de riesgo, o por el contrario la manipulación de los factores protectivos, mediante la intervención genética. No será un camino corto, pero posiblemente mucho más de lo que hubiéramos imaginado hace muy pocos años. Esta investigación también ha demostrado por ejemplo, que fumar es aún mucho más perjudicial en ciertos subtipos genéticos de pacientes, que aún agrava más el pronóstico y las consecuencias de la enfermedad.

PREVENIR CON VITAMINAS Y ANTIOXIDANTES

Otro aspecto muy importante de esta enfermedad es su prevención. La DMAE se ha relacionado con el estrés oxidativo de los tejidos. Ello queda reflejado en que la edad es el primer factor de riesgo, y el tabaco el segundo, que provoca una altísima concentración de radicales libres que aumentan el estado oxidativo del cuerpo, en otras palabras el tabaco favorece el envejecimiento de los tejidos.

Últimamente se habla muchos de los antioxidantes y de las vitaminas. En Oftalmología tenemos el privilegio de disponer de datos obtenidos en ensayos clínicos epidemiológicos muy bien diseñados que si han demostrado estadísticamente que ciertos hábitos alimentarios y de vida son protectores y disminuyen el riesgo de desarrollar la enfermedad o por el contrario, aumentarlo.

Uno de estos ensayos clínicos es el Estudio AREDS (Age-related Eye Disease Study) realizado en Los Estados Unidos. Fue diseñado para estudiar el curso natural de la DMAE y sus factores de riesgo, y ha evaluado a casi 5.000 pacientes desde el año 1992. Se pudo demostrar que los suplementos de vitaminas y antioxidantes (Vitamina C, Vitamina E, beta-caroteno, zinc y cobre) reducían el riesgo a sufrir las formas graves de la enfermedad, las formas exudativas, en un 25%, y en evitar pérdida de visión en un

19%. Este beneficio persistía además incluso largo tiempo después de finalizar el estudio.

También cada vez hay más evidencia del papel protector de los suplementos de luteína y muy especialmente de los ácidos grasos insaturados omega 3 (DHA/EPA) en esta enfermedad. Se van conociendo diferentes mecanismos a nivel de las células de los vasos sanguíneos y a nivel de la plaquetas por los cuales los ácidos grasos omega 3 tienen un efecto antiangiogénico, neuroprotector y antiinflamatorio a nivel microvascular.

Eliminado: ¶

DETECCIÓN PRECOZ

Otro aspecto crucial en la lucha contra la pérdida de visión causada por la DMAE es su detección precoz. En medicina se hace mucho hincapié en ella, pero es especialmente importante en aquellas enfermedades degenerativas que no tienen curación y que el éxito de los tratamientos consiste en abortar la progresión de las mismas. Ahora ya disponemos de un fármaco, el ranibizumab, muy eficaz en detener las formas graves exudativas de la DMAE, pero para conseguir visiones finales buenas es muy necesario no partir de visiones muy deterioradas. Hay que iniciar el tratamiento lo antes posible y que de esta forma muchos de nuestros pacientes podrán seguir leyendo, conduciendo, disfrutando de su independencia personal a pesar de sufrir una enfermedad muy seria, con la que hasta no hace mucho la pérdida de visión grave era lo más probable.

Por fortuna, esta área de la Oftalmología ha experimentado avances en muy poco tiempo que han cambiado radicalmente las expectativas y las esperanzas de nuestros pacientes. Aunque el camino que queda por recorrer es largo, hasta que llegemos a la prevención total evitando la enfermedad incidiendo en los agentes y defectos genéticos causales, disfrutemos ahora de los nuevos tratamientos. Nos permiten resultados visuales favorables y van más allá de ser solamente tratamientos paliativos, como eran hasta hace muy poco.

Eliminado: ¶

Dr. Jordi Monés

Institut de la Màcula i la Retina

Centro Médico Teknon