

Degeneración Macular relacionada con la edad (DMRE)

José Antonio Roca Fernández¹, Hortensia Sumiko Burga Kuroda²

Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una enfermedad crónica de la mácula, común en personas de la tercera edad. La DMRE es, en los países industrializados, la primera causa de pérdida de visión en pacientes mayores de 65 años de edad⁽¹⁾. Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes que padecen DMRE presentan la forma seca de la enfermedad que se caracteriza por drusas y la pérdida atrófica del EPR - atrofia geográfica (AG), y 20% padecen la forma húmeda de la enfermedad, que se caracteriza por la presencia de membranas neovasculares (MNV), desprendimientos del EPR (DEPR) y rupturas del DEPR (RIP). El compromiso ocular es generalmente bilateral, aunque su manifestación puede no ser de la misma severidad⁽²⁾.

El envejecimiento de nuestros pueblos, debido al aumento de la expectativa de vida, así como a la disminución de las tasas de natalidad, amenazan con convertir a esta patología en un verdadero problema de salud pública.

Los factores de riesgo principales para el desarrollo de la DMRE incluyen los demográficos como la edad (principal factor de riesgo), el sexo (mayor prevalencia en mujeres) y la raza (más común en blancos). La hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares no tienen relación confirmada.

El tabaquismo y el incremento del índice de masa corporal han sido demostrados como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad⁽¹⁾. Respecto a las hormonas se ha demostrado que hay una probabilidad reducida de degeneración macular neovascular en mujeres que utilizan estrógenos. Los factores genéticos han tomado gran repercusión últimamente debido a la asociación del polimorfismo del gen del factor H del complemento con incremento de riesgo de la enfermedad. En cuanto a los nutricionales, los antioxidantes y carotenoides han demostrado que son esenciales para ayudar a reducir el riesgo de progresión de la enfermedad⁽¹⁾.

Clasificación de la DMRE según el Age Related Eye Diseases Study (AREDS):

- AREDS 1: No enfermedad. Sin cambios maculares o escasas drusas menores a 63 micrones.

- AREDS 2 Temprana: Drusas intermedias 63 a 124 micrones o cambios pigmentarios.
- AREDS 3 Intermedia: Abundantes drusas intermedias o por lo menos una drusa grande mayor a 125 micrones o atrofia geográfica que no compromete la fovea.
- AREDS 4 Avanzada: Uno o más de los siguientes: Atrofia geográfica que compromete el centro de la fovea y/o maculopatía neovascular (neovascularización coroidea, desprendimiento seroso o hemorrágico del RPE, proliferación fibrovascular subretiniana o sub RPE, cicatriz disciforme).

Manejo de la DMRE Seca (Fig. 1)

Aunque no existe una opción terapéutica real para la DMRE de tipo seca, actualmente hay varias líneas de investigación científica que han provocado optimismo por parte de los especialistas en retina a nivel mundial. Esta investigación se ha centrado principalmente en tres mecanismos de acción: la reducción del estrés oxidativo mediante terapia antioxidante; la prevención de pérdida de fotorreceptores que incluye a la neuroprotección, a la reducción de productos de acumulación tóxica, y a la modulación del ciclo visual; y la suspensión y disminución de la inflamación⁽²⁾.

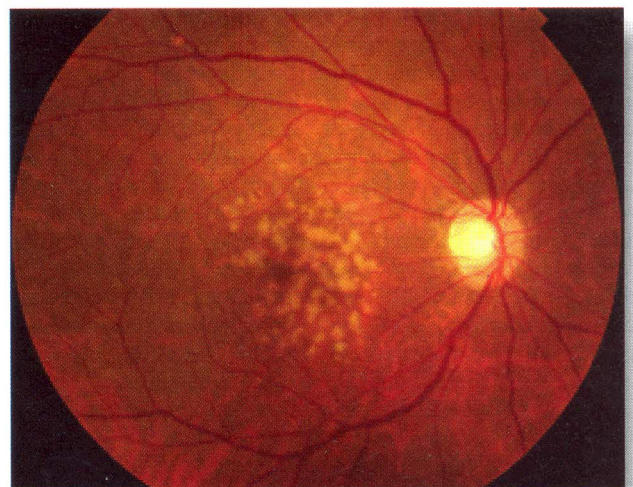


Figura 1. Degeneración macular seca (DMRE).

¹ Médico Oftalmólogo de la Clínica Ricardo Palma. Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Profesor Auxiliar Universidad Nacional Federico Villareal (UNFV). ² Fellow de Retina, Clínica Ricardo Palma (CRP). Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

Terapia antioxidativa: Existe amplia evidencia que demuestra que el estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de la degeneración macular. La formación de reactivos de oxígeno no solo parecen afectar al EPR, también parece tener relevancia al afectar la inhibición local del complemento exacerbando los procesos inflamatorios que contribuyen a la progresión de esta enfermedad. En el año 2001 el estudio AREDS reportó que el uso de beta carotenos, vitamina C y E, Zinc y Cobre podía prevenir la progresión de la degeneración macular, sus resultados concluyeron en una reducción del 25% del riesgo en la progresión de la degeneración macular avanzada a 5 años en pacientes con degeneración macular intermedia o avanzada en un ojo. El estudio AREDS deja claro que los pacientes en categoría 1 y 2 no se benefician de los suplementos vitamínicos y minerales. En el año 2006 el mismo grupo de estudio comenzó el estudio AREDS2 para determinar si podían mejorar la formulación del multivitamínico; se adicionó ácidos grasos tipo omega-3 y Luteína y Zeaxantina en lugar del beta-caroteno, ya que éste último se asocia a incremento de cáncer de pulmón entre fumadores; el estudio encontró que el adicionar omega-3 no tiene ningún efecto, y que la Luteína y la Zeaxantina son buenos y efectivos sustitutos para el beta-caroteno.

Dentro de las terapias antioxidantes está la modulación del ciclo visual (cambios en la conversión del retinol a rodopsina), de esta manera se busca lograr una disminución en los productos de desecho (lipofuscina). El principal producto estudiado en esta línea es una molécula dirigida a la enzima RPE65 que se encarga de la conversión del retinal "all-trans" a retinal "all-cis" dentro del EPR. Estos estudios se encuentran en fase II. El empleo de la Fenretinida que previene el paso de retinol al EPR también se está estudiando como una de las alternativas para modificar el ciclo visual.

Protección de los fotorreceptores y EPR: en esta línea resalta la investigación del factor neurotrófico ciliar (CNTF) y la Tandosporina. Estos son elementos que en animales han demostrado una disminución en la apoptosis de los fotorreceptores. La compañía Neurotech ha desarrollado un implante de células encapsuladas que son capaces de secretar CNTF en la cavidad vítrea. En un estudio fase II se demostró estabilización de la visión seguida de aumento significativo del grosor retiniano medido por tomografía de coherencia óptica. La Tandospirona es un agonista de serotonina 1A que ha demostrado neuroprotección en modelos animales. En estos estudios, se demostró protección a los fotorreceptores y el EPR en condiciones simuladas de estrés foto-oxidativo severo; la fase III de este estudio ya completó el número necesario de pacientes.

Reducción de depósitos extracelulares y productos tóxicos: ésta es otra línea de investigación, dos drogas se encuentran en estudio a este respecto: Copaxone y RN6G (Pfizer); Copaxone se utiliza para el tratamiento del Alzheimer, y en un estudio demostró la disminución de drusas en forma concomitante.

Supresión de la inflamación: Finalmente, la supresión de la inflamación es otra de las estrategias que se estudian para

el manejo de la atrofia geográfica, se trabaja con inhibidores del complemento; una de estas drogas es el POT-4, que es un derivado de la combastatina que inhibe al componente 3 del complemento.

Manejo de la DMRE Húmeda (Fig. 2)

Antiangiogénicos:

El manejo de la forma exudativa (húmeda) de la DMRE está íntimamente relacionado con la fisiopatogenia de la enfermedad. En La DMRE húmeda hay mucha formación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), lo cual produce híper permeabilidad de los vasos sanguíneos (edema) y formación de vasos sanguíneos anormales (neovasos). Los inhibidores de los VEGF (anti-VEGF) son anticuerpos que se unen al receptor del factor de crecimiento endotelial y evitan su expresión patológica⁽³⁾.

En la actualidad van apareciendo nuevas alternativas para combatir la neovascularización coroidea (NVC) asociada con la degeneración macular relacionada con la edad. Hasta hace poco las opciones se basaban tanto en láser caliente (argón) o frío (Terapia Fotodinámica), siendo efectivos en la neovascularización de tipo clásica con límites bien definidos. En la actualidad contamos con terapia antiangiogénica, anti factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) y anti factor de crecimiento derivado de la placenta (anti-PDGF), los cuales son eficaces y seguros para el tratamiento de esta patología⁽⁴⁾.

Entre estos tratamientos tenemos al Ranibizumab (Lucentis®); ensayos controlados y aleatorios (MARINA Y ANCHOR) han demostrado que las inyecciones intravítreas mensuales de este anticuerpo monoclonal IgG humanizado, el cual neutraliza todas las formas activas de VEGF-A, mejoran la agudeza visual (AV) hasta aproximadamente un 40% de pacientes y estabilizan la AV en alrededor del 90% de los pacientes con DMRE neovascular^(4,5). Sin embargo, las inyecciones mensuales representan una carga pesada sobre la gestión de la atención crónica de los pacientes con DMRE



Figura 2. Degeneración macular húmeda (DMRE).

húmeda. El estudio PIER demostró que si las inyecciones son colocadas en forma fija cada tres meses, se pierde el beneficio de la inyección. En el estudio PRONTO en el cual se hicieron las tres primeras aplicaciones del Ranibizumab® en forma mensual y luego condicionado al resultado del estudio mensual del paciente (examen clínico y OCT), lograron de esta manera reducir el número de aplicaciones de las 24 posibles en 2 años a solo 9.

El Bevacizumab (Avastin®) es probablemente el anti-VEGF más usado en el mundo en la actualidad para el tratamiento de la DMRE de tipo húmeda. El grupo de estudio panamericano colaborativo de retina (PACORES) ha evaluado los efectos de la inyección intravítrea de Bevacizumab (Avastin®) en 4303 ojos humanos, reportando solo efectos colaterales sin importancia, con buenos efectos clínicos, similares a los de los estudios con Lucentis®⁽²⁾.

El estudio CATT es un estudio multicéntrico, prospectivo, patrocinado por la FDA que comparó los efectos de los dos medicamentos Avastin® y Lucentis® en la NVC subretiniana; reportó resultados similares en cuanto a agudeza visual, y la OCT mostró un patrón similar en todos estos casos. En cuanto a los efectos colaterales sistémicos, como la hipertensión arterial sistémica y los eventos tromboembólicos, fueron similares, en alrededor del 2% para Bevacizumab y 3% para Ranibizumab⁽²⁾.

El Aflibercept (Eylea®) es una droga diseñada específicamente para bloquear a los miembros de toda la familia del VEGF, incluidas todas las isoformas de la forma del VEGF A y del B, igual que el factor de crecimiento placentario⁽⁶⁾. Tiene una gran afinidad, y es mucho más afin por los receptores que el Lucentis y el Bevacizumab. Philip Rosenfeld demostró matemáticamente, y dependiente del tiempo, la actividad biológica que puede tener este medicamento, contra el Ranibizumab; el experimento consistió en demostrar que la inyección de Aflibercept de 1,5 mg en 79 días era equivalente a la aplicación intravítrea de Ranibizumab 0,5mg a 30 días; igualmente lo repitieron con dosis mayor de Aflibercept, encontrando que a 87 días, 4 mg intravítreos eran equivalentes a la aplicación intravítrea de Ranibizumab de 0,5 mg a 30 días. Basados en este modelo, 2mg de Aflibercept en 83 días podrían dar la misma actividad biológica intravítrea del Ranibizumab a 30 días. El VIEW 1 y el VIEW 2 son dos estudios clínicos aleatorizados idénticos, el primero llevado a cabo en Estados Unidos y Canadá y el segundo en Asia-Pacífico y en Latinoamérica (Argentina, Brasil, Colombia y México). Estos estudios demostraron que luego de las 3 dosis mensuales de carga, los resultados tanto funcionales (agudeza visual) como anatómicos (OCT) y de seguridad utilizando una dosis mensual de Lucentis® versus dosis bimensuales de Eylea® eran similares^(2,6,7).

Como podemos ver, los resultados con las tres drogas anti angiogénicas más utilizadas en la actualidad, el Lucentis®, el Avastin® y el Eylea® son muy similares, el inconveniente que tenemos es la necesidad de tratamiento frecuente y de continuar indefinidamente con el mismo^(2,5,6,8).

En la actualidad se está utilizando mucho un esquema de tratamiento al cual se le ha denominado “tratamiento y extensión”, en la cual los pacientes reciben 3 meses de tratamiento consecutivo de anti-VEGF y después de eso cada mes hasta lograr una mácula “seca”; después que la neovascularización fue controlada, se dan inyecciones incrementando los intervalos de inyección en dos semanas hasta un máximo de 12 semanas; si hay alguna lesión nueva el intervalo se acorta 2 semanas entre las inyecciones⁽²⁾.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio que evaluó la previsibilidad de la necesidad de repetir el tratamiento a través de un grupo de 39 personas con experiencia previa de tratamiento de DMRE húmeda; se demostró la presencia de un patrón predecible muy regular, en la necesidad de repetir el tratamiento, con fluctuaciones relativamente pequeñas en el transcurso de 12 meses. El presente estudio tuvo como objetivo convertir estos resultados en un protocolo de tratamiento clínicamente relevante, con un régimen planificado en base a la medición del primer intervalo de recurrencia de la enfermedad de un individuo. Si tiene éxito, este régimen de tratamiento novedoso reducirá el número de visitas a la clínica y las inyecciones⁽²⁾, manteniendo mejoras visuales en todo el período de seguimiento.

Vale la pena recalcar el estudio realizado sobre la taquifilaxia durante el tratamiento con Ranibizumab⁽⁸⁾. Los resultados del tratamiento de 1.076 ojos (976 pacientes) tratados con Ranibizumab para la DMRE exudativa se evaluaron para identificar a los pacientes con una respuesta potencial taquifiláctica. Los participantes tenían que tener un mínimo de 12 meses de seguimiento. Taquifilaxia se definió como una falta de respuesta al fármaco en el momento de la reactivación de la neovascularización coroidea (NVC) en pacientes que habían respondido al tratamiento inicial (falta de respuesta se considera a la disminución de la visión y/o al aumento del grosor de la retina central-CRT) a pesar de las inyecciones repetidas. De ahí que llegaron a la conclusión que la taquifilaxia puede ocurrir durante el tratamiento de la DMRE exudativa con Ranibizumab. Muy probablemente ocurra lo mismo con las otras drogas antiangiogénicas (Avastin® y Eylea®).

Terapia Fotodinámica (PDT):

La terapia fotodinámica (PDT) induce cierre vascular a través de una reacción fotoquímica. El pigmento verteporfín activado por el láser dentro de los vasos a tratar, libera radicales libres que dañan el endotelio produciendo agregación plaquetaria y trombosis localizada del lumen vascular. Numerosos trabajos prospectivos aleatorizados como el TAP, VIP y VIO demostraron que el tratamiento con PDT era mejor que la observación, pero el porcentaje de estabilización era menor al 40% y la probabilidad de ganancia de visión menor al 9%. Los estudios MARINA y ANCHOR con antiangiogénicos, específicamente el Ranibizumab que bloquea todas las isoformas de VEGF, demostraron una mayor eficacia para tratar las membranas neovasculares tanto clásicas como ocultas

que la PDT y se transformaron en el tratamiento estándar. Sin embargo persistieron reportes de grupos de pacientes que tiene mala respuesta a los antiangiogénicos⁽²⁾. Entre estos pacientes y gracias al desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas como el examen de video angiografía coroidea con indocianina verde (ICG), se ha podido identificar al menos otros 2 grupos de pacientes, los portadores de vasculopatía polipoidea coroidea (PVC) y los de proliferación angiomas retinal (RAP). En estos dos grupos de pacientes, los portadores de PCV y RAP, la terapia fotodinámica ha demostrado ser, usada en conjunto con los anti-angiogénicos, el mejor tratamiento.

Radioterapia:

En la actualidad existen diferentes tratamientos para la DMRE húmeda que permiten en alrededor de 90% de casos detener la progresión de la enfermedad y en casi 40% mejorar la agudeza visual, no obstante se necesita inyectar mensualmente a los pacientes para mantener este resultado en el tiempo. Si hubiera una forma de tratamiento que tenga los mismos resultados y que no tenga que aplicarse frecuentemente sería ideal tanto para el paciente como para el oftalmólogo.

La radiación ionizante tiene fuerte efecto antiangiogénico, antiinflamatorio y antifibrótico, y tiene efecto sinérgico con otros tratamientos, como está demostrado para cáncer de colon (Bevacizumab más radioterapia). A medida que evolucionan las técnicas de entrega de radiación de haz externo de una manera más precisa, el interés en su uso va en aumento.

El sistema I-Ray es una plataforma de radioterapia estereotáctica, robótica, diseñada para ofrecer rayos x de bajo voltaje, altamente colimados a través de la pars plana a la mácula⁽²⁾. Tras la determinación de la longitud axial con ultrasonido modo A estándar, la dosis de radiación es entregada a través de tres ubicaciones separadas, a través de la pars plana inferior, que se superponen en la mácula para dar el total de la dosis. En un ensayo fase I, no controlado, no aleatorizado, de etiqueta abierta, en los 26 pacientes que completaron el seguimiento de 6 meses, no hubo evidencia de retinopatía por radiación, neuropatía óptica o catarata. El puntaje promedio de

ETDRS mejoró de 46,6 letras basal a 55.6 letras a los 6 meses. 96% de pacientes perdieron 15 o menos letras ETDRS, 81% ganó 0 o más letras y 50% ganó 15 o más letras. A los 6 meses, los pacientes recibieron un promedio de 0,5 inyecciones adicionales después de las iniciales dos inyecciones obligatorias.

Tratamiento Quirúrgico:

Otra opción, de la cual se esperan los resultados a largo plazo, es la translocación macular. Hay un estudio de una serie de casos de intervención retrospectiva compuesta por 40 pacientes que fueron sometidos a translocación macular entre los años 2003 y 2008;⁽⁶⁾ en ellos la agudeza visual mejor corregida (AVMC) en la última visita de seguimiento se comparó con la de 1 año antes de la operación. La media de duración del seguimiento fue de 37,6 meses (rango de 12,4 a 67,4 meses). Una ganancia de tres líneas en la AVMC se observó en 12 (30%) pacientes a 1 año y 10 (25%) de los pacientes en la última observación. Veintisiete (68%) pacientes lograron una AVMC de 20/200 o mejor, y seis (15%) pacientes 20/40 o mejor en la visita final. En el subgrupo de la cohorte seguida por dos o más años, 24 de 32 pacientes (75%) lograron una AVMC de 20/200 a 1 año, pero seis de ellos (25%) perdieron dos líneas de AVMC a partir de entonces, debido a membranas neovasculares recurrentes, edema macular idiopático, agujero macular o pliegue macular. Se llegó a la conclusión de que con un estrecho seguimiento postoperatorio y el tratamiento precoz de las complicaciones tardías, el 25% de este grupo mantiene una ganancia de tres líneas en la agudeza a los 3 años después de la translocación macular.

EL trasplante autólogo del EPR en la cual se realiza la extracción de la MNV por medio de una retinotomía temporal, la toma del injerto del complejo EPR-coroides de la retina ecuatorial superior para los casos de DMRE avanzada cicatrizal y seca ha mostrado resultados promisorios y nos abren un panorama para eventualmente la utilización de otro tipo de injertos como las células madres⁽²⁾.

Referencias Bibliográficas

1. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, et al. the five-year incidence and progression of Age-Related Maculopathy: *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
2. Francisco J. Rodriguez, et al. Consenso Latinoamericano de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad, Cartagena 2012.
3. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-870.
4. Han DP. Age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, and ophthalmic imaging: is there a best practice. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1124-1126.
5. Mantel I, Deli A, Iglesias K, et al. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:697-704.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548.
7. Fred K Chen, Praveen J Patel, et al. Long-term outcomes following full macular translocation surgery in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1337-1343.
8. Salling Eghøj M, Lykke Sørensen, T. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012;96:21-23.
9. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of Neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-1398.