



DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

TRATAMIENTO

Problemas para distinguir los contornos de los objetos o de los rostros, visión distorsionada de las líneas rectas... Los síntomas de la degeneración macular asociada a la edad son diversos pero afecta de forma importante a la calidad de vida de los pacientes. En este trabajo se revisa su etiología, tipología, diagnóstico y opciones de tratamiento.

RAMÓN T. PIÑERO, MIGUEL LORA, M. ISABEL ANDRÉS

Farmacéuticos, ópticos-optometristas. Comisión de Óptica y Acústica del Real e Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Sevilla.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocasionada por degeneración, daños o deterioro de la mácula en el centro de la retina. Esta área proporciona la agudeza visual que permite al ojo percibir detalles finos y pequeños, o dicho de otra manera, la mácula es la parte de la retina que se encarga de transmitir al cerebro las imágenes que ocupan el centro de nuestro campo visual, es decir, aquéllas en las que fijamos la vista.

SÍNTOMAS DE LA DMAE

Los síntomas son diferentes según cada persona y el estado evolutivo de la enfermedad. En muchas ocasiones cuando está afectado un ojo los síntomas no son apreciables mientras que en la afectación bilateral es muy acusada la pérdida de visión central. En la DMAE ocurre lo siguiente:

- La parte central de la visión es borrosa, es decir, sólo se pueden distinguir los contornos de los objetos o caras.
- Las líneas rectas pueden aparecer distorsionadas, lo cual se puede apreciar en los marcos de las puertas. Para su verificación se emplea la rejilla de Amsler (fig. 2).
- En general, hay pocos problemas para deambular pero sí hay dificultad para reconocer a personas, para leer, para conducir, etc.
- En los casos avanzados se aprecia un parche negro en el centro del campo visual.

Los síntomas de afectación macular de mayor a menor frecuencia son:

- Afectación de la visión central, conservándose la visión periférica.
- Metamorfopsia: alteración en la forma de la imagen.
- Micropsia: disminución en el tamaño de la imagen causado por el aumento de la separación entre los conos de la fovea.
- Macropsia: aumento en el tamaño de la imagen causado por la compresión de los conos de la fovea.

CAUSAS DE LA DMAE

Las causas que pueden provocar la DMAE no se conocen con exactitud, pero diferentes estudios demuestran que puede existir una predisposición genética y unos factores ambientales desencadenantes de esta enfermedad. Estos factores, junto con el envejecimiento natural del organismo, producen cambios degenerativos a nivel celular del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Estos cambios inducen a la formación de unos depósitos denominados drusas. Así, se puede decir que en la DMAE inciden los factores que se describen a continuación:

FACTORES PERSONALES

Entre ellos cabe citar:

- Edad. Está directamente relacionada con la enfermedad. Con la edad aumenta el número de lesiones así como su gravedad y bilateralidad, sobre todo después de los 85 años.
- Sexo. No hay datos concluyentes sobre su influencia en el desarrollo de la DMAE.
- Grupo étnico. Algunos autores indican que la prevalencia de DMAE precoz es similar en individuos de raza negra o blanca,

FÁRMACOS USADOS CONTRA LA DMAE

- Pegaptanib
- Ranibizumab
- Bevacizumab

no así la de las formas graves, que se observan con mayor frecuencia en los pacientes blancos. Otros estudios señalan diferencias en relación con el origen de la raza blanca y encuentran menor prevalencia en los pacientes hispanos.

- Clase social y nivel educativo. No hay muchos estudios en los que se analice esta variable. Respecto al nivel educativo, hay estudios en los que se demuestra que a mayor nivel educativo, menor es la prevalencia de DMAE (0,7% en el grupo de individuos que han estudiado 12 años o más, y 1% en los que han estudiado menos de 8 años).

FACTORES FAMILIARES

Hay trabajos que muestran una relación entre la historia familiar previa de DMAE y el desarrollo posterior de la enfermedad. En un estudio casos-control en el que examinaron a familiares de personas afectadas de DMAE y personas sanas tomadas como controles, observaron que el riesgo de padecer DMAE era 2,4 veces mayor en los familiares de los afectados (principalmente hermanos e hijos) que en los de los controles. Recientemente, se ha comprobado que la presencia de una variedad común de ciertos genes (polimor-

LOS DOS ANTIOXIDANTES MÁS IMPORTANTES DE LA RETINA SON LOS CAROTENOIDES LUTEÍNA Y ZEAXANTINA

fismos), como son el que controla la proteína H del complemento o el HTRA1, confieren a los portadores de estos genes una mayor susceptibilidad de padecer DMAE. Esto podía explicar hasta la mitad de todos los casos de esta enfermedad, demostrando el papel determinante que tiene la genética en la aparición de este proceso. Sin embargo, es importante señalar que la presencia de estos determinantes hereditarios no es ni suficiente ni necesaria para el desarrollo de la DMAE, ya que existe una compleja interacción entre los factores hereditarios y otros factores de riesgo como los que se señalan en este resumen.

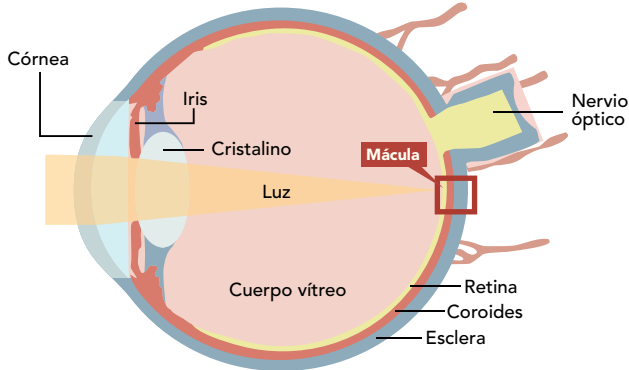
FACTORES SISTÉMICOS

Cabe destacar los siguientes:

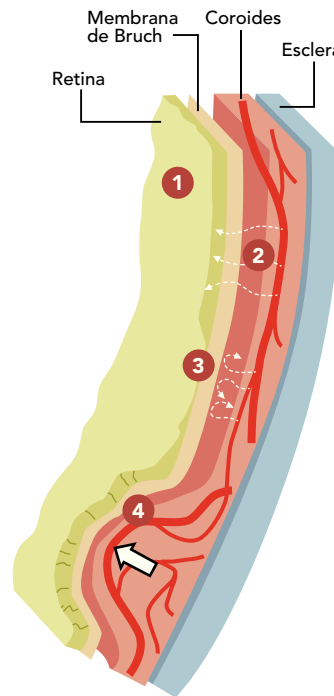
- Hábito tabáquico. El tabaco se ha relacionado con la DMAE a través de la alteración de la circulación coroidea y el descenso sérico de micronutrientes antioxidantes. Según algunos autores, los fumadores activos tienen un riesgo de padecer la enfermedad 3,6 veces superior al de los no fumadores.
- Dieta rica en grasas: los hallazgos epidemiológicos en relación con la hiperlipidemia son contradictorios. En Espa-

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

ESTRUCTURA DEL OJO



ANATOMÍA DE LA MÁCULA



1 Formación de imágenes
La luz llega enfocada a la retina, que envía información al cerebro

2 Nutrición
Los nutrientes llegan por los vasos de la coroides, atraviesan la membrana de Bruch y nutren a la retina

DEGENERACIÓN MACULAR

3 Forma seca
La membrana de Bruch puede volverse menos permeable. Al no recibir nutrientes, la retina degenera. Es la forma más frecuente, y su evolución es lenta.

4 Forma húmeda
A veces, para compensar la falta de nutrientes, los vasos sanguíneos proliferan, deformando y destruyendo la retina. Es menos frecuente y cursa con gran rapidez.



Al afectar al área central de la retina, el paciente ve borroso aquello a lo que mira, pero conserva la visión periférica.

POBLACIÓN AFECTADA

En % del total

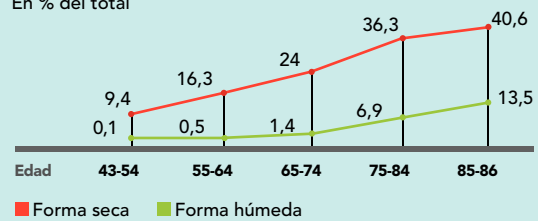


Fig. 1. Anatomía ocular y retiniana. Población afectada por DMAE.

ña, en un estudio caso-control realizado en 2001, se observó cómo las cifras de colesterol total y triglicéridos en sangre eran significativamente superiores en el grupo de enfermos con DMAE, a las halladas en el grupo control. Sin embargo, en otros trabajos no se observa esta asociación.

- Consumo de alcohol: son pocos los autores que han investigado la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar una DMAE, siendo sus resultados contradictorios.
- Estrógenos: en el Eye Disease Case-Control Study Group realizado en 1992 se observó un menor riesgo de DMAE en las mujeres que tomaban estrógenos en la posmenopausia. En otro estudio se observó cómo las mujeres que iniciaban más tardíamente la menopausia presentaban menor riesgo de desarrollar una DMAE.

ENFERMEDADES GENERALES

En este grupo cabe incluir:

- Hipertensión arterial (HTA): algunos autores encuentran una correlación positiva entre ambas.
- Diabetes mellitus: pocos autores la relacionan con la aparición de DMAE.
- Enfermedades cardiovasculares: algunos autores encuentran una asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la DMAE, relación que aumenta si consideramos las lesiones de aterosclerosis.

DAÑO OXIDATIVO

Los fotorreceptores de la retina están sujetos al daño oxidativo producido por la combinación de la luz y el oxígeno. Esta

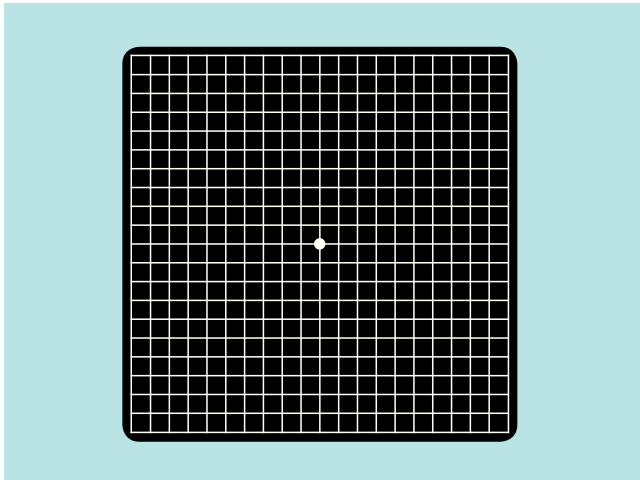


Fig. 2. Rejilla de Amsler.

acción conjunta provoca la aparición de radicales libres que favorecen la destrucción de otras moléculas, como los ácidos grasos poliinsaturados, componentes importantes de la membrana nuclear. Para defenderse, el organismo utiliza las sustancias antioxidantes, que actúan para preservar la integridad de las membranas.

Radiación solar

Aunque se sabe que la luz intensa provoca cambios en el EPR similares a los vistos en la DMAE, no hay estudios con resultados concluyentes.

Micronutrientes antioxidantes

Una de las teorías actuales sobre el origen de la DMAE es el daño oxidativo retiniano. Para prevenirlo existen unas sustancias antioxidantes que protegen la retina. Los dos antioxidantes más importantes de la retina son los carotenoides luteína y zeaxantina, que están presentes en concentraciones de 1,33 ng/mm² en la fovea y descienden hasta 0,81 ng/mm² en la periferia de la retina. Hay estudios que demuestran el efecto protector de los carotenoides sobre la retina. Con respecto a los alfacarotenos y betacarotenos, hay estudios que muestran cómo los pacientes con concentraciones sanguíneas bajas tienen un riesgo de DMAE tres veces superior al de aquéllos con concentraciones elevadas.

Los resultados de los trabajos respecto a las vitaminas A, C y E van en la misma dirección. En 2001 se publicó un estudio diseñado para ver el efecto de los suplementos de micronutrientes como cinc, betacarotenos, vitaminas C y E en personas con y sin DMAE. En dicho estudio, catalogaron a los individuos en categorías 1, 2, 3 y 4, y les administraron placebo, antioxidantes, cinc, o antioxidantes más cinc, respectivamente. Entre las conclusiones cabe destacar que se produjo una reducción de riesgo de DMAE del 17% con antioxidantes solos (grupo 2), del 21% con cinc solo (grupo 3) y del 25% cuando tomaban antioxidantes más cinc (grupo 4). A la vista de este trabajo parece justificado utilizar estos antioxidantes en pacientes con DMAE avanzada en un ojo, o bien que presenten numerosas drusas, drusas grandes y/o pequeñas zonas de atrofia.

FACTORES OCULARES

En este grupo de factores destacan:

- Defectos refractivos. Algunos autores relacionan la hipermetropía con el desarrollo de la DMAE (tanto con la DMAE global como con la forma húmeda).
- Estado del cristalino. Según algunos autores la catarata nuclear aumenta el riesgo de aparición de la enfermedad en 1,95 veces y en este mismo sentido, la cirugía previa eleva el riesgo hasta 1,68 veces.
- Pigmentación del iris. En diversos estudios se ha detectado una correlación entre la DMAE y el color claro del iris.
- Atrofia peripapilar. Muy pocos trabajos establecen la relación de la atrofia peripapilar con la DMAE.
- Pseudoexfoliación. No hay muchos estudios en los que se detalle esta variable.

CLASIFICACIÓN DE LA DMAE

Habitualmente se distingue entre DMAE temprana y tardía.

DMAE TEMPRANA

La DMAE temprana se caracteriza por la aparición de drusas y anomalías pigmentarias.

Drusas

Las drusas aparecen como nódulos blanco-amarillentos de diferentes tamaños. Si no se asocian a lesión macular no suelen producir síntomas. Histológicamente se trata de depósitos de aspecto y composición variables, localizados entre la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Desde el punto de vista patogénico, las drusas se han relacionado con la isquemia coroidea crónica, con la incapacidad del epitelio pigmentario para actuar como sistema de limpieza de la retina externa y fotorreceptores, y con factores nutricionales, genéticos y ambientales. Más recientemente se ha considerado la toxicidad de la luz, capaz de provocar la formación de radicales libres que pueden lesionar los fotorreceptores. El resultado final es la incapacidad del EPR de digerir estas moléculas dañadas, dando lugar a una secreción y acumulación de materiales en la porción basal del EPR que se manifiestan como drusas.

La clasificación de las drusas puede establecerse siguiendo diversos criterios. Uno de los más utilizados es el Sistema de Clasificación de la DMAE de Wisconsin, que define una serie de características de las drusas y otras lesiones relacionadas con la DMAE, distribuidas sobre una rejilla centrada en la fovea, y que delimitan unas áreas denominadas según su localización como «nasal externo», «medio superior», etc.

La clasificación más utilizada en clínica se basa en el aspecto anatómico de la lesión, considerando dos grupos: drusas duras o drusas blandas. Las drusas duras constituyen una característica del envejecimiento fisiológico de las personas y actualmente se consideran de bajo riesgo evolutivo. En la angiografía muestran una hiperfluorescencia temprana debida a la atrofia del EPR suprayacente. Las drusas blandas presentan mayor riesgo evolutivo y se asocian con el desarrollo de neovasos. Para algunos autores el riesgo de desarrollar una DMAE neovascular aumenta con algunas características de las drusas, tales como estar presentes

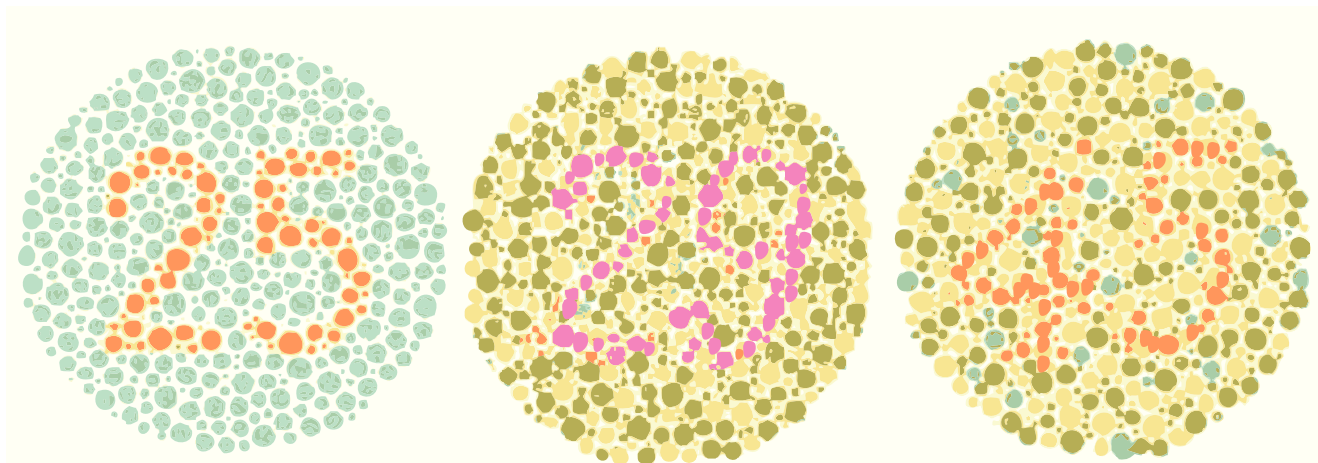


Fig. 3. Test de los colores.

en un número mayor de cinco, en tamaño mayor de 63 μm , con localización central, porcentaje de confluencia elevado y asociación con alteraciones pigmentarias.

Alteraciones pigmentarias

Las anomalías pigmentarias que aparecen en las fases iniciales de la DMAE son de dos tipos:

- **Hipopigmentación:** se corresponde con áreas puntiformes de bordes mal definidos, en las que se ha producido un adelgazamiento del EPR por encima de una membrana de Bruch muy engrosada. A diferencia de la atrofia geográfica, los vasos coroideos subretinianos no se visualizan oftalmoscópicamente. Angiográficamente se observan áreas de hiperfluorescencia punteada durante los tiempos iniciales, con desaparición tardía del colorante.
- **Hiperpigmentación:** consiste en pequeñas áreas de acúmulo de pigmento situado en la retina externa o en el espacio subretiniano. Junto a estos acúmulos coexisten pequeñas imágenes puntiformes de despigmentación, que suelen ofrecer en conjunto un aspecto reticulado e irregular. En la angiofluoresceingrafía la hiperpigmentación bloquea la fluorescencia coroidea.

DMAE TARDÍA

La DMAE tardía se clasifica en atrófica y húmeda.

DMAE atrófica

Es la forma más frecuente de la DMAE tardía y constituye el 85% de los casos. Se asocia con la pérdida lenta y progresiva de la visión central, con conservación de la visión periférica.

En la DMAE atrófica, la tendencia general es hacia la coalescencia por contigüidad de las placas de atrofia. Entre los factores que influyen desfavorablemente en la evolución de las lesiones se encuentra la edad de aparición, el tamaño de las lesiones y la localización de las lesiones con respecto a la fóvea.

DMAE húmeda

Está causada por el crecimiento de neovasos de origen coroideo, que a través de rupturas de la membrana de Bruch proliferan debajo del EPR y en el espacio situado entre el EPR y la retina. Evoluciona hacia la formación de una cicatriz fibrosa que constituye la degeneración disciforme senil.

Cabe sospechar DMAE húmeda en aquellos pacientes que refieren metamorfopsias o visión deformada de los objetos, escotomas centrales o paracentrales (que dificultan la visión cercana), así como cualquier cambio repentino de la visión central. La clínica típica de esta fase es la de un enfermo que súbitamente refiere disminución de agudeza visual asociada a metamorfopsias.

La visualización precisa de los neovasos coroideos únicamente se confirma mediante el estudio angiográfico; sin embargo, en ocasiones el complejo neovascular se puede observar oftalmoscópicamente como una imagen subretiniana grisácea o amarillenta de forma redondeada u ovalada, y su tamaño varía desde un aspecto puntiforme hasta alcanzar varios diámetros papilares. También es frecuente la presencia de hemorragias subretinianas circulares o semilunares delimitando el borde de la zona neovascular, aunque en ocasiones pueden alcanzar dimensiones mayores y ocultar toda la neovascularización subretiniana (NVSR).

DIAGNÓSTICO DE LA DMAE

Para el diagnóstico de la DMAE se emplean distintos métodos.

PRUEBA DE AGUDEZA VISUAL

En las formas secas o etapas iniciales no se producen de forma habitual disfunciones visuales, y si aparecen se deben a la presencia de drusas y/o alteraciones del EPR en la fóvea. La atrofia geográfica provoca descenso de la agudeza visual en un 5-10% de los pacientes. Por su parte, la mayoría de formas tardías húmedas de DMAE producen afectación intensa de la agudeza visual.

Los síntomas de la DMAE incluyen visión borrosa, metamorfopsias y escotomas.

ALTERACIONES EN LA REJILLA DE AMSLER

La rejilla de Amsler consiste en una cuadrícula formada por una serie de líneas negras sobre fondo blanco, con un área de 10 \times 10 cm (fig. 2). En su centro existe un punto al que debe mirar el paciente desde una distancia de 35 cm, con su corrección óptica para la visión próxima, y con cada ojo por separado. La visualización de distorsiones de las líneas indica la presencia de

metamorfopsias, mientras que la ausencia de alguna línea o la presencia de manchas oscuras son reflejo de escotomas. La aparición de alguna de estas alteraciones precisa de la realización de una exploración oftalmológica completa. La utilización de esta rejilla tiene una extraordinaria fiabilidad en la detección de lesiones y en el control de la evolución de la enfermedad.

CAMPO VISUAL COMPUTERIZADO

El campo visual computerizado o campimetría computerizada es la exploración psicométrica del campo visual que es capaz de abarcar un ojo permaneciendo inmóvil con el objetivo de determinar el área de retina afectada.

PRUEBA DE VISIÓN DE LOS COLORES

Esta prueba se conoce también como test de daltonismo (fig. 3).

OFTALMOSCOPIA

La oftalmoscopia es el examen del fondo del ojo.

FOTOGRAFÍA DE FONDO DE OJO

La mejor valoración del fondo de ojo se realiza gracias a la toma de dos retinografías a color de 30 grados. También se utilizan fotografías no estereoscópicas centradas en la fovea, de 30 o 45 grados, y más recientemente se realizan las fotografías de fondo de ojo mediante cámaras no midriáticas.

ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA

Es la técnica que ofrece resultados más precisos. Permite conocer el diagnóstico de las enfermedades vítreoretinianas, así como el control de su evolución.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una tecnología transpupilar no invasiva, de alta resolución y de no contacto, que permite el examen de las estructuras retinianas in vivo con una resolución de 8 a 10 micras con el sistema de última generación. Esta tecnología aporta medidas cuantitativas del grosor retiniano macular, capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares y cabeza del nervio óptico. Se basa en el principio óptico de la interferometría, descrita por Michelson, que utiliza una fuente de luz infrarroja de baja coherencia (820 nm) que penetra en los tejidos oculares y se divide en varios haces de luz menores. Uno de ellos penetra en la retina y otro es captado por un espejo de referencia situado a una distancia conocida. En su trayectoria de regreso, ambos haces chocan entre sí generando unas interferencias que se traducen en una imagen captada por un fotodetector que la interpreta según una escala de pseudocolores que representa la magnitud de retrodispersión de la luz desde tejidos que se encuentran a distintas profundidades en la retina e indica los diferentes grosores de los tejidos estudiados. Los colores fríos, como el azul o el negro, se correlacionan con tejidos de menor grosor y los colores cálidos, como el rojo o blanco, con tejidos más gruesos aportando una muy buena correlación histológico-tomográfica.

SÍNTOMAS DE LA DMAE

- La parte central de la visión es borrosa, conservándose la visión periférica.
- Las líneas rectas pueden aparecer distorsionadas.
- Hay dificultad para reconocer a personas, para leer, para conducir, etc.
- En los casos avanzados se aprecia un parche negro en el centro del campo visual.
- Alteración en la forma de las imágenes.

TRATAMIENTO DE LA DMAE

Actualmente existe una gama de tratamientos con los cuales se puede controlar, hasta cierto punto, la enfermedad. Se ha comprobado a través de grandes ensayos clínicos y estudios epidemiológicos que el uso de vitaminas antioxidantes y una dieta rica en vegetales y minerales ayuda a minimizar los efectos de la degeneración macular y reducir los riesgos de disminución irreversible de la visión en los pacientes. El resto de tratamientos usados van dirigidos hacia la eliminación o retroceso de la membrana neovascular coroidea (NVC) que aparece en la degeneración macular exudativa. Para realizar un tratamiento correcto, se debe identificar bien la NVC y localizarla en relación con su distancia con la zona avascular foveolar (ZAF), realizando para ello una angiografía fluoresceínica.

FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER DE ARGÓN

Se utiliza para las formas muy tempranas en el desarrollo de las membranas neovasculares coroideas. Durante la fotocoagulación se usa un rayo de luz de alta energía, que al entrar en contac-

EN LAS FORMAS SECAS O ETAPAS INICIALES NO SE PRODUCEN DE FORMA HABITUAL DISFUNCIONES VISUALES, Y SI APARECEN SE DEBEN A LA PRESENCIA DE DRUSAS Y/O ALTERACIONES DEL EPR EN LA FÓVEA

to con la retina, se convierte en calor y destruye los vasos sanguíneos anormales de la membrana neovascular. Como resultado del tratamiento se forma una cicatriz que se pigmenta con el tiempo. La fotocoagulación con láser de argón está indicada en aquellas NVC extrafoveales o juxtafoveales con bordes bien precisos. No debe utilizarse para las membranas que se encuentren más avanzadas hacia el centro de la mácula. Realmente, a pocos pacientes se les aplica esta técnica porque la mayoría de ellos acude al médico en etapas más avanzadas de la enfermedad.

TERAPIA FOTODINÁMICA

Se utiliza una sustancia intravenosa fotosensible llamada verteporfina. Esta técnica se usa para las formas más avanzadas de DMAE exudativa que compromete el centro de la mácula. En este procedimiento, el fármaco es inyectado en el flujo sanguíneo del paciente y se le aplica un láser no térmico ocluyendo los vasos

anormales de la membrana neovascular coroidea sin dejar cicatriz ni producir daño en los tejidos circundantes del área tratada. Por este motivo, este tratamiento puede ser utilizado con seguridad en los casos en que la membrana se encuentre justo por debajo del centro de la visión. Con la terapia fotodinámica se han obtenido resultados visuales.

TERAPIAS EXPERIMENTALES

En otras modalidades de tratamiento se encuentran la cirugía submacular, la radioterapia, la translocación macular y la terapia térmica transpupilar. Son técnicas poco utilizadas ya que no han mostrado resultados tan satisfactorios como los métodos con láser anteriormente expuestos.

FARMACOTERAPIA

Inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). El VEGF ha sido implicado en la patogénesis de la neovascularización. Los fármacos usados son los siguientes:

- Pegaptanib: es un nucleótido sintético pegilado que inhibe la isoforma 165 del VEGF, que está implicada en la fisiopatología de la neovascularización ocular patológica de la DMAE neovascular. Se administra en inyección intravítrea en dosis de 0,3 mg cada seis semanas.

CABE SOSPECHAR DMAE HÚMEDA EN AQUELLOS PACIENTES QUE REFIEREN METAMORFOSIAS O VISIÓN DEFORMADA DE LOS OBJETOS

Ranibizumab: es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que inhibe todas las formas activas del VEGF. Se administra en inyección intravítrea a una dosis de 0,5 mg al mes.

- Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF, que deriva del mismo anticuerpo monoclonal murino precursor del ranibizumab. Se administra por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer colorrectal y el cáncer de mama metastático. **Of**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Arias L, Roca G, Pujol O, Berniell JA. Protocolo de tratamiento de la neovascularización coroidea. *Annals d'Oftalmologia*. 2001;1:15-23. Asociación nacional de Degeneración Macular Asociada a la Edad. Disponible en <http://www.admae.net>
 Fundació Institut Català de Farmacologia. <http://www.icf.uab.es>
 García Rotllan J, Montero J, León J, Fernández Ramos MA, Morillo MJ, Gallardo JM, Espejo F, García Pérez C. Protocolos en Vítreo-Retina. Servicio Andaluz de Salud y Sociedad Oftalmológica de Andalucía y Extremadura. Millá E, Larena C. Tomografía de coherencia óptica (OCT) en glaucoma (I). *Annals d'Oftalmologia* 2006;1:12-22. Vision clinical trial group. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization. *Ophthalmology*. 2006; 13:1508-21.