

Tratamientos

Tratamientos preventivos

MF. Bassaganyas, J. Crespi, MT. Marieges, JA. Buil.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia: M^a Francisca Bassaganyas.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona
E-mail: mbv18626@comb.cat

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad compleja y de origen multifactorial que resulta de la interacción de diferentes factores genéticos y ambientales. Es la causa más común de pérdida de visión en los países desarrollados y en pacientes mayores de 65 años.

La forma de tratarla ha ido evolucionando rápida y constantemente en esos últimos años. Desde el láser de argón convencional a la terapia fotodinámica con Visudine y, en la actualidad, la terapia anti-VEGF (fármacos que inciden

sobre el factor de crecimiento vascular endotelial). Estos nuevos tratamientos ofrecen mejores resultados para conservar la calidad de visión de los pacientes pero ninguno es totalmente curativo¹.

Por ello, se ha intentado encontrar un tratamiento preventivo que actúe sobre la pérdida del equilibrio entre sustancias oxidantes y antioxidantes, el cual se cree que tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. Algunas de estas sustancias se encuentran en los alimentos por lo que, en los últimos años, han surgido diferentes estudios para mostrar si los cambios en la dieta y la administración de ciertas sustancias pueden modificar la incidencia y la gravedad de la enfermedad².

Etiopatogenia

La etiopatogenia exacta se desconoce, y en ella influyen cambios provocados por el envejecimiento, además de los cambios producidos por la propia enfermedad, que afectan a la retina externa, el epitelio pigmentario (EPR), la membrana de Bruch y la coriocalilar. El daño en el EPR, condicionado por el estrés oxidativo, desencadena una respuesta inflamatoria en la membrana de Bruch y la coroides (Figura 1)³

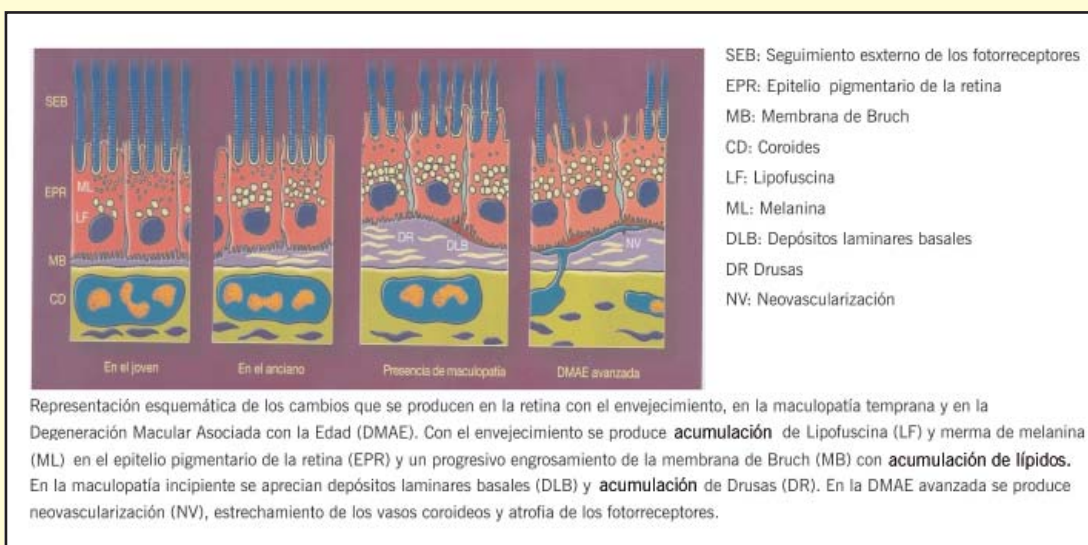


Figura 1.

- Hay una reducción de la densidad y la distribución de los fotorreceptores.
- Se producen cambios estructurales por el envejecimiento en el EPR como la pérdida de los gránulos de melanina, la formación de gránulos de lipofuscina y la acumulación de cuerpos residuales.
- Hay una acumulación de restos extracelulares en forma de depósitos laminares que alteran la composición de la membrana de Bruch (aumento de lípidos y proteínas) modificando así su permeabilidad. Estos cambios conllevan la alteración de la difusión de muchos productos, como oxígeno, hormonas, vitamina A y otros nutrientes del EPR.
- Se producen cambios evolutivos progresivos en el coriocapilar⁴.

Factores de riesgo

La DMAE es una enfermedad compleja, muy común, y cuyo único factor de riesgo universalmente admitido, hasta ahora, es la edad. Sin embargo, existen otros factores de riesgo relacionados con valor diferente según los estudios¹.

Se piensa que, además de la susceptibilidad genética, hay diversos factores ambientales potencialmente modificables (dieta, tabaquismo, exposición a la luz), y factores de riesgo sistémicos que desempeñan un papel en el desarrollo de la enfermedad³.

Genética

La influencia genética en la DMAE ha quedado bien establecida por estudios en gemelos y familiares de los pacientes. Así, los familiares de primer grado tienen un riesgo aumentado en la aparición de la enfermedad, la afectación en edades más tempranas y de padecer formas avanzadas de ésta.

Sin embargo, no existe un único gen o variante genética que, por sí misma, sea capaz de producir la enfermedad. Los recientes estudios han puesto de manifiesto la presencia de un buen número de polimorfismos implicados en su patogenia.

Un polimorfismo (Tyr402His) en el gen que codifica el Factor H del complemento (CFH), localizado en el cromosoma 1 (1q31), aumentaba de forma significativa el riesgo de DMAE en pacientes de raza blanca.

Factores ambientales

Dieta

Diferentes estudios dietéticos revelan que una dieta rica en grasas saturadas incrementa el riesgo de padecer esta enfermedad. Por el contrario, una ingesta alta en ácidos grasos omega-3 (pescado azul, frutos secos) que mantenga un buen equilibrio con los omega-6, está asociada a una menor incidencia de DMAE. Además del papel potenciador de la aparición de la enfermedad de las grasas, existen otros nutrientes de carácter antioxidante como la vitamina C, el DHA (presente en la grasa de pescado), los betacarotenos y el zinc, encontrados, mayormente, en vegetales, que tienen un importante efecto protector.

Tabaquismo

Una historia clínica de tabaquismo se ha asociado de forma independiente a padecer DMAE neovascular¹ y a su aparición en edades más tempranas. De esta manera, mediante diferentes estudios poblacionales, se sabe que el riesgo relativo de DMAE es 2,4 veces superior en fumadores respecto a no fumadores.

Efectos tóxicos inducidos por la luz

Aunque es un efecto difícilmente cuantificable, hay evidencias de que una excesiva exposición puede estar asociada a DMAE. Así, cuanto menor es la longitud de onda y mayor es la intensidad de la luz, mayor es la probabilidad de daño fototóxico. La base teórica de dicha hipótesis reside en el papel que desempeña el estrés oxidativo inherente a la fotodegradación de los FR y del EPR³⁻⁵.

Uso de medicamentos

Los antihipertensivos, especialmente los betabloqueantes, están relacionados con un incremento moderado de riesgo, mientras que el tratamiento sustitutivo hormonal en mujeres y los antidepressivos tricíclicos confieren cierta protección relativa.

Factores de riesgo sistémicos

La presencia de hipertensión e hipercolesterolemia parece estar relacionada con el desarrollo de la DMAE. Se desconoce la patogenia, pero se relaciona con los efectos nocivos que tiene la HTA sobre la vasculatura coroidea³. Sin embargo, ningún estudio ha podido confirmar de manera clara la asociación de dichos factores con la enfermedad.

Factores de riesgo relacionados

Raza: Menor prevalencia de DMAE en poblaciones de raza negra y en hispanos frente a la caucásica. Podría deberse esta diferencia al efecto protector de la melanina coroidea, que actuaría como antioxidante, o bien a la absorción de los rayos de luz que dañarían la retina⁵.

Género: Se admite que las mujeres tienen el doble de riesgo de padecer la enfermedad frente a los varones⁵⁻¹³.

Características oculares: Parece ser que los iris poco pigmentados o claros tienen mayor riesgo de DMAE. Este hecho guardaría relación con la cantidad de melanina, vista en las razas⁵.

Los factores de riesgo para la DMAE se pueden ver en la Tabla 1.

Tratamientos preventivos: antioxidantes, vitaminas y cofactores

El efecto protector de los antioxidantes ha sido expuesto en numerosos estudios y la estrategia preventiva actual debe enfocarse hacia la administración de los mismos¹.

Tabla 1.

Factores de riesgo para la DMAE

Edad avanzada
Factores genéticos
Iris poco pigmentado
Historia de tabaquismo en los últimos 20 años
Raza blanca
Mujeres
HTA
Elevada ingesta de grasas vegetales
Baja ingesta de antioxidantes y zinc

Los datos que avalan la eficacia de los suplementos nutricionales en retrasar la progresión de la DMAE derivan fundamentalmente del estudio AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) patrocinado por la academia americana de oftalmología. Es el mayor ensayo clínico, bien diseñado, multicéntrico y aleatorizado publicado hasta ahora, que evaluó el efecto de la administración de altas dosis de vitamina C y E, betacarotenos y suplementos de zinc en la progresión de la enfermedad y la agudeza visual (Tabla 2).

Se incluyó a 4.757 pacientes de entre 55 y 80 años durante un seguimiento de 5 años. Este estudio demostró que la ingesta diaria de las cantidades expuestas en la Tabla 1 era capaz de retrasar en un 25% la evolución a formas avanzadas de la enfermedad, tanto en la forma seca como en la húmeda (Figura 2)⁷.

Sin embargo, estos resultados sólo se producían en pacientes en etapas intermedias y avanzadas de la enfermedad, es decir, con drusas blandas, grandes y confluentes en mácula, reduciendo el riesgo de pérdida visual hasta un 19%.

En aquellos pacientes que no tenían degeneración macular, o que la tenían en fases tempranas, los nutrientes no ofrecieron ningún beneficio en la visión¹⁻⁸.

Desde entonces, se han publicado múltiples estudios, como el Rotterdam, publicado en 2005 que también demostró el efecto protector de las vitaminas C y E, el betacaroteno y el zinc frente a la DMAE.

Tabla 2. Fórmula del suplemento nutricional del estudio AREDS

Vitamina o mineral	Cantidad
Vitamina C	500 mg
Vitamina E	400 UI
Betacaroteno	15 mg
Zinc	800 mg
Cobre	2 mg

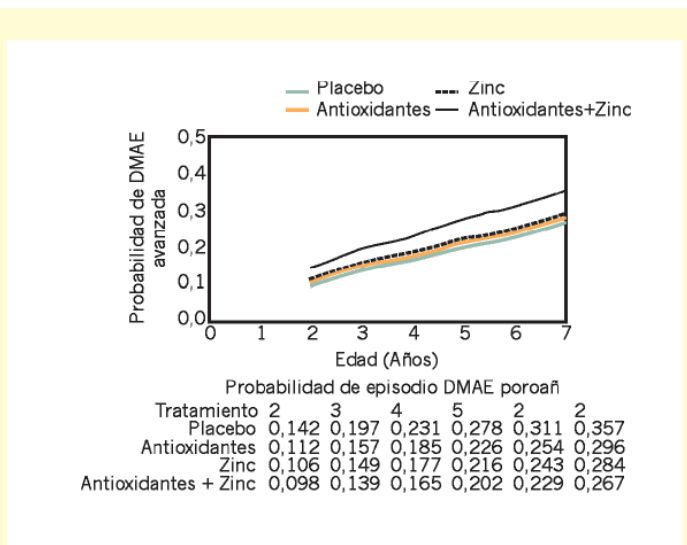


Figura 2.

El estudio CAREDS demostró que las dietas ricas en luteína y zeaxantina pueden proteger el desarrollo de DMAE en mujeres sanas y de menos de 75 años⁶⁻⁹.

El estudio POLA encontró un cierto valor protector de la zeaxantina frente a la DMAE⁵. El estudio LAST-II concluye que los pacientes con niveles más bajos de densidad del pigmento macular son los que se benefician más con la suplementación de luteína en la dieta. Aquellos que responden a la suplementación mostraron un progresivo incremento de densidad del pigmento macular durante los 12 meses que duró el estudio.

También existen varios estudios epidemiológicos que sugieren que la ingesta alta de ácidos grasos omega-3 está asociada a una menor incidencia de DMAE, mientras que una ingesta de grasa saturada parece aumentarla⁶⁻¹⁰.

Basado en estos estudios, el *National Eye Institute* ha puesto en marcha el estudio multicéntrico randomizado AREDS 2, que investigará diversas combinaciones de suplementos nutricionales en la prevención de la DMAE. Entre los suplementos investigados, se incluye a la luteína en dosis de 10 mg/día junto a 2 mg de zeaxantina y ácidos grasos omega-3 en dosis de 1 g/día. También evaluará el efecto de suprimir el betacaroteno de la formulación del AREDS, o de reducir el óxido de zinc a 25 mg, pues hay evidencias de que ésta es la cantidad máxima que puede ser absorbida por el organismo.

Así mismo, el uso continuado de estatinas, según el *Blue Mountain Eye Study* parece tener también un efecto asociado a la reducción del riesgo de DMAE⁵. Sin embargo, los datos epidemiológicos son difíciles de interpretar. El hecho de que el beneficio de las estatinas en los accidentes vasculares vaya más allá que el efecto de disminución del colesterol sugiere que las estatinas tienen un efecto antiinflamatorio, lo que podría ser la razón del posible efecto protector de la DMAE. De todas formas, en la actualidad, no hay justificación para recomendar su uso específicamente para su prevención⁵⁻¹¹⁻¹².

Conclusiones

La DMAE es una enfermedad multifactorial, que afecta a un amplio segmento de la población. En la actualidad no hay ningún medicamento o sustancia efectiva para prevenirla y tratarla.

El impacto económico asociado a la prevención y progresión a formas avanzadas de la enfermedad es tan alto que, con sólo reducir un pequeño número de casos, esta progresión supone un enorme ahorro para los individuos y la sociedad⁶.

Los tratamientos preventivos actuales tienen como objetivo recuperar el equilibrio entre sustancias oxidantes y antioxidantes. Por ello, hasta la fecha, los suplementos vitamínicos y con antioxidantes son los únicos que han demostrado cierto efecto protector, si bien la composición idónea de estos suplementos sigue siendo objeto de estudio. Hasta que se disponga de resultados de los ensayos clínicos como el AREDS 2, se considerará justificado el empleo de suplementos nutricionales en pacientes con drusas blandas en ambos ojos y/o en los que ya poseen una forma avanzada de DMAE en uno de sus ojos.

Finalmente, se debe mencionar la existencia de numerosos estudios que implican los hábitos tabáquicos y dietéticos como factores tanto de riesgo, como protectores, para la aparición de la DMAE. Así, se recomienda evitar el consumo del tabaco y un cambio en los hábitos alimenticios hacia una dieta equilibrada con un mayor consumo de pescado, vegetales, frutas frescas y frutos secos.

Ésta podría ser una alternativa a la suplementación, siempre y cuando esté controlada por un nutricionista que ajuste las dosis para poder cubrir las necesidades requeridas en cada caso y teniendo en cuenta el tipo de alimentación de cada individuo. Por ello, queda pendiente de responder si una población con dieta mediterránea precisa de las mismas cantidades de suplementación que países con otros hábitos alimentarios.

Bibliografía

1. Mones J, Gómez-Ulla F, Monares G, Alfaro V. *Degeneración macular asociada a la edad. Tratamientos preventivos* 2005.
2. Retina y Vítreo. American Academy of Ophthalmology. The Eye MD. Association 2008-2009.
3. Ryan SJ, Schacht AP. *Susceptibilidad genética. Enfermedad macular*, sección XV, capítulo 65:1092.
4. Más cerca del AREDS II para tratar de frenar la progresión de la DMAE Age-Related Eye Disease Study II - The Lutein/Zeaxanthin and Omega 3 Supplementation trial areds2.org/monografía Retilut.
5. Ruiz Moreno JM, Suárez de Figueroa M. *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa*. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Concepto, epidemiología y etiopatogenia de la degeneración macular asociada a la edad.
6. García Layala A. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la DMAE seca. *Patología Macular* 2009;1(0).
7. The Macular Age-Related Eye Disais Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss. AREDS Report No 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
8. The Age-Related Eye Disais Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age related macular degeneration and vision loss. AREDS Report. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:716-26.
9. Moeller SM, Parekh N Tinker L (CAREDS Reserch Study Grup). Assosiations between intermediate age-related Eye Disease Study (CAREDS). *Report Arch Ophthalmol* 2006;124:1151-62.
10. Mares JA Moeller SM Diet and Age-Related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2006;83:733-4.
11. Paciaroni M, Hennnerici M, Angelli G, Bogousslavski J. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:170-82.
12. Chang LT, Sun CK Chiang CH, Wu CJ, Chua S, Yip HK. Impact of simvastatin and losartan on antinflammatory effect in vitro study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49:20-6.
13. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, et al. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2008;126(6):826-33.

Tratamientos físicos (terapia fotodinámica, fotocoagulación láser, termoterapia transpupilar)

K. Mousavi¹, MJ. Romero², L. Amselem³.

¹Médico Adjunto. Unidad Vítreo-Retina Hospital Mútua de Terrassa

²Médico Residente Hospital Mútua de Terrassa. ³Médico Adjunto Unidad Vítreo-Retina. Hospital Dos de Mayo. Barcelona

Correspondencia: K. Mousavi

Joan Coll, 46. 08401 Granollers. E-mail: kazemm@hotmail.com

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es todavía una de las principales causas de pérdida de visión sustanciales e irreversibles. Debido a los cambios epidemiológicos en el grupo de población afectada por la enfermedad (con una estimación de que se doble la proporción de individuos de más de 65 años en el 2030), ésta supone un reto creciente para los pacientes y los especialistas.

A continuación, analizaremos la fotocoagulación, la terapia fotodinámica y la termoterapia transpupilar como terapias para dicha dolencia.

Fotocoagulación

Principio

Se fundamenta en la emisión de láser para realizar una ablación térmica de las membranas neovasculares. Debido al daño colateral de la retina neurosensorial adyacente, se observa un escotoma absoluto en la región tratada. El objetivo de este tipo de tratamiento "destrutivo" es cesar la progresión de la enfermedad. En las lesiones extrafoveales, se ha observado efectiva para la conservación de la visión central. En las neovascularizaciones coroideas subfoveales, la fotocoagulación láser puede inducir pérdidas visuales iatrogénicas, pero puede limitar el tamaño del defecto central en el campo visual a largo plazo.

Terapia "preventiva"

Observando las escasas posibilidades terapéuticas en las fases avanzadas de la DMAE, sería interesante encontrar un tratamiento preventivo que alterara el curso natural de la enfermedad.

Diversos estudios histológicos han demostrado que el crecimiento de los penachos vasculares desde la coroides se produce fundamentalmente a nivel de las drusas blandas y confluentes¹⁻³. Por lo tanto, si se consiguiera hacer desaparecer dichas drusas, se podría reducir el riesgo de evolución hacia la forma exudativa de esta enfermedad.

En 1999, se inició un estudio multicéntrico: The Complication of AMD Prevention Trial (CAPT) (randomizado en pacientes con drusas blandas bilaterales, tratados con láser argón verde) y, en noviembre de 2006 el National Eye Institute anunció que los resultados habían sido inconsistentes. No se obtuvieron diferencias en visión ni en progresión entre los pacientes tratados y los no tratados, por lo que se informó a los especialistas sobre la reconsideración en el tratamiento de las drusas con láser.

Fotocoagulación en DMAE exudativa

Los oftalmólogos han utilizado tradicionalmente la destrucción térmica con láser de la neovascularización coroidea (NVC) como el principal tratamiento de la DMAE exudativa, basándose en los resultados del Macular Photocoagulation Study (MPS), el cual fue iniciado en 1980 y que demostraba que la fotocoagulación de la NVC extrafoveal, juxtafoveal y subfoveal limitaba el riesgo de la reducción severa de la agudeza visual comparando con el grupo control⁴⁻⁸.

En los últimos años, la aparición de nuevas opciones terapéuticas ha desplazado el lugar que ocupó el láser térmico en el tratamiento de la DMAE. Actualmente, sólo está indicado en la neovascularización coroidea extrafoveal con bordes bien definidos.

Evidencia y técnicas de tratamiento

Neovascularización coroidea extrafoveal

Se localiza por fuera del límite de 200 micras medidas desde el centro de la zona avascular foveal. Si se trata de una membrana "clásica", persisten las indicaciones establecidas desde 1982 por los estudios simultáneos del Macular Photocoagulation Study Group⁴⁻⁸, el Moorfields Macular Study Group⁹ y el de la Clinique Ophthalmologique Universitaire de Créteil¹⁰.

En este caso, lo que se utiliza es la técnica directa con ablación de toda la membrana, rellenando toda la superficie de la membrana con una intensidad que consiga una quemadura color blanco-crema (Figura 1).

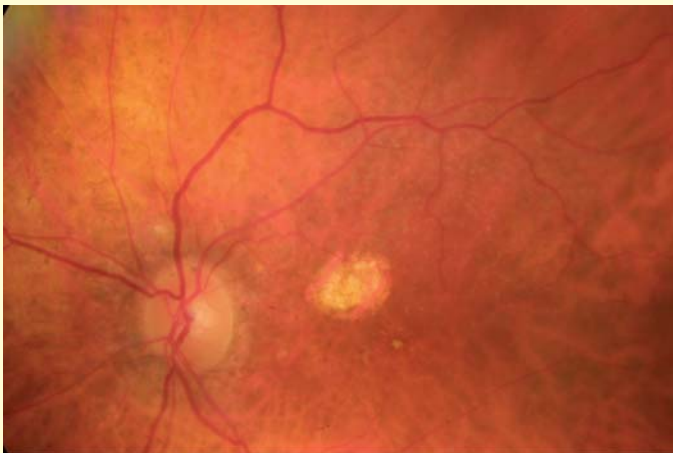


Figura 1. Paciente con membrana neovascular extrafoveal tratado con láser térmico. Un año después, se observan la membrana inactiva y un discreto aumento de la cicatriz

Neovascularización coroidea juxtafoveal

Se localiza entre 1 y 200 micras del centro de la zona avascular foveal. En estos casos, es fácil lesionar la fovea.

Neovascularización coroidea subfoveal

Su tratamiento estuvo indicado buscando un escotoma menos extenso que el que produciría la evolución natural del proceso. Sin embargo, la profundización del escotoma era poco aceptado por el paciente. Hoy en día, la fotocoagulación directa de la neovascularización coroidea subfoveal ha sido abandonada y sustituida por otros tratamientos alternativos.

Complicaciones

La recurrencia es la complicación más grave, pues se acompaña de un importante deterioro de la visión. También se pueden observar hemorragias, macular Pucker, fotocoagulación accidental de la fovea, defectos localizados del campo visual, vasculitis térmica y edema retiniano y desgarros del epitelio pigmentario de la retina¹¹.

Cabe señalar también el efecto *run-off*, que hace referencia al crecimiento de la cicatriz de la fotocoagulación, con un tamaño medio 3,23 veces mayor después de los 10 años¹². Sólo tiene trascendencia cuando engloba la fovea.

Láser guiado por indocianina en la NVC oculta y en los desprendimientos del epitelio pigmentario

Múltiples estudios han contemplado la regresión de los fenómenos exudativos en más de la mitad de los ojos tratados por neovascularización coroidea oculta primitiva o recidivante con láser guiado por indocianina¹³⁻¹⁶. El porcentaje de cierre anatómico es similar al del estudio original del MPS Group en las NVC clásicas.

Las NVC ocultas en la angiografía con fluoresceína, que se identifican con verde de indocianina como lesiones hiperfluorescentes bien definidas, y que presuntamente representan un *hot spot* de neovascularización coroidea, podríamos tratarlas con láser de fotocoagulación siguiendo las guías de tratamiento del MPS Group, aumentando así el número de candidatos a la fotocoagulación¹¹.

Cuando se observa desprendimiento del epitelio pigmentario adyacente, la fotocoagulación guiada por verde de indocianina puede estabilizar temporalmente la agudeza visual, pero su eficacia disminuye con el tiempo¹⁷. Aun así, parece tener mejores resultados que su evolución natural^{18, 19}.

Tratamiento de los vasos nutricios de la NVC

Los datos clínicos apoyan firmemente el tratamiento de los vasos nutricios para la neovascularización coroidea. Se puede afirmar que la fotocoagulación de los vasos nutricios, especialmente en el caso del tratamiento con fotocoagulación potenciada con verde de indocianina, es el más preciso de los distintos tratamientos en lo que se refiere a la manipulación del flujo sanguíneo de la coriocapilar, y reduce al mínimo el volumen de tejido implicado en las interacciones entre láser y tejido. Es el único que actúa directamente sobre el origen del flujo sanguíneo neovascular coroideo, en lugar de sobre la membrana misma¹¹.

La identificación y localización de los vasos nutricios requiere la adquisición de angiografías de alta velocidad con verde de indocianina. Para ello, se utiliza habitualmente un oftalmoscopio láser confocal de barrido.

Las principales limitaciones de esta técnica terapéutica son la identificación del vaso nutricional y que algunos vasos identificados pueden quedar sin tratar debido al riesgo de dañar la fovea por su proximidad²⁰.

Terapia fotodinámica

Principio

La terapia fotodinámica (TFD) incluye la administración intravenosa de un colorante fotosensible combinado con la activación física de dicha sustancia mediante la utilización de láser en la frecuencia de onda "roja" (la longitud de onda del láser es aquella que coincide con un pico de absorción del fotosensibilizador, que, por regla general, se considera comprendida entre 600 y 900 nm)²¹. Debido a que la luz se utiliza con la finalidad de inducir una oxidación fotoquímica del endotelio vascular, no se observa un daño térmico del tejido. A diferencia de la fotocoagulación láser, la función retiniana se mantiene y no se observa escotoma.

Existen numerosos fotosensibilizadores, aunque centraremos nuestra atención en un derivado de las benzoporfirinas (la verteporfina), pues supuso una auténtica revolución en el campo de la terapia fotodinámica.

El Verteporfina absorbe la luz eficientemente a una longitud de onda de 689 nm (luz roja), la cual puede penetrar una capa fina de sangre, melanina o tejido fibrótico²². La luz, a esta longitud de onda, no se absorbe de forma importante por las sustancias naturales presentes, evitando el daño térmico de los tejidos retinianos²³.

El Verteporfina estuvo disponible el 12 de abril del año 2000, como el primer fármaco autorizado por la FDA para el tratamiento de pacientes con DMAE neovascular, y desde 2001 para la NVC secundaria a miopía patológica.

Evidencia

Los estudios TAP (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) y VIP (Verteporfina in Photodynamic Therapy) demostraron que la TFD con verteporfina es capaz de prevenir una pérdida de visión significativa^{24,25}. Ambos estudios demostraron que tras TFD con Verteporfina, el riesgo de una pérdida de visión significativa se reduce al 50% en comparación al curso espontáneo de la enfermedad en pacientes con DMAE neovascular con lesiones predominantemente clásicas y con lesiones ocultas con un tamaño inferior a 4 áreas de disco y progresión reciente (Figura 2A, Figura 2B y Figura 2C).

Recientemente, el estudio VIO (Visudyne in Occult CNV) ha publicado sus resultados a los 2 años de seguimiento. En este estudio, se incluyeron pacientes con lesiones ocultas subfoveales sin componente clásico con un tamaño igual o inferior a 6 áreas de disco y una MAVC de 20/40 a 20/200. El análisis estadístico demostró que las diferencias no eran significativas entre los dos grupos en ningún caso, por lo que los autores concluyeron que, a pesar de tener una buena tolerancia, la TFD con Verteporfina en pacientes con estas características no presenta diferencias significativas con el grupo placebo en las variables estudiadas. Por lo tanto, el uso de TFD con Verteporfina en pacientes con NVC oculta no debe ser recomendado²⁶.

El estudio VER (Visudyne Early Retreatment) fue diseñado con el fin de determinar si el retratamiento precoz reduce el riesgo de pérdida visual moderada en pacientes con lesiones subfoveales de tipo predominantemente clásico. Los datos obtenidos a los 12 meses no demostraron que el retratamiento precoz (cada seis semanas los seis primeros meses y luego cada tres meses) fuera más favorable que la pauta de retratamiento cada tres meses²⁷.

La posterior demostración de que la oclusión de la NVC mediante TFD con verteporfina estaba asociada con una exudación masiva inmediata seguida de

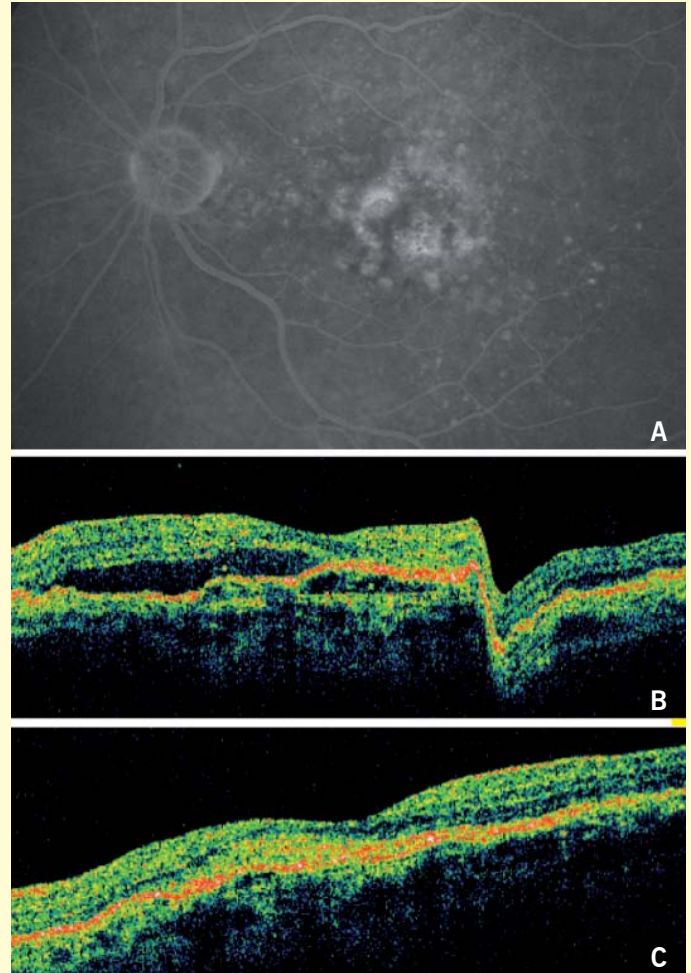


Figura 2. Figura 2A. Mujer de 65 años. AVL: movimiento de mano (ambliope)/0,6 refiere pérdida de AV de 2 meses de evolución. La AGF demuestra la presencia de neovascularización coroidea oculta 2B. En la OCT, se aprecia desprendimiento neurosensorial y del epitelio pigmentario con área de posible membrana neovascular. 2C. OCT un mes después del tratamiento con TFD. Se observa perfectamente el aplanamiento de la retina

fenómenos oclusivos dentro de la coroides adyacente y de un aumento en la expresión de VEGF, VEGFR-3 y PEDF, motivaron la búsqueda de estrategias de combinación de tratamientos²⁸.

La combinación de Verteporfina con triamcinolona intravítrea reduce el riesgo de pérdida de visión severa y la tasa de retratamiento en comparación con la TFD aislada en el tratamiento de lesiones subfoveales²⁹ (Figura 3A y Figura 3B).

La combinación de TFD con agentes anti-VEGF, tales como el pegaptanib sódico o el ranibizumab fue segura y efectiva en lesiones predominantemente clásicas y redujo la necesidad de retratamiento³⁰.



Figura 3. Figura 3A. Mujer, 74 años de edad. AVL: 0,2/0,6. Ojo derecho: grandes áreas de exudación y desprendimiento de epitelio pigmentario (DEP) en todo el polo posterior, que alcanzan las arcadas vasculares presentes en vasculopatía coroidea polipoidea. Figura 3B. La AGF demuestra el DEP. Mejoría anatómica importante tras tratamiento combinado con TFD y triamcinolona intravítrea y posterior fotocoagulación láser. La AVL: 0,6, después de 4 años de seguimiento

Recientemente, los primeros resultados del estudio MONTBLANC, en el que se compara la evolución de pacientes con DMAE y NVC subfoveal tratados con Verteporfin en combinación con inyecciones intravítreas de ranibizumab, frente a la monoterapia con ranibizumab, revelan que el pronóstico, en términos de mantenimiento y mejoría de la visión, parece ser similar en ambos grupos³¹.

Contraindicaciones

La TFD con Verteporfin está contraindicada en pacientes con porfiria, o en aquellos con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del preparado.

Complicaciones oculares

La terapia con Verteporfin es particularmente segura a nivel ocular. En pacientes con DMAE, los efectos adversos serios, incluyendo pérdida aguda y severa de la visión, ausencia de perfusión arteriolar o venular, ausencia de perfusión capilar retiniana o hemorragia vítrea, ocurrió en tan solo un 3,8% de los pacientes^{26,27}. El efecto adverso ocular más frecuentemente notificado han sido las alteraciones visuales transitorias, con una incidencia de 12,4-29,8%^{24,25}.

En lesiones con desprendimiento serosos del epitelio pigmentario de la retina (EPR), se han observado casos de rotura mecánica del EPR³².

Termoterapia transpupilar

Principio

La termoterapia transpupilar es una radiación infrarroja de láser diodo de 810 nm subumbral, de baja irradiación, de larga duración de exposición y gran tamaño de foco de láser (*spot*).

La fotocoagulación consiste en el calentamiento localizado de un tejido mediante una exposición intensa a una fuente de luz. La fotocoagulación convencional utiliza exposiciones breves de láser que oscilan entre 0,01 a pocos segundos³³⁻³⁵ e incrementan las temperaturas coriorretinianas a 75-90°C. La termoterapia transpupilar, en cambio, utiliza temperaturas más bajas, que no suelen superar los 45 °C, y las mantiene durante 60 segundos para obtener resultados terapéuticos³⁶.

La TTT regula la apoptosis celular endotelial a nivel coriorretiniano mediante la hiperexpresión de *heat shock proteins* (HSP) (proteínas de estrés que tienen la función de mantener la integridad celular)³⁷.

Fue propuesta como la técnica de tratamiento para los neovasos coroideos ocultos cuando éstos son sintomáticos y se asocian a exudación. De todas

formas, como veremos más adelante, dicha propuesta parece que no ha sido finalmente aceptada por la evidencia científica.

Evidencia

Estudio TTT4CNV

Es el primer ensayo clínico aleatorio que estudió el tratamiento de la TTT de la neovascularización oculta en la DMAE.

Se llevó a cabo en 22 centros de los Estados Unidos, incluyendo 303 pacientes con neovascularización para recibir TTT o un tratamiento simulado.

Los primeros datos no observaron una diferencia significativa entre el grupo tratado y el que no recibió tratamiento, aunque un análisis de subgrupos demostró que pacientes cuya agudeza visual era igual o inferior a 20/100 en el inicio mostraban una mejoría de entre 7 y 9 letras entre los 18 y los 24 meses, con respecto al tratamiento simulado. Los primeros datos se presentaron en el Subespeciality Day de la AAO del 2004, y los últimos en la reunión de la Macula Society en febrero de 2005.

Existen numerosos estudios recientes en los que no se objetivan los efectos beneficiosos de la TTT en la neovascularización coroidea oculta, e incluso indican las severas complicaciones que se pueden desencadenar, como las quemaduras maculares³⁸⁻⁴¹.

No se han obtenido resultados significativos en estudios comparativos sobre la evolución de la neovascularización coroidea oculta y subfoveal con la utilización de TTT vs TFD^{42,44}.

Actualmente, se están llevando a cabo estudios que intentan evaluar la utilización de Ranibizumab como terapia adyuvante a la termoterapia transpupilar, aunque todavía se hallan en fases muy iniciales.

Complicaciones

Existe, aunque en raros casos, la descripción de algunas complicaciones^{45,46}.

- Quemaduras maculares.
- Atrofia coriorretiniana, que puede manifestarse incluso después de un mes.
- Hemorragias subretinianas, que pueden aparecer durante el tratamiento o inmediatamente después de éste.
- Oclusión de arteriolas retinianas.

Bibliografía

1. Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: A histopathologic study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:180-254.
2. Green WR, McDonnell PH, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-627.
3. Sarks SH. Drusen and their relationship to senile macular degeneration. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:117-130.
4. MPS Group. Macular Photocoagulation Study Group. Argon Laser Photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100(6):912-8.
5. MPS Group. Macular Photocoagulation Study Group. Argon Laser Photocoagulation for neovascular maculopathy. Three year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986;104 (5):694-701.
6. MPS Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1109-14.
7. MPS Group. Five years follow up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1993;111(9):1189-99.
8. MPS Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 500-509.
9. Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66:745-753.
10. Coscas G, Soubrane G. Photocoagulation des neovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par le laser a argon : résultats de l'étude randomisée de 60 cas. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1982;94:149-54.
11. Monés J, Gómez-Ulla F. Degeneración macular asociada a la edad. 2005 Barcelona: Prous Science, 2005.
12. Shah SS, Schachat AP, Murphy RP, Fine SL The evolution of argon laser photocoagulation scars in patients with the ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1533-1536.
13. Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA. A pilot study of indocyanine green videoangiography-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:465-472.
14. Sorenson JA, Yannuzzi LA, Slakter JS, Guyer DR, Ho AC, Orlock DA. A pilot study of digital indocyanine green videoangiography for recurrent occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:473-479.
15. Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 1994;101: 1522-8.
16. Guyer DR, Yannuzzi LA, Ladas I, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock D. Indocyanine green-guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:693-697.
17. Lim J, Aarberg TM, Capone A, Stenberg P. Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Am J Ophthalmol* 1997;123:524-532.
18. Singerman LJ. Laser photocoagulation for choroidal new vessel membrane complicating age-related macular degeneration associated with pigment epithelial detachment. *Retina* 1988;8:115-1
19. Gómez-Ulla F, González F, Abelenda D, Rodríguez-Cid MJ. Diode laser photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:39-44.
20. Shariga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasau I, Matsuo N. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-669.
21. Svaasand LO, Gomer CJ, Morinelli E. On the physical rationale of photodynamic therapy. Future directions and applications in pharmacodynamic therapy. Future directions and applications in pharmacodynamic therapy. *IS6 SPIE Institute Series* 1990;233-248.
22. Aveline B, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA). *Photochem Photobiol* 1994;59:328-335.
23. Schmidt-Erfuth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-2124
24. Kaiser PK. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5 year result of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report n.8. Graefes. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(9):1132-42. *Epub* 2006;15.
25. Pieramici DJ, Bressler SB, Koester JM, et al. Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) trial: VIP report n 4. *Arch Ophthalmol* 2006;124:660-664.
26. Kaiser PK. For the Visudyne in Occult CNV (VIO) study group. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year result of a randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2009 Jun 17 [Epub ahead of print]
27. Bressler NM. New photodynamic therapy investigations. Retinal Subspeciality Day. *American Academy of Ophthalmology*, New Orleans 2001.

28. Schmidt-Erfurth U, Schöltzer-Schrehard U, Cursiefen C, *et al.* Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4473-80.
29. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy and triamcinolone acetonide: convergent modes of action for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:824-34.
30. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, *et al.* Guidance for the treatment of neovascular age-related degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:486-94.
31. QLTinc. Twelve-month primary analysis results from the MONTBLANC study. European Society of Ophthalmology, Amsterdam 2009.
32. Gelissen F, Inhoffen W, Partsch M, Schneider U, Kreissig I. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-20.
33. Mainster MA, White TJ, Allen RG. Spectral dependence of retinal damage produced by intense light sources. *J Opt Soc Am* 1970;60:848-855.
34. Roeder J, Hillenkamp F, Flotte T, Birngruber R. Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8643-8647.
35. Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Semin Ophthalmol* 1999;14:200-209.
36. 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.
37. Samali A, Holmberg CI, Sistonen L, Orrenius S. Thermotolerance and cell death are distinct cellular responses to stress: dependence on heat shock proteins. *FEBS Lett* 1999;461:306-10.
38. Arashvand K, Pearson R. The 1-year follow-up results of 35 eyes of 35 patients with occult choroidal neovascularization (CNV) due to age-related macular degeneration (AMD) who were treated by transpupillary thermotherapy (TTT). *Retina* 2005 Sep;25(6): 784-8
39. Myint K, Armbrrecht AM, Mon S, Dhillon B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:328-32.
40. Stolba U, Krebs I, Lamar PD, Aggermann T, Gruber D, Binder S. Long term results after transpupillary thermotherapy in eyes with occult choroidal neovascularization associated with age related macular degeneration: a prospective trial. *Br J Ophthalmol* 2006;90:158-61
41. Gustavsson C, Agardh E. Transpupillary thermotherapy for occult subfoveal choroidal neovascularization: a 1-year, prospective randomized pilot study. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83:148-53.
42. Odegren A, Algvere PV, Seregard S, Kvant A. A prospective randomized study on low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:757-61
43. Tewari HK, Prakash G, Azad RV, Talwar D, Kai S. A pilot trial for comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for the management of classic subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:277-81
44. Maberley DA, Chew H, Ma P, Chang A, Hollands H, Maberley A. Comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005; 40:378-83.
45. Auer C, Tao Tran V, Herbort CP. Transpupillary Thermotherapy for occult subfoveal neovessels in age-related macular degeneration: importance of patient pigmentation for the determination of laser settings. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:250-3.
46. Currie ZI, Rennie IG, Talbot JF. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy of choroidal melanomas. *Retina* 2000;20:620-6.

Terapia anti-VEGF

L. Arias^{1,2}, J. Monés¹. ¹Institut de la Màcula i de la Retina. Centro Médico Teknon. Barcelona. ²Hospital Universitari de Bellvitge. L' Hospitalet de Llobregat.

Correspondencia: Lluís Arias. Institut de la Màcula i de la Retina. Centro Médico Teknon. C/ Vilana, 12. 08022 Barcelona. E-mail: llarias@institutmacularetina.com

Fármacos antiangiogénicos

La neovascularización coroidea (NVC) secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad multifactorial en donde se encuentran involucrados múltiples factores etiopatogénicos. De entre ellos, cabe destacar el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), oligopéptido necesario para diversas funciones fisiológicas, pero cuya sobreexpresión se relaciona con diversas patologías como la DMAE. Los tratamientos actuales

están dirigidos a bloquear la acción del VEGF empleando distintos fármacos que se administran mediante inyecciones intravítreas. El primer fármaco anti-VEGF aprobado fue el pegaptanib (Macugen®), aptámero que bloquea selectivamente la isoforma 165 del VEGF. En el año 2004 obtuvo la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de todos los subtipos de DMAE neovascular, con independencia de su localización (no subfoveal o subfoveal), composición (clásica u oculta) y tamaño. El estudio VISION recomienda inyecciones intravítreas de pegaptanib repetidas cada seis semanas durante al menos dos años¹. Es algo más eficaz que la terapia fotodinámica (TFD), pero de manera similar permite mejorar visión en muy pocos casos (menos del 10%), siendo un tratamiento básicamente estabilizador (el 70% de los pacientes tratados mantiene su agudeza visual estable).

En junio de 2006, la FDA aprobó el ranibizumab (Lucentis®) para el tratamiento de todos los subtipos de DMAE neovascular, avalado por unos resultados espectaculares. Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF. Los mejores resultados se han obtenido en ensayos clínicos (MARINA y ANCHOR) en los que se inyectaba el fármaco a nivel intravítreo cada cuatro semanas durante dos años. Con esta posología, el 90-95% de

los pacientes tratados mantenía estable su agudeza visual y el 35-40% de los casos mejoraba su visión de manera significativa^{2,3}. No obstante, estudios recientes como el PRONTO han demostrado que es posible mimetizar estos buenos resultados con una posología más flexible, individualizada para cada paciente, en la cual la necesidad de retratamiento se basa en la evolución clínica de cada caso en particular⁴.

A nivel mundial, existe una gran controversia con otro anticuerpo monoclonal dirigido contra todas las isoformas del VEGF denominado bevacizumab (Avastin®), y que se usa para el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico. A diferencia del ranibizumab, es un anticuerpo entero y no un fragmento, de mayor peso molecular (148 kD frente a 48 kD), hecho que teóricamente puede limitar su penetración en las capas más profundas de la retina (Figura 1). El bevacizumab no está aprobado para uso intraocular, por lo que su administración intravítrea para el tratamiento de la DMAE neovascular se considera "off-label", y precisa de autorización en régimen de uso compasivo por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo. Aunque su empleo en oftalmología no está refrendado por ensayos clínicos randomizados de alto nivel de evidencia, como en el caso de ranibizumab, numerosas publicaciones avalan su eficacia y seguridad en el tratamiento de la NVC asociada a DMAE^{5,6}. En comparación al ranibizumab, su coste económico es mucho menor, al poder extraerse múltiples dosis para inyección intravítrea de un solo vial. Actualmente, están en marcha diversos ensayos clínicos que comparan directamente ambos fármacos en pacientes con DMAE neovascular.

Se ha discutido que la inhibición no selectiva del VEGF causada por ranibizumab y bevacizumab podría conllevar ciertos riesgos sistémicos, principalmente, un aumento de la incidencia de fenómenos tromboembólicos en los pacientes tratados. No obstante, esta hipótesis no ha podido demostrarse con datos estadísticamente significativos. Cabe destacar que diversos estudios señalan que los pacientes con DMAE neovascular tienen ya de por sí mayor riesgo que la población general de sufrir infarto agudo de miocardio y accidente vascular cerebral con independencia del tratamiento que reciban para su enfermedad ocular.

Las terapias de combinación están en estudio para intentar disminuir el número de retratamientos. De entre ellas, destaca el uso combinado de TFD y de ranibizumab intravítrea. Sin embargo, de momento no pueden recomendarse, mientras no dispongamos de datos fidedignos de eficacia y seguridad.

Tratamiento actual de la DMAE neovascular

Ante la sospecha de una DMAE neovascular, se requiere remitir al paciente con carácter de urgencia a un oftalmólogo especializado en enfermedades de la mácula. Éste confirmará el diagnóstico tras practicar una exploración completa que incluirá una angiografía fluoresceínica (AGF) y una tomografía de coherencia óptica (OCT, Optical Coherence Tomography). El tratamiento de elección son las inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis®). Actualmente, se recomienda iniciar el tratamiento con una fase de carga, que consiste en la administración de tres inyecciones mensuales consecutivas (0, mes 1 y mes 2). La mayor ganancia visual suele producirse en esta fase inicial. Posteriormente, se efectuarán controles con periodicidad mensual, que podrán espaciarse algo más a criterio del oftalmólogo y en función de la evolución clínica de cada caso. La necesidad de retratamiento dependerá básicamente de la agudeza visual y de los hallazgos de fondo de ojo y de OCT, prueba fundamental que deberá repetirse en cada visita de seguimiento. En la mayoría de pacientes, suelen requerirse un promedio de 5-6 inyecciones y de 10-12 visitas durante el primer año.

El tratamiento precoz resulta fundamental para obtener unos buenos resultados, tanto anatómicos como funcionales. Demorar tan sólo dos o tres semanas el inicio del tratamiento suele conllevar una pérdida visual ya difícil de recuperar.

Fase de carga

La ficha técnica de Lucentis recomienda iniciar el tratamiento con una fase de carga fija, consistente en tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas (0, 1 y 2 meses). Esta recomendación se basa en los resultados observados en los ensayos clínicos. En el ensayo clínico MARINA, en lesiones mínimamente clásicas y ocultas, la agudeza visual media mejoró 4,1 letras tras la primera inyección; 1,4 letras tras la segunda y 0,7 letras tras la tercera². En el ensayo clínico ANCHOR, en lesiones predominantemente clásicas, la agudeza visual media mejoró 8,4 letras tras la primera inyección; 1,4 letras tras la segunda y 0,2 letras tras la tercera³. Por consiguiente, aproximadamente el 90% de la mejoría visual total se logra tras las primeras tres inyecciones de Lucentis. A partir de ese momento, el objetivo radica en estabilizar la ganancia de agudeza visual conseguida, siendo ya muy difícil mejorar más (Figura 2).

Se ha observado que, tras la fase de carga, no tan sólo mejora la función visual, sino que también mejoran los parámetros anatómicos. En un estudio,

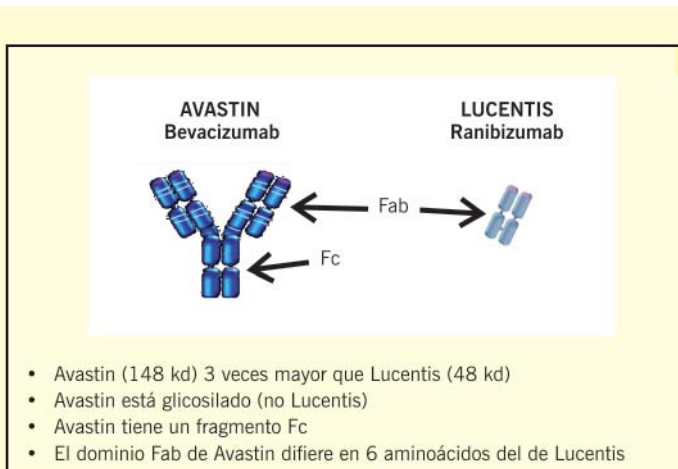


Figura 1. Principales diferencias moleculares entre Lucentis y Avastin

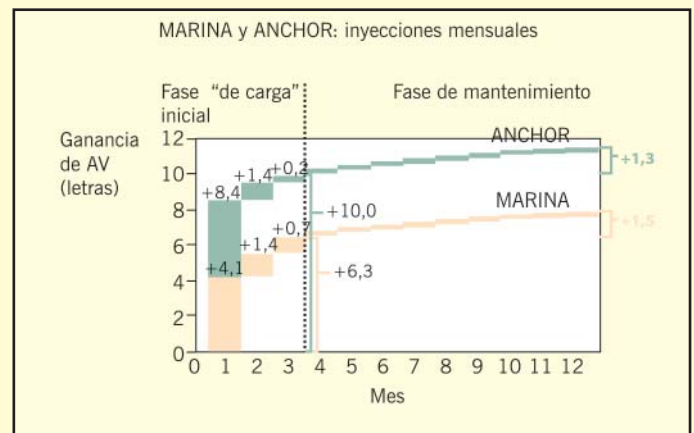


Figura 2. Mejoría de agudeza visual lograda en los pacientes tratados con Lucentis en los ensayos clínicos MARINA y ANCHOR, tanto en la fase de carga como en la fase de mantenimiento

se han analizado los cambios angiográficos y tomográficos en los pacientes incluidos en el ensayo clínico MARINA. En comparación al grupo control de inyección simulada, el grupo de pacientes tratados con Lucentis presentó una disminución significativa del área total de la lesión, del área de exudación y del área de desprendimiento seroso de la retina neurosensorial⁷.

Sin embargo, algunos autores proponen que, si con una o dos inyecciones se consigue secar totalmente la mácula, tal vez se podría prescindir de la segunda o tercera inyección de Lucentis de la fase de carga. De esta manera, se podrían seguir obteniendo buenos resultados con menor número de retratamientos, disminuyendo el riesgo asociado a cada inyección y el coste económico.

Por otra parte, no todas las lesiones neovasculares presentan el mismo perfil de agresividad. Una lesión de inicio reciente probablemente requerirá más de tres inyecciones iniciales para inactivarse, mientras que una lesión recurrente ya tratada con anterioridad (por ejemplo con TFD) podrá controlarse con menos inyecciones.

No obstante, mientras no tengamos más información, parece importante iniciar el tratamiento con Lucentis con una fase de carga. Los protocolos internacionales consensuados por expertos así lo recomiendan^{8,9}.

Fase de mantenimiento

Los ensayos clínicos pivotaes (MARINA y ANCHOR) estaban basados en la administración mensual fija de Lucentis, logrando con esta pauta un incremento medio de agudeza visual de casi dos líneas. El estudio PIER, basado en tres inyecciones iniciales mensuales y retratamiento cada tres meses, ha evidenciado que, con esta pauta de tratamiento, se puede estabilizar la agudeza visual, pero no mejorarla¹⁰. El estudio PRONTO, llevado a cabo por investigadores del Bascom Palmer Eye Institute de Miami liderados por Phil Rosenfeld, ha demostrado que es posible mimetizar los resultados obtenidos en MARINA y ANCHOR, basándose en un retratamiento personalizado⁴. En este estudio, tras una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas de Lucentis, se retrató a los pacientes básicamente en función de parámetros de tomografía de coherencia óptica (OCT). A los 12 meses, se obtuvo una mejoría de agudeza visual media de dos líneas ETDRS, pero con sólo 5,6 retratamientos de media. No obstante, aunque en este estudio se ha demostrado que es posible obtener buenos resultados con menos retratamientos, la carga asistencial de visitas mensuales no se ha visto reducida. Por este motivo, se están estudiando nuevas estrategias terapéuticas que permitan mantener unos buenos resultados anatómicos y funcionales, pero con un menor número de visitas de seguimiento¹¹. Se han propuesto dos estrategias básicas de seguimiento y retratamiento:

- Estrategia 1:
 - Tratar a los pacientes mensualmente hasta que no se observe fluido intrarretiniano o subretiniano por OCT.
 - Seguir a los pacientes mensualmente hasta que reaparezca fluido en la OCT (por ejemplo a los 2 meses) y retratarlos en ese momento.
 - Citar a los pacientes a visitas de seguimiento a intervalos más cortos (por ejemplo a las 6 semanas) y retratarlos.
 - Continuar recitando a los pacientes a esos intervalos.
- Estrategia 2:
 - Tratar a los pacientes mensualmente.
 - Cuando el paciente venga a una visita de seguimiento y no se observe fluido por OCT, retratarlo y alargar la siguiente visita a 6-8 semanas.
 - Si a las 6-8 semanas se aprecia fluido, retratar al paciente y acortar la siguiente visita de seguimiento (4 semanas).
 - Si a las 6-8 semanas no se aprecia fluido, retratar al paciente y alargar la siguiente visita de seguimiento (10-12 semanas).

De esta manera, se plantean dos posibles alternativas a los tratamientos mensuales utilizados en los ensayos clínicos. En la primera estrategia, se

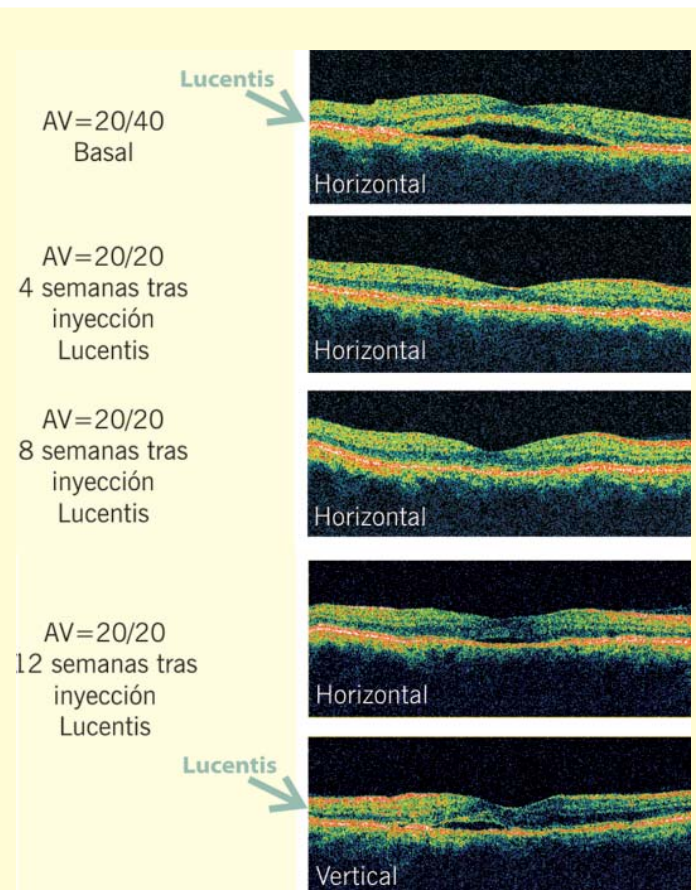


Figura 3. Paciente para quien se produce reactivación de la lesión neovascular con acumulación de fluido subretiniano evidente en la OCT a las 12 semanas de la última inyección de Lucentis

trata a los pacientes hasta que la mácula está seca y, después, se los cita mensualmente hasta encontrar el intervalo de retratamiento idóneo en cada caso (Figura 3). En la segunda estrategia, se trata a los pacientes incluso cuando la mácula está seca, y se va alargando el periodo de seguimiento hasta encontrar el intervalo más adecuado en cada caso.

Bibliografía

1. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, *et al*. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, *et al*. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
3. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, *et al*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432-44.
4. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, *et al*. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
5. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.

6. Arias L, Caminal JM, Casas L, *et al.* A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1636-1641.
7. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, *et al.* Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75.
8. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, *et al.* Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:486-94.
9. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, *et al.* Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* Published Online First: 13 May 2009. doi:10.1136/bjo.2009.159160.
10. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
11. Spaide RF. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:679-80.

Tratamientos combinados

JJ. Escobar Barranco, B. Pina Marín. *Oftalmólogos*
Especialistas en Vítreo-Retina.
 E-mail: escobarjou@yahoo.

En los últimos años ha surgido un creciente interés, se han escrito diversas publicaciones y se han puesto en marcha estudios multicéntricos sobre el abordaje de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa con tratamientos combinados.

El concepto de combinar tratamientos con diferentes mecanismos de acción para mejorar los resultados obtenidos está bien establecido en muchos campos terapéuticos, incluidos la oncología, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el tratamiento del dolor y la hipertensión arterial.

Los tratamientos combinados surgen con la idea que, al actuar sobre diversas dianas terapéuticas o mediante distintos mecanismos de acción, se puede dar lugar a efectos aditivos o sinérgicos entre ellos, potenciándose de esta manera su acción sobre esta patología.

Las estrategias de combinación pretenden reducir el número de tratamientos necesarios sin con ello renuncias a las ganancias de agudeza visual obtenidas con las estrategias en monoterapia con anti-VEGF.

Los nuevos conceptos de fisiopatología sostienen que se trata de un proceso complejo en el que acontecen numerosas interacciones etiopatogénicas. Zarbin, *et al.*¹ sugieren que las alteraciones patológicas que se producen a nivel celular sobre el epitelio pigmentario de la retina y la coriocapilar conllevan la instauración de una respuesta crónica inflamatoria. Dicha respuesta junto a la isquemia propiciará un desbalance a nivel de algunas cascadas moleculares como las de los equilibrios entre las sustancia pro y antiangiogénicas, principalmente del VEGF dando todo ello como resultado patológico la formación de una membrana neovascular subretiniana (MNV). Los procesos patológicos que conducen al desarrollo, mantenimiento y crecimiento de la neovascularización coroidea proporcionan varias posibles dianas para su tratamiento.

Actualmente, disponemos de fármacos que pueden actuar sobre el componente neovascular (terapia fotodinámica²⁻⁵), sobre el componente inflamatorio (corticoides de uso intravítreo) y sobre el desbalance de sustancias angiogénicas (anti-VEGF intravítreos: bevacizumab, pegaptanib y ranibizumab^{6,7}). Es muy probable que los tratamientos dirigidos principalmente a una de estas dianas afecten también a otras vías etiopatogénicas; como se ha demostrado la terapia fotodinámica además de su efecto angioclusivo modifica la expresión de VEGF, y los corticoides por su parte, además de su acción antiinflamatoria, pueden regular otras citoquinas (entre ellas el VEGF sobreexpresado por las células del epitelio pigmentario tras una sesión de terapia fotodinámica⁸).

Terapia fotodinámica + corticoides

Spaider, *et al.*, en 2003, publicaron sus primeros resultados tras la combinación de terapia fotodinámica con la inyección intravítrea de 4 mg de triamcinolona mostrando, sobre todo en los casos en que dicha combinación se realizaba como primer abordaje, una reducción en el número de re-tratamientos y un beneficio visual respecto a los resultados que ofrecía la monoterapia con terapia fotodinámica y apareciendo el aumento de la presión intraocular como el efecto secundario temprano más frecuente⁹. Tras dicha publicación, los resultados fueron corroborándose en sucesivas publicaciones de series de casos^{10,11} sin grupos de control, pero con un mayor número de pacientes en distintas dosis de triamcinolona intravítrea y con algunos estudios comparativos versus monoterapia de terapia fotodinámica (TFD), como el de Arias, *et al.*¹², que concluye que, tras 12 meses de seguimiento, existe una diferencia significativa en la agudeza visual (AV) entre ambos grupos: el 74% de los pacientes tratados con la pauta de combinación respecto al 61% tratados con monoterapia experimentaban una pérdida menor de 15 letras y el número de re-tratamientos era significativamente menor entre los pacientes tratados con combinación en MNV predominantemente clásicas. Así mismo lo hace el estudio de Ruiz-Moreno, *et al.*¹³ de 2 años de seguimiento, donde la AV en el grupo de combinación se mantenía estable y se reducía el número de re-tratamientos (1,9 vs. 3,9 del grupo control) respecto a los resultados conseguidos con la monoterapia de TFD.

A pesar de estos esperanzadores logros, los mejores resultados y el menor número de efectos a nivel ocular^{14,15} de los anti-VEGF han hecho que dichas pautas de tratamiento hayan quedado superadas y desbancadas, dando lugar al uso generalizado de los anti-VEGF y su incorporación en los regímenes de combinación en investigación de los últimos años.

Terapia fotodinámica + anti-VEGF

Los primeros estudios de combinación entre TFD y anti-VEGF se realizaron con pegaptanib en el 2003 y, sucesivamente, fueron apareciendo series cortas de casos clínicos, prospectivas, no controladas, con bevacizumab en diversas pautas de administración, obteniéndose buenos resultados visuales y sugiriendo un posible efecto sinérgico de la combinación.

Lazic, *et al.*¹⁶, en 2007, publicaron un estudio controlado, randomizado, con 165 pacientes con MNV mínimamente clásicas u ocultas, en el que los pacientes fueron asignados a tres grupos: monoterapia TFD, monoterapia bevacizumab o combinación de ambos. A los tres meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes con una ganancia mayor a 2 líneas disminuyó respecto al control del primer mes en todos los grupos, siendo de 0 pacientes en el grupo de monoterapia TDF, uno en el grupo de monoterapia con bevacizumab y 22 en el grupo de combinación sugiriendo el posible efecto sinérgico entre ambos tratamientos. Datos similares se han descrito usando la combinación de TFD y ranibizumab, mostrándose a los 2 años de seguimiento del estudio FOCUS¹⁷ resultados superiores de la combinación en eficacia y disminución en el número de retratamientos respecto a la monoterapia con TFD.

La limitación del tiempo de seguimiento en unos, la carencia de un grupo control con monoterapia anti-VEGF en otros, o bien la imposibilidad de comparación entre estudios por diferencias en las características basales de las poblaciones de estudio, hizo que surgiera la necesidad de diseñar estudios específicamente para confirmar estos hallazgos. Bajo esta premisa, se diseñó específicamente el estudio MONTBLANC /DENALI. Son estudios a nivel europeo y americano respectivamente, multicéntricos, randomizados, aleatorizados, doble ciego, diseñados específicamente para comparar la combinación de TFD (de fluencia estándar y reducida en el caso de DENALI y únicamente estándar en el caso de MONTBLANC) más ranibizumab respecto a la monoterapia con ranibizumab en MNV subfoveales de cualquier subtipo angiográfico.

Los resultados a los 12 meses de seguimiento del MONTBLANC (255 pacientes), estudio en el que participamos conjuntamente con otros 4 centros en España, nos muestran que no existe inferioridad de la combinación respecto a la monoterapia con ranibizumab en cuanto a la variación media de agudeza visual (+2,5 letras vs. +4,4 en monoterapia sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas).

La combinación parece mostrar una tendencia a la reducción en la necesidad de retratamientos con ranibizumab. No obstante, el bajo número de retratamientos en ambas ramas (media de retratamientos con ranibizumab 1,9 en combinación y 2,2 en monoterapia; número medio de retratamientos con TFD/sham 0,7 en combinación y 0,9 en monoterapia) hace que no sea significativa la diferencia entre ambos grupos. En la mayoría de los casos, 95,8% en combinación vs. 92,2% en monoterapia, se ha conseguido un intervalo libre de tratamiento de al menos 3 meses tras el tratamiento de base (mes 2) a lo largo de los 12 meses de seguimiento. La combinación, también, parece incrementar el tiempo hasta el primer retratamiento, situándose la diferencia entre ambos en 1 mes (mes 6 en combinación vs. mes 5 en monoterapia).

Estos resultados iniciales no justifican la indicación de combinación como estrategia terapéutica estándar, pero el análisis por subgrupos sugiere que podría ser útil en algunos subgrupos. En los subgrupos de MNV predominantemente clásicas (+2 letras vs. +1,6 en monoterapia) y en las < 2 áreas de disco (+9,7 vs. +7,1 en monoterapia), la combinación mostró mejores que la monoterapia en cuanto la AV alcanzada.

Siguen en curso estudios de combinación con otros diseños que nos pueden aportar más luz científica a inicios del 2010, como el estudio Raneovasc, en el que participamos con 10 pacientes (ensayo clínico de fase II, prospectivo, controlado, abierto, aleatorizado). Éste combina ranibizumab y terapia fotodinámica a realizar en la mitad de la fase de carga vs. monoterapia de ranibizumab.

Triple terapia: terapia fotodinámica + corticoides + anti-VEGF

Bajo los mismos fundamentos de la naturaleza multifactorial de la patogénesis de las MNV secundarias a DMAE, surgió el concepto de triple terapia: TFD+ anti-VEGF + corticoides. En el año 2006, surgieron las primeras series de casos¹⁸ con triamcinolona, observándose incrementos de dos líneas de agudeza visual a los 6 meses en los pacientes en los que se usaba esta pauta como estrategia inicial.

La mayor serie de casos prospectiva fue publicada por Augustin¹⁹ con MNV de cualquier subtipo, un total de 104 casos y un seguimiento medio de 40 semanas, en los que combinó TFD con disminución del tiempo de luz a 70 segundos en un intento de disminuir el daño sobre la coroides y el epitelio pigmentario de la retina más bevacizumab y 800 microgramos de dexametasona intravítrea. Los resultados describen incrementos de 1,8 líneas de agudeza visual respecto a la basal únicamente realizándose reinyección de bevacizumab en 18 pacientes y en 5 un segundo ciclo de triple terapia.

En el último congreso de ARVO 2009, se presentaron los resultados del estudio CAVE (Canadian study of Avastin and Visudyne in Exudative AMD) prospectivo, randomizado y multicéntrico, con 106 pacientes distribuidos en tres ramas: monoterapia bevacizumab, TFD de baja fluencia según estudio VIM + bevacizumab y TFD de baja fluencia + bevacizumab + triamcinolona con un seguimiento medio de 12 meses. Los resultados muestran que la combinación TFD de baja fluencia + bevacizumab consigue una reducción significativa en el número de tratamientos (4,57 monoterapia vs. 3,39 doble terapia y 3,18 en triple terapia) sin una reducción en la ganancia visual, y que el hecho de añadir un corticoide no parece proporcionar un beneficio adicional.

Ante todo ello se abren una serie de cuestiones sobre el beneficio que pueden aportar los corticoides, la dosificación de la TFD (baja fluencia, menor tiempo de luz, etc.) a usar en las estrategias de combinación y sobre qué subgrupos de pacientes las estrategias de combinación pueden aportar un mayor beneficio.

Nuestra experiencia

Hemos ido observando en nuestra práctica que tal vez sean los casos con MNV incipientes con un importante componente exudativo e inflamatorio los que se benefician más de un abordaje combinado. A continuación, mostramos algunos casos de un estudio presentado en la SEO 2008 y realizado en nuestro centro, en el que comparábamos dos pautas de combinación como abordaje inicial: doble terapia (TFD fluencia estándar + ranibizumab) vs. triple terapia (TFD fluencia estándar + ranibizumab + triamcinolona).

Hemos realizado un seguimiento medio de 15 meses a 36 pacientes aleatorizados en 2 grupos. De ellos, 18 han recibido como tratamiento inicial doble terapia (Figura 1) y 18 protocolo de triple terapia: el mismo protocolo más 2 mg/0,05 ml de triamcinolona intravítrea el día 0 (Figura 2).

En caso de necesidad, basándonos en los criterios del estudio PRONTO, se administraba una nueva dosis de ranibizumab si habían pasado más de 30 días desde la última; y en el protocolo de doble terapia, además terapia fotodinámica, si habían pasado más de 90 días desde la última.

En cuanto a nuestros resultados, a los 15 meses de seguimiento se han conseguido incrementos medios de AV de +7,8 letras en el grupo de triple terapia (Figura 3) y +8,9 letras en el de doble terapia (Figura 4 y Figura 5).

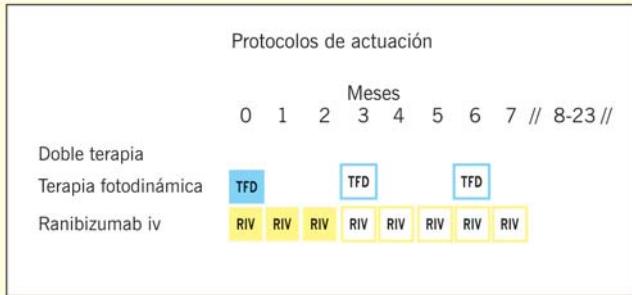


Figura 1. Esquema del protocolo de tratamiento del grupo con doble terapia. Día 0: TDF 83 segundos (50 J/cm², 600 mW/cm²) 1 h posterior: inyección intravítrea de 0,5 mg/0,05 ml de ranibizumab. A los 30 y 60 días: nueva dosis de ranibizumab 0,5 mg/0,05ml

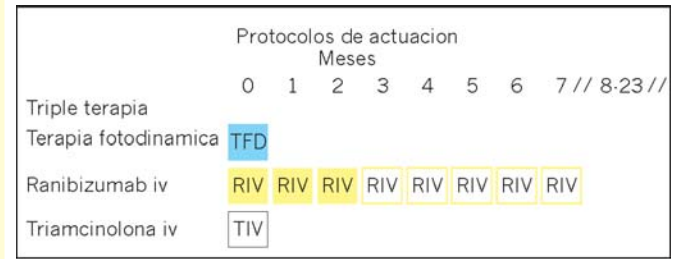


Figura 2. Esquema del protocolo de tratamiento de la rama de triple terapia. Día 0: TFD 83 segundos (50 J/cm², 600 mW/cm²) 1 h posterior: inyección intravítrea de 0,5mg/0,05ml de ranibizumab + 2 mg/0,05ml de triamcinolona intravítrea. A los 30 y 60 días: nueva dosis de ranibizumab 0,5 mg/0,05 ml

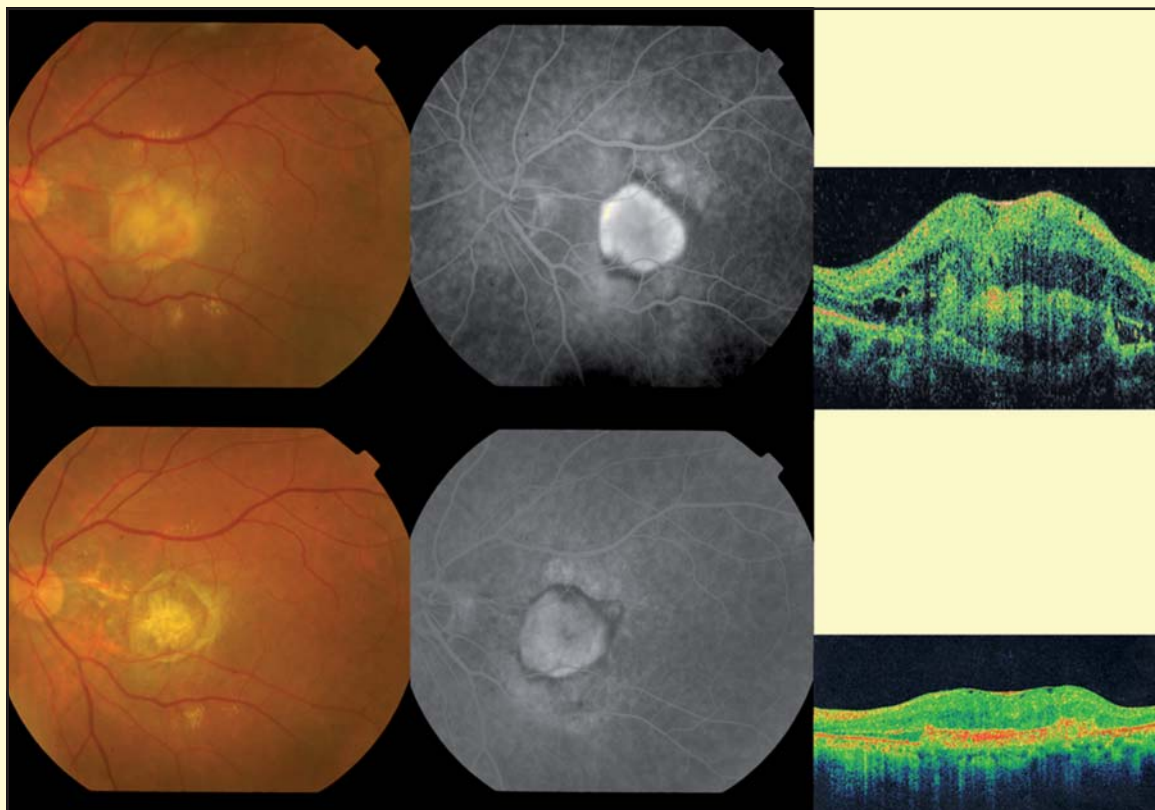


Figura 3. Paciente de 75 años con pérdida de agudeza visual severa y escotoma central de 7 semanas de evolución con su ojo izquierdo. AV basal 9 letras ETDRS a 1 metro (retinografía, angiografía e imagen OCT basal: imágenes superiores). Se realizó abordaje con triple terapia y a pesar del importante componente inflamatorio-neovascular a los 15 meses de seguimiento se ha conseguido una AV final de 21 letras a 1 metro y un cierre de la MNV a la primera (retinografía, angiografía e imagen OCT a los 15 meses: imágenes inferiores)

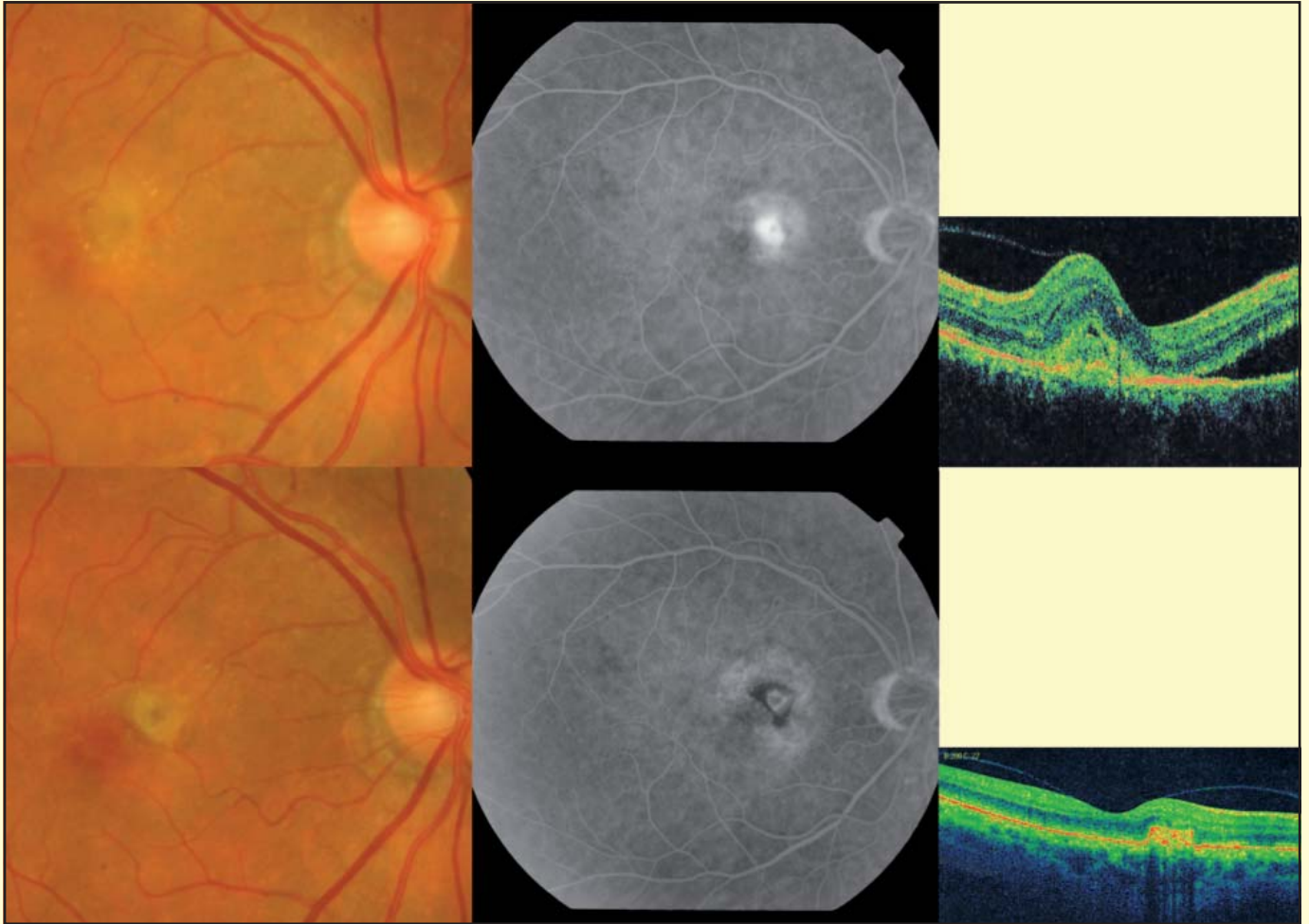


Figura 4. Mujer de 69 años que acude con escotoma central de 24 días de evolución en su ojo derecho. AV basal: 53 letras ETDRS a 4 metros. Tras protocolo de doble terapia a los 18 meses de seguimiento la AV es de 77 letras sin necesidad de retratamiento (retinografía, angiografía e imagen de OCT basal: imágenes superiores y a los 18 meses imágenes inferiores)

sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El número medio de retratamientos es de 4/18 con la triple y de 7/18 con la doble terapia, con un tiempo medio libre de enfermedad hasta el primer retratamiento a partir del mes 2 (fin del tratamiento de base) de 4,8 meses en el grupo de triple y de 4,7 meses en el de doble.

Conclusión

Como conclusión, los tratamientos combinados parecen tener su lugar terapéutico, pero no deben ser concebidos como una estrategia inicial a generalizar. El futuro podrían ser regímenes de combinación personalizados para diferentes subtipos de lesiones o para alguno de los tres subtipos de comportamiento de las MNV. Nosotros creemos que tal vez sea en los pa-

cientes “respondedores fluctuantes” (o *initial gain not maintained*), y no en los “no respondedores” (o *no initial gain*) ni en los “siempre respondedores” (o *maintained initial gain*), donde la combinación podría representar una eficaz alternativa a las reiteradas inyecciones al beneficiarse de una mayor tasa de cierre a la primera de la membrana, hecho que nos evitaría los rebotes de actividad, con el consiguiente daño sobre los fotorreceptores y la pérdida visual irreversible.

Con el reconocimiento cada vez mayor del papel de la genética en la DMAE y su posible valor pronóstico, el incremento de terapias contra diferentes procesos etiopatogénicos y con el refinamiento en las nuevas técnicas de imagen que nos pueden ayudar a predecir con mayor exactitud la respuesta de una lesión a un determinado tratamiento, creemos que el futuro en el manejo de las MNV podría encaminarse hacia el uso de múltiples regímenes customizados de tratamiento.

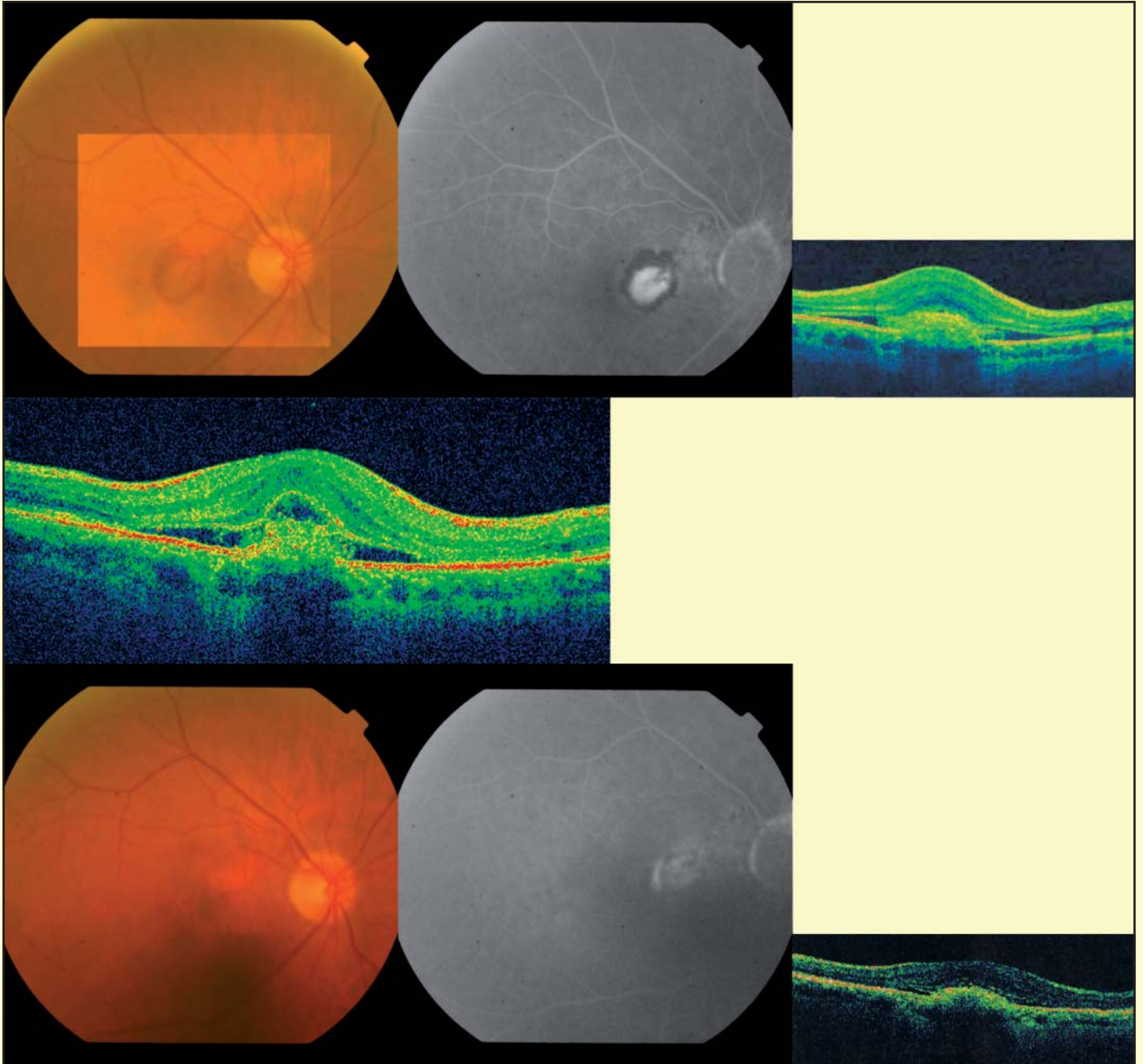


Figura 5. Paciente de 71 años que acude refiriendo pérdida de agudeza visual con su ojo derecho de 1 mes de evolución con agudeza visual basal de 35 letras (retinografía, angiografía e imagen OCT basal: imágenes superiores). Se realizó protocolo de doble terapia. A los 13 meses tras este periodo de estabilidad se realizó cirugía de facoemulsificación detectándose a los 22 días de la misma reactivación (imagen OCT tercio medio) por lo que debimos realizar retratamiento con TFD + ranibizumab. No se han registrado más rebotes de actividad hasta el momento (mes 17 de seguimiento) y la agudeza visual final se ha estabilizado en 63 letras (retinografía, angiografía e imagen OCT en el mes 17: imágenes inferiores)

Bibliografía

- Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
- Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment: TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268.
- Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization- Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001, 131:541-560.
- Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, et al. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:633-642.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. For the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H: Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:830-841.
- Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301-304.
- Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-645.
- Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.
- Arias L, García-Arumí J, Ramon JM, Badia M, Rubio M, Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113(12):2243-50.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S. Triamcinolone and PDT to treat exudative age-related macular degeneration and submacular hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:426-434.
- Jonas JB, Degenring R, Vossmerbauemer U, et al. Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:462-4.
- Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:999-1003.
- Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114(6):1179-85.
- Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):862-74.
- Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA, Tom D, Haffner G. Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1072-4.
- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007;27(2):133-40.

Terapia combinada farmacológica en la DMAE exudativa: más allá de la monoterapia antiangiogénica

J. Monés. Institut de la Màcula i de la Retina. Centro Médico Teknon. Barcelona

Correspondencia: Jordi Monés E-mail: jmones@institutmacularetina.com

La terapia antiangiogénica ha marcado una nueva era de esperanza en el tratamiento de la forma exudativa de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Sin embargo, aún queda margen para la mejoría¹⁻³. El enfoque original hacia un bloqueo más intenso solamente de la neovascularización está cambiando hacia tratar o modular otros aspectos involucrados, como la muerte celular, la inflamación o la fibrosis.

Terapia anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas

La susceptibilidad de las células endoteliales de los neovasos a la terapia anti-VEGF disminuye a medida que van rodeándose de pericitos, formándose así neovasos más maduros. Esta falta de regresión está en concordancia con los resultados de modelos experimentales de angiogénesis tumoral; en los cuales, la monoterapia anti-VEGF es capaz de evitar que se formen nuevos neovasos, pero no tiene efecto en los neovasos ya existentes^{4,5}.

Los pericitos son fundamentales en el proceso de maduración vascular. La inhibición de los mismos puede tener una importancia crucial, no solamente en la inhibición de la neovascularización, sino también en la regresión de los neovasos ya presentes y, por ello, en la regresión de la NVC. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) es el principal factor de crecimiento que controla a los pericitos, dirigiendo su reclutamiento, crecimiento, supervivencia y, por ello, regulando la maduración vascular. Se ha comprobado, en modelos animales de angiogénesis patológica tumoral y de neovascularización corneal, que la terapia combinada anti-PDGF y anti-VEGF era capaz de conseguir la inhibición y regresión de los neovasos que no había logrado la monoterapia anti-VEGF^{3,4,6}. La teorías actuales sostienen que la cobertura de pericitos proporciona factores de supervivencia a las células endoteliales de los neovasos, haciéndolas más resistentes a la depleción de VEGF⁷. La terapia anti-PDGF viene a producir un pelado de los pericitos, dejando las células endoteliales desnudas y desprotegidas y haciéndolas más vulnerables a la terapia anti-VEGF⁸, induciendo la regresión de los neovasos presentes maduros, pero sin efecto en los vasos presentes no neovasculares⁹. Esta potencial estrategia de tratamiento está actualmente en fase de experimentación clínica mediante un aptámero (el E10030), dirigido contra el PDGF (Ophthotech, New York)⁷. La seguridad de esta molécula está siendo estudiada en combinación con el tratamiento anti-VEGF mediante ranibizumab en un ensayo clínico en fase I. Aunque, en principio, es un estudio de seguridad, los resultados preliminares revelan que esta estrategia parece segura y que consigue una reducción del tamaño de la lesión neovascular⁹. Durante el Congreso de la Societat Catalana d'Oftalmologia, se presentarán los datos de resultados más recientes disponibles.

Terapia anti-factor de complemento

Cada día que pasa, hay más evidencia de que la inflamación juega un papel fundamental en la etiopatogenia de la DMAE. La investigación desarrollada en los últimos 10 años ha mostrado que en los pacientes con DMAE existe activación de los monocitos¹⁰, y aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína, proteína C reactiva e interleukina 6^{11,12}, en comparación con pacientes control de la misma edad. También hay numerosas publicaciones que demuestran un aumento de la expresión de la inflamación en la formación y composición de las drusas¹³⁻¹⁷. Por otra parte, también se ha descrito una correlación entre el aumento del número de células inflamatorias y una mayor proliferación de la NVC¹⁸. Otros autores han demostrado una relación entre disfunción neural en modelos animales de DMAE y la infiltración por células inflamatorias¹⁹. En un modelo en roedor manipulado genéticamente de NVC inducida por fotocoagulación láser, la inhibición de la inflamación redujo la neovascularización en un 50%²⁰.

Los recientes hallazgos en la investigación de los polimorfismos genéticos también han demostrado el papel de la inflamación mediada por la vía del complemento en la DMAE. Inicialmente, se comprobó el riesgo de aumento de DMAE en pacientes con variantes en el gen del Factor H del complemento (FHC)²¹⁻²⁵. Posteriormente, han ido apareciendo otras variantes en genes involucrados en el control de otros factores de la vía del complemento, como el componente 2/Factor B (C2/FBC)²⁶ el componente 3 (C3)²⁷⁻³¹ y variantes del Factor I³². También se ha descrito otro gen involucrado, en la región *LOC387715/ARMS2* del cromosoma 10; aunque, en este caso, no está relacionado con la vía del complemento, y su mecanismo de acción es

poco conocido³³⁻³⁸. Recientemente, Hollyfield ha postulado un mecanismo basado en un modelo animal en el que el daño oxidativo sobre los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga podría ser el desencadenante de la activación del complemento³⁹.

Estos hallazgos apoyan la búsqueda de potenciales tratamientos dirigidos a modular la activación del complemento, especialmente dirigidos para atacar a los factores finales, tanto el C5a como el complejo de ataque de membrana C5b-9, pero intentando preservar las funciones antimicrobianas y de opsonización del Factor C3⁴⁰. En estos momentos, ya existen fármacos en estudio en fase I de ensayo clínico, como el ARC 1905 (Ophtotech, New York) un aptámero que inhibe selectivamente el factor C5⁴¹. En este ensayo, se está probando una nueva estrategia de combinación entre la terapia anti-C5 y la terapia anti-VEGF. El factor del complemento C5, inhibido por el ARC 1905, es el producto final de las 3 vías del complemento, la vía clásica, la vía lectina y la vía alternativa. La inhibición del C5 previene la formación de C5a y del complejo de ataque de membrana C5b-C9, los cuales promueven la inflamación y la lisis celular. En un modelo animal, se observó que los complejos de ataque de membrana C5b-C9 son esenciales para la aparición de la neovascularización⁴². Actualmente, también existen otras estrategias en investigación que dirigen la inhibición hacia el factor del complemento C3, con la idea de atacar al corazón de la cascada del complemento⁴³, aunque existe la incerteza de si esta estrategia puede comprometer demasiado los mecanismos de defensa antiinfecciosos propios de la vía del complemento.

Recientemente, se han estudiado los componentes del complemento (C3, CFB, CFI, CFH, factor D) y fragmentos de activación (Bb, C3a, C5a, iC3b,

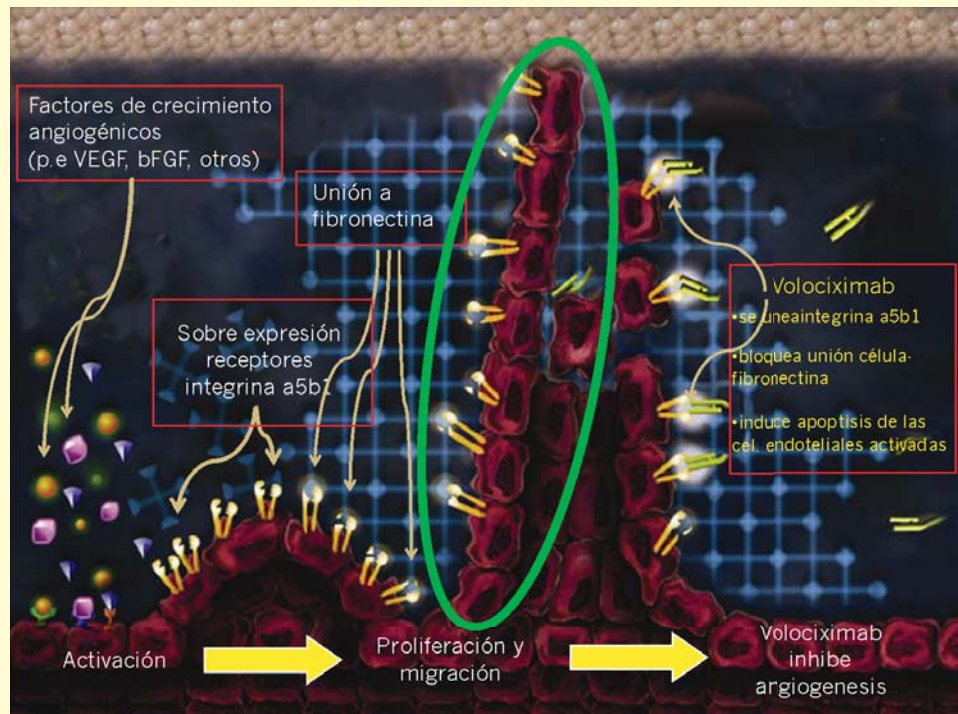


Figura 1. Mecanismo de acción anti-integrina α5β1

SC5b-9) en plasma en casos de DMAE avanzada y en pacientes control. Estos autores confirman la activación de la vía alternativa del complemento en la patogenia de la DMAE. Cualquiera que sea el genotipo, encontraron una asociación muy marcada, de tanto el Bb como el C5a, con el aumento de riesgo de DMAE avanzada⁴⁴.

Por otra parte, actualmente, los tratamientos anti-complemento ya son una realidad clínica más allá de la investigación, y ya existe el primero aprobado, el eculizumab, para la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)⁴⁵⁻⁴⁸.

Terapia anti-integrinas

Además de intentar inhibir la formación de neovasos, es también necesario intentar incidir en aquellos mecanismos biológicos que promueven la fibrosis. Una manera de conseguirlo es inhibiendo las integrinas y, en particular, la $\alpha 5\beta 1$ que, además de tener un papel fundamental en la adhesión celular, juega un rol importante en la angiogénesis, inflamación y fibrosis.

Las integrinas son receptores de transmembrana que se unen a proteínas de la matriz extracelular y posibilitan, no solamente la adhesión celular y la organización citoesquelética, sino también la transducción de señales críticas para promover la supervivencia, proliferación, diferenciación y migración celular⁴⁹. Concretamente, la integrina $\alpha 5\beta 1$ tiene un papel protagonista en la angiogénesis patológica^{50,51}. La unión de la integrina $\alpha 5\beta 1$ a la matriz extracelular, específicamente a la fibronectina, conduce a iniciar señales de transducción esenciales en el control de los mecanismos intracelulares relacionados con la angiogénesis⁵²⁻⁵⁴. El volociximab es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad, y que inhibe la unión entre la integrina $\alpha 5\beta 1$ y la fibronectina (Figura 1). El volociximab ha demostrado un efecto antiangiogénico potente en varios modelos *in vitro* *en vivo*^{55,56}. Actualmente, la terapia anti-integrina mediante el volociximab, combinada a terapia anti-VEGF mediante ranibizumab, ya está en investigación clínica en un ensayo en fase I.

Los resultados observados hasta la actualidad apoyan los observados en la fase pre-clínica y no se han apreciado efectos adversos.

En estos momentos, los resultados están pendientes de ser presentados en la reunión del conjunta de la Macula Society, Retina Society y ASRS del mes de octubre en Nueva York, por lo que no pueden ser publicados en este capítulo, pero serán presentados en el Congreso de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

Bibliografía

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, *et al*; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, *et al*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, *et al*. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
- Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003;111:1287-1295.
- Erber R, Thurnher A, Katsen AD, *et al*. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *FASEB J* 2004;18:338-340.
- Jo N, Mailhos C, Ju M, *et al*. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol* 2006;168:2036-2053.
- Patel S. Combination therapy for age-related macular degeneration. *Retina* 2009;29(6 Suppl):S45-8.
- Mitchell TS, Bradley J, Robinson GS, Shima DT, Ng YS. RGS5 expression is a quantitative measure of pericyte coverage of blood vessels. *Angiogenesis* 2008;11(2):141-51. Epub 2007 Nov 25.
- Monés J. Terapia anti PDGF combinada con anti VEGF en DMAE exudativa. Oral presentation at the XIII Congreso de la Sociedad Española de Retina Vítreo, Madrid, March 20th 2009.
- bis. Boyer DS. Ophthotech Anti-PDGF in AMD Study Group. Combined Inhibition of Platelet Derived (PDGF) and Vascular Endothelial (VEGF) Growth Factors for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (NV-AMD) – Results of a Phase 1 Study. Oral presentation at the Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, Ft. Lauderdale, Florida, May 4, 2009.
- Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Csaky KG. Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Arch Ophthalmol* 2004;122(7):1013-8.
- Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112(12):2076-80. Epub 2005 Oct 12.
- Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005;123(6):774-82.
- Newsome DA, Hewitt AT, Huh W, Robey PG, Hassell JR. Detection of specific extracellular matrix molecules in drusen, Bruch's membrane, and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 1987;104:373-381.
- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-896.
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-431.
- Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, *et al*. Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB J* 2005;19:1683-85.
- Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137-52.
- Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, *et al*. Histopathological and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005;123:914-921.
- Caicedo A, Espinosa-Heidmann DG, Pina Y, Hernandez EP, Cousins SW. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroid neovascularization. *Exp Eye Res* 2005;81:38-47.
- Sakurai E, Taguchi H, Anand A, *et al*. Targeted disruption of the CD18 or ICAM-1 gene inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2743-2749.
- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, *et al*. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-21.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, *et al*. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227-32.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, *et al*. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
- Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, *et al*. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nature Genetics* 2006;38:1049-54.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, *et al*. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-462.
- Maller JB, Fagermess JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2007;39:1200-1.

28. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, *et al.* Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-561.
29. Spencer KL, Olson LM, Anderson BM, *et al.* C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2008;17:1821-4.
30. Edwards AO, Fridley BL, James KM, Sharma AS, Cunningham JM, Tosakulwong N. Evaluation of clustering and genotype distribution for replication in genome wide association studies: the age-related eye disease study. *PLoS ONE* 2008;3:e3813.
31. Park KH, Fridley BL, Ryu E, Tosakulwong N, Edwards AO. Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7):3386-93 Epub 2009 Feb 21.
32. Fagerness JA, *et al.* Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *European Journal of Human Genetics* 2009;17(1):100-4.
33. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
34. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3227-36.
35. Dewan A, Liu M, Hartman S, *et al.* HTRA1 promoter polymorphism in we age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-993.
36. Yang Z, Camp NJ, Sun H, *et al.* A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314:992-993.
37. Kanda A, Chen W, Othman M, *et al.* A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16227-32.
38. Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, *et al.* Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 2008;40:892-896.
39. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med* 2008;14(2):194-8 Epub 2008;27.
40. Giese MJ, Mondino BJ, Glasgow BJ, *et al.* Complement system and host defense against staphylococcal endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1026-1032.
41. Monés J, Patel S. Blocking complement Factor 5 and Vascular Endothelial Growth Factor in neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of a Phase 1 study Oral presentation at the IX Euretina Congress, Nice, France, May 16 2009.
42. Bora NS, Kaliappan S, Jha P, Xu Q, Sohn JH, Dhaukhandi DB, Kaplan HJ, Bora PS. Complement activation via alternative pathway is critical in the development of laser-induced choroidal neovascularization: role of factor B and factor H. *J Immunol* 2006;1:177(3):1872-8.
43. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol* 2008;632:273-92.
44. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma Complement Components and Activation Fragments are Associated with Age-Related Macular Degeneration Genotypes and Phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 Aug 6. [Epub ahead of print].
45. Hillmen P, Hal46.- Hill A, Hillmen P, Richards SJ, *et al.* Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:2559-65.
47. Hillmen P, Young NS, Schubert J, *et al.* The Complement Inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2006;355:1233-43.
48. Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:116-23.
49. Mettouchi A, Meneguzzi G. Distinct roles of beta1 integrins during angiogenesis. *Eur J Cell Biol* 2006;85(3-4):243-7. Epub 2005 Oct 10. Review.
50. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science* 1994;22:264(5158):569-71.
51. Kim S, Bell K, Mousa SA, Varner JA. Regulation of angiogenesis in vivo by ligation of integrin alpha5beta1 with the central cell-binding domain of fibronectin. *Am J Pathol* 2000;156(4):1345-62.
52. Mettouchi A, Klein S, Guo W, Lopez-Lago M, Lemichez E, Westwick JK, Giancotti FG. Integrin-specific activation of Rac controls progression through the G(1) phase of the cell cycle. *Mol Cell* 2001;8(1):115-27.
53. Byzova TV, Goldman CK, Pampori N, Thomas KA, Bett A, Shattil SJ, Plow EF. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of the integrins. *Mol Cell* 2000;6(4):851-60.
54. Bayless KJ, Salazar R, Davis GE. RGD-dependent vacuolation and lumen formation observed during endothelial cell morphogenesis in three-dimensional fibrin matrices involves the alpha(v)beta(3) and alpha(5)beta(1) integrins. *Am J Pathol* 2000;156(5):1673-83.
55. Ramakrishnan V, Bhaskar V, Law DA, Wong MH, DuBridge RB, Breinberg D, O'Hara C, Powers DB, Liu G, Hevezi P, Cass KM, Watson S, Evangelista F, Powers RA, Finck B, Wills M, Caras I, Fang Y, McDonald D, Johnson D, Murray R, Jeffry U. Preclinical evaluation of an anti-alpha5beta1 integrin antibody as a novel anti-angiogenic agent. *J Exp Ther Oncol* 2006;5(4):273-86.
56. Ramakrishnan V, *et al.* Poster presented at the 3rd International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, 3-5 March, 2005, Amsterdam.

Rehabilitación visual

F. Casals D.O.O¹. L. Solà D.O.O². ¹Director de BCN Baixavisió. Barcelona. ²Optometrista especialista en baja visión BCN Baixavisió. Barcelona

Correspondencia: E-mail: bcnbaixavisio@yahoo.es
www.bcnbaixavisio.com

Introducción

En general, y buscando una rápida y concreta definición, podríamos decir que la rehabilitación visual trata de, mediante un estudio, conseguir sacar el máximo provecho del resto visual con ayudas visuales ópticas y no ópticas mejorando, de esta forma, la visión y, consecuentemente, la calidad de vida. Así pues, en la rehabilitación visual en pacientes con DMAE, tendremos que tener en cuenta factores típicos de dicha patología, como la pérdida de la visión central, fotofobia y una agudeza visual que en muchos casos no supera 1/10 (0,1).

¿Cuándo indicar a un paciente con DMAE que debe realizar un estudio de rehabilitación visual?

El protocolo para remitir a un paciente con DMAE a realizar un estudio de baja visión no difiere del de las demás patologías, en términos generales.

Todo paciente con una agudeza visual con corrección óptica que no supere los 3/10 (0,3), en el mejor de los casos, o un campo visual inferior a 20°, y no pueda mejorar con tratamiento o cirugía, debería realizar un estudio de rehabilitación visual para poder sacar más provecho a su resto visual.

¿Cómo se realiza un estudio de rehabilitación visual en pacientes con DMAE?

Existen protocolos de actuación que ayudarán tanto al paciente como a nosotros mismos a poder definir con claridad el objetivo principal que pretende nuestro paciente, sin desestimar otros, y a saber, con nuestra evaluación de los resultados obtenidos, si podremos alcanzarlos.

Nuestro protocolo constaría de los siguientes pasos:

Informar (a poder ser, también a la persona con la que el paciente conviva)

En este caso, al tratarse de un paciente con DMAE, la pérdida de la visión central y la baja visión resultante, a pesar de los tratamientos o cirugía, hacen que el paciente tenga, por un lado, que proteger al máximo sus ojos de la luz (del deslumbramiento) y, por tanto, habrá que pensar en el uso de filtros selectivos con una absorción de 450 nm.

Por otro lado, y dependiendo del objetivo (ver la televisión, leer...), habrá que pensar en el uso de otro tipo de ayudas visuales para poder alcanzar este objetivo.

Una vez el paciente, con o sin acompañante, haya sido informado, pasaremos al siguiente punto.

Anamnesis

Este segundo punto es de vital importancia por dos razones básicas: por un lado, tendremos un historial completo y detallado hasta este momento de la situación personal, médica, la actividad laboral y social, y de la movilidad y, por el otro, conoceremos claramente los objetivos que el paciente nos marcará.

La anamnesis tendría que constar de los siguientes pasos:

- Datos personales: dirección habitual, teléfono de contacto suyo y de la persona que conviva con el paciente.
- Diagnóstico oftalmológico y tratamiento: Cuándo empezó a notar la pérdida de agudeza o campo visual, si le han realizado o está en tratamiento, salud general y otros tratamientos.
- Centro y oftalmólogo que lo remite.
- Movilidad: si precisa algún tipo de ayuda para desplazarse, si tiene dificultad para desplazarse a lugares lejanos, conocidos, para bajar escaleras, bajar de la acera o bordillos.
- Visión lejana: si puede ver los anuncios grandes, los nombres de las calles, el número del autobús, las caras de las personas, si tiene dificultad para ver televisión.
- Visión próxima: si tiene dificultad para leer el periódico (títulos, subtítulos, letra artículo), los recibos, coser, jugar a las cartas...
- Visión cromática: si cree que distingue bien los colores.
- Iluminación: si le molesta la luz, si usa gafas de sol y le son útiles.
- Objetivos: cuál sería su objetivo principal y otros a tener en cuenta.

Examen visual

Éste tiene que ser realizado con la máxima precisión posible. Para ello, se utilizan un autoqueratorrefractómetro, una esquiastropia, una caja de lentes y una montura de pruebas, un test de visión lejana (con cabina iluminada) del tipo ETDRS a 2, 3 o 4m (Figura 1) y de visión próxima, del tipo ETDRS (Figura 2)¹, con ayuda de una lámpara de iluminación fría. El tipo de escala utilizado en visión lejana es la decimal (0,05, 0,1, 0,12, 0,16...) y el métrico en visión próxima (10M, 8M, 4M...1M letra artículo periódico)². Observar la Tabla 1 y Tabla 2 con diferentes escalas y sus equivalencias, tanto en visión lejana como próxima.

Aunque el ojo dominante sea el más importante, no debemos despreciar nunca el otro ojo.

Para obtener más información, pensando en el cálculo de las ayudas visuales necesarias para una correcta rehabilitación, habrá que realizar una serie de pruebas complementarias.

Pruebas complementarias

Estas pruebas van destinadas a que el paciente se acostumbre a una nueva fijación y a conocer la sensibilidad al contraste y cromatismo.

El campo visual y/o el test de la rejilla de Amsler son las pruebas que mejor nos orientarán para enseñar al paciente su nueva fijación.

Para saber el estado del campo visual, se debería realizar una campimetría computerizada, que en nuestro caso creemos idónea la del tipo 10-2 Fastpac con estímulo V. Si no fuera posible realizar una campimetría, el test de Amsler nos da una idea de por dónde ve peor o tiene más dificultad nuestro paciente.

La sensibilidad al contraste la podemos medir, por ejemplo, con el test de Pelli-Robson con el paciente situado a 1 m, perpendicularmente al test, haciéndole leer las ternas de letras, puntuando 0,15 cada una de ellas, y que sirve de control en el seguimiento del paciente.

Al igual, la prueba de los colores la realizaremos con un test de Farnsworth D-15, que es especial por sus 15 dedales de gran tamaño para poder detectar cualquier defecto cromático, y que nos servirá para un mejor control del seguimiento.

Cálculo y adaptación de las ayudas visuales

Aunque tengamos claro el objetivo principal u otros objetivos que nuestro paciente quiera lograr, será conveniente realizar los cálculos en relación a tres objetivos básicos:

a) Objetivo: vida diaria (calle).

El objetivo pasa por lograr una agudeza visual de lejos de 0,8 en la escala decimal y poder leer el número del autobús o el nombre de una calle.

Por ejemplo, si el paciente, en el mejor de los casos, logra una agudeza visual de 0,2 en visión lejana, entonces:

$$0,8/0,2 = 4X$$

Por tanto, el paciente precisará un telescopio para visión lejana de 4 aumentos con su corrección óptica en el ocular.

También es aconsejable en la vida diaria el uso de filtros selectivos para evitar el deslumbramiento y proteger el ojo, pudiendo de esta forma contrastar mejor, más fácil, lo que el paciente quiera identificar. Estos filtros, que tienen una absorción de entre 450 y 550 nanómetros, tendrán que probarse en interior y exterior, y llevar la corrección óptica adecuada (Figura 3).

b) Objetivo: ver la televisión.

El objetivo pasa por lograr una agudeza visual de 0,4 en la escala decimal y, de este modo, poder ver televisión. Entre 2 y 3 m.

Por ejemplo, siguiendo con el mismo paciente que alcanza de lejos una agudeza visual de 0,2:

$$0,4/0,2 = 2X$$

Por tanto, el paciente precisaría un telescopio de 2 aumentos para poder ver la televisión. Con su corrección óptica en el ocular.

c) Objetivo: leer.

El objetivo pasa por lograr una agudeza visual en visión próxima de 1M (letra artículo periódico, 1,1 mm).

Éste suele ser el objetivo por excelencia, entre el 70 y 80%. Habrá que calcular con qué corrección óptica (dioptrías) y a qué distancia (en cm) alcanza el paciente la mejor agudeza visual en visión próxima y en la escala métrica.

Por ejemplo, pongamos por caso que el paciente consigue leer a 25 cm. Letras del tamaño 3M:

$$3M/1M \times 100/25 = 300/25 = 12 \text{ dioptrías}$$

Pasando el resultado de dioptrías a aumentos, como $1X = 4$ dioptrías, obtendremos que nuestro paciente precisa un microscopio de 3X para poder leer letra del tamaño 1 M (Figura 4).

Siempre habrá que iniciar al paciente probando cómo sacar más provecho con su nueva fijación, quizás desplazando la mirada hacia un lado o, a veces,

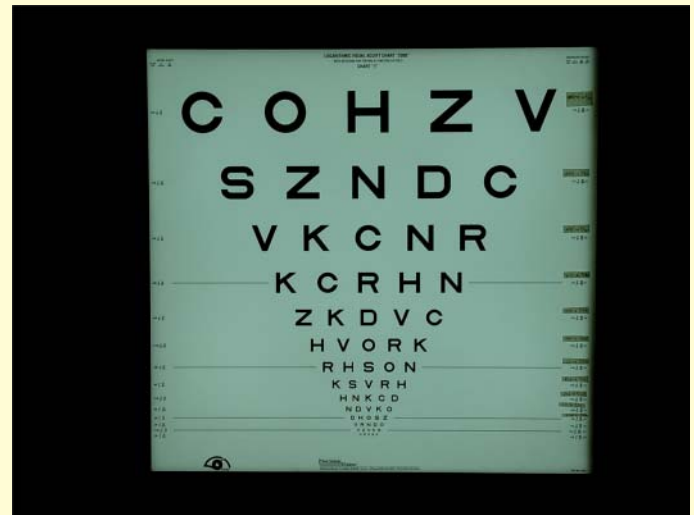


Figura 1.

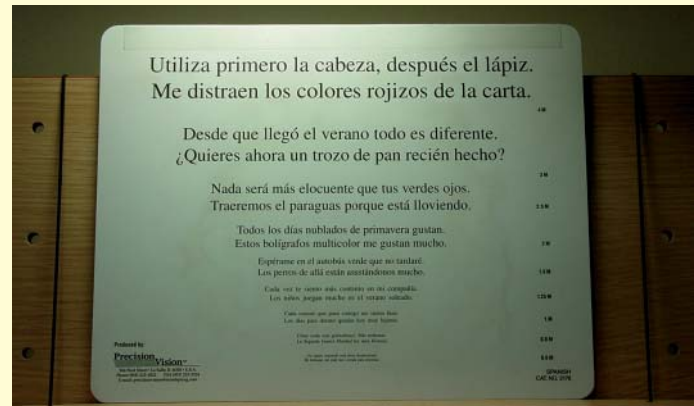


Figura 2.



Figura 3.

mejor desplazando el objeto que desea ver, y teniendo siempre en cuenta que la luz es muy importante, pues nos dará más contraste y, por tanto, todo se verá más fácil.

Ayudas visuales no ópticas

El sistema de luz a usar es la ayuda visual no óptica más habitual³, pero existen otras ayudas no ópticas que pueden ser de gran ayuda para el paciente:

- Atriles para leer
- Tipuscopios para firmar
- Relojes parlantes

- Enhebradores de aguja
- Avisadores de nivel líquido
- Programas informáticos con aumento de imagen, con o sin voz

Prescripción

Ésta tiene que ser lo más clara y concreta posible, estando dividida en dos principales partes:

- a) Ayudas visuales ópticas: Para visión lejana. Para visión próxima indicando la distancia de lectura adecuada
- b) Ayudas visuales no ópticas (luz fría, atril, programa informático, teclado con macrotipos, etc.)

El tipo de ayuda visual óptica a prescribir tiene una nomenclatura, poco conocida, de la cual les damos a continuación una referencia de las más usadas.

- TS: Telescopio
- T.G: Telescopio del tipo Galileo
- TS.K: Telescopio del tipo Keppler
- MS: Microscopio
- TM: Telemicroscopio
- TL: Telelupa
- X: Aumento

(90° - 2,00): Entre paréntesis, la corrección óptica que precisa el ocular de un sistema óptico.

Así, por ejemplo, cuando en una prescripción veamos:

Para visión lejana TS.G.1, 8X(90° -2,00)

Significa: Telescopio de Galileo de 1,8 aumentos con corrección óptica en el ocular de 90° -2,00.

Para visión próxima MS.4X

Significa: Microscopio de 4 aumentos.

Cuando indiquemos el filtro selectivo al lado aparece una cifra 450, 511, 527, etc. Se trata de la absorción del filtro, que algunas veces va acompañado de la palabra POL si éste fuera polarizado con grado 1 o 3.

La prescripción se puede completar indicando las distancias con las que se han conseguido las agudezas visuales, la velocidad lectora (p/m) indicada en palabras por minuto que consigue leer nuestro paciente, entrenamientos efectuados, seguimiento y control.

Entrenamiento visual

El rehabilitador enseña a utilizar las ayudas y las técnicas necesarias para facilitar el manejo de éstas (Figura 5). También enseñan al paciente a desenvolverse a diario de forma autónoma y sin ningún tipo de riesgo utilizando el resto visual.

Los pacientes con DMAE tienen afectada la mácula. Esta afectación produce una pérdida de agudeza visual central y del campo visual central (escotoma central) manteniendo la visión periférica. Esto nos obliga a encontrar y estimular un nuevo punto de fijación. Así pues, antes de empezar con la utilización de la ayuda visual, hemos de encontrar y estimular dicho punto.



Figura 4.



Figura 5.

Informe

Es imprescindible. Su función es dar a conocer al médico habitual del paciente el resultado del estudio de rehabilitación visual. El oftalmólogo debe tener conocimiento en todo momento de la situación y logros obtenidos por su paciente, pudiendo, de esta forma, obtener la información necesaria para un mejor seguimiento de su paciente, y marcar las pautas que él crea más convenientes.

Visitas de seguimiento

Es muy importante realizar un buen seguimiento a los pacientes con baja visión, y más cuando es la primera vez que usan ayudas visuales. A nuestro entender, es muy importante que el paciente se sienta respaldado, así que, al cabo de 15-20 días, realizamos una llamada telefónica para conocer su evolución.

Normalmente, se vuelven a citar a los 3 meses de la entrega para comprobar el buen uso de la ayuda y que su visión se mantenga o, por qué no, haya mejorado. Finalmente, se les cita a los 6 meses y al año para completar la rehabilitación con nuevas ayudas para conseguir nuevos objetivos.

Bibliografía

1. Bailey I, Lovie.E. New design principles for visual acuity letter charts. *Am Optom Physiol* 1976;53:740-5.
2. Bowers-Alex, Cheong-Allen-MM-Y, Lovie-Kitchin-Jan-E. Reading with optical magnifiers: page navigation strategies and difficulties. *Optometry and vision Science* 2007;84(1):9-20.
3. Greer RB. Low vision without math. Low Vision Lecture AAO-Anaheim. 2008 LV-14 COPE ID:22824-LV.