

DMAE: Terapia abierta

ARMD: Open therapy

SERRANO M, MANTOLÁN C, CORDOVÉS L, PAREJA A, ABRALDES M

Cada día visitan nuestras consultas más pacientes afectados de procesos maculares seniles. Acuden por un descenso visual, algunas veces erróneamente imputado a una catarata. En ocasiones, al diagnosticarles una Degeneración Macular Senil, recuerdan que tiempo atrás un oftalmólogo les dijo algo acerca del fondo ocular, pero que no tenían que hacer nada.

Si revisamos las publicaciones que hacen referencia al segmento posterior comprobaremos que en los últimos años, la DMAE se ha convertido en un tema estrella. Se producen constantes referencias a su frecuencia, etiopatogenia, datos angiográficos y en especial manera, a las diferentes opciones terapéuticas posibles. Es por ello, por lo que decidimos escribir este artículo, el cual no pretende realizar una exhaustiva revisión, sino un esbozo tamizado de lo que leemos y oímos en las diferentes revistas y reuniones de retina.

A los 50-60 años, la incidencia de la DMAE se sitúa entre el 5 y 10%, incrementándose hasta un 20-30%, al alcanzar los 75 años. Se constituye por tanto, en la primera causa de minusvalía visual en los mayores de 60, en ocasiones con grado de invalidez severa, que les impide leer, escribir, conducir e incluso, deambular por zonas desconocidas. Cuando un paciente acude por descenso visual, y es diagnosticado de DMAE, su enfermedad ocular se sitúa ya en un estadio de atrofia geográfica o maculopatía exudativa. Los diferentes trabajos revisados coinciden en que en un periodo de 4-5 años, el riesgo de desarrollarlo en el otro ojo es de 30 %

a los 50-60 años, ascendiendo hasta cifras de un 50%, por encima de los 75 años. Nuestra impresión clínica es que el riesgo de sufrir una forma invalidante en el ojo contralateral tiene para esos porcentajes, unos periodos aun mas cortos, por ejemplo 18-24 meses.. Por tanto, estamos ante uno/a paciente con alto riesgo de convertirse en un minusvalido visual, con todo el trauma humano que eso significa.

En la etiopatogenia de la DMAE se involucran cambios involutivos y daños vasculares que afectan inicialmente y de forma principal al EPR. El epitelio pigmentario comienza a fracasar en la función regeneradora de la porción externa de la retina neurosensorial, apareciendo las primeras drusas secas. Su escaso número y pequeño tamaño, inferior a 80 micras, se incrementa con la progresión de la enfermedad. Las drusas llenas de residuos de degradación molecular, interfieren un metabolismo celular ya defectuoso, alteran el intercambio de nutrientes entre el EPR y la coriocalpilar, y adelgazan al neuroepitelio dañando con el tiempo a los fotorreceptores y a la membrana de Bruch. También se disminuye la firme adherencia EPR- M Bruch, lo que explica la existencia de desprendimientos del neuroepitelio.

Este primer estadio de drusas secas y pequeñas, cercanas al área macular, generalmente más agrupadas en la porción temporal, expresa un fallo localizado y focal del EPR. Con el tiempo, las drusas crecen superando las 125 micras, confluyen, se sobreelevan y sus bordes son cada vez menos nítidos. Se

constituyen áreas más extensas de disfunción del EPR, apareciendo zonas de hipopigmentación, lo que es el preludio de la atrofia geográfica del neuroepitelio.

En los estadios de drusas, prácticamente no existe afectación visual, si exceptuamos aquellos casos donde las drusas blandas son grandes y muy centradas en espacio subfoveal. Entonces puede producirse un descenso visual leve.

La clínica de la DMAE se manifiesta cuando la atrofia se hace más extensa, constituyendo una forma de atrofia geográfica, o por la aparición de una membrana neovascular coroidea, MNVC, adquiriendo la DMAE un carácter exudativo. En el primer caso, el descenso visual es gradual. En el segundo, su caída es más brusca, en pocas semanas, siendo frecuente las metamorfopsias. En la oftalmoscopia, podremos encontrar una formación grisacea o gris-parduzco, que corresponde con una membrana. En otras ocasiones, desprendimiento seroso, serohemorragico o exudación lipídica

La relación entre formas de DMAE no invalidantes e invalidantes se situaba en un 80/20. Con los años, esta relación se desliza hacia un 70/30, y probablemente, si nos concretamos en grupos de edad superiores a los 75 años, ésta será aun más negativa.

En un estudio anatomopatológico publicado en 1993 por Green y cols. en la revista *Ophthalmology* 100:1519-35, sobre 760 ojos de 450 pacientes encontraron un 87% de depositos en el EPR, un 10% de atrofia y un 38% de membranas neovasculares. Estos resultados de la MNVC parecen corroborar el incremento de formas exudativas, en pacientes mayores donde el tiempo de enfermedad, permite una manifestación más evolucionada.

La membrana neovascular coroidea, está constituida por una formación fibrovascular, muy compactada. Si se sitúa por debajo del EPR, entre éste y la membrana de Bruch, tiene carácter oculto. Si lo hace, en el espacio subretiniano, entre la retina neurosensorial y el EPR, es mucho más manifiesta y evidente. Angiográficamente, esta última, recibe el nombre de membrana clásica, mientras que la primera, membrana oculta. También tiene ese carácter de oculta, si exis-

te sangre, fibrina, o exudados que impida su visualización. Según la porción de membrana que permanece debajo del EPR, hablamos de parcialmente oculta o mal definida. En otros casos, la membrana sólo permite una pérdida muy limitada, de carácter seroso, recibiendo el nombre de viteliforme. Las membranas subretinianas o clásicas constituyen solo el 20%, con la evolución de la enfermedad el número de las que afloran se incrementa.

Hechas estas consideraciones iniciales acerca del DMAE, ocupémonos del tema que entendemos más apasionante, sus posibles medidas terapéuticas.

Inicialmente podremos actuar sobre los factores de riesgo. Aunque su importancia ha sido muy discutida, quizás en nuestro medio, con una menor incidencia de caucásicos, la hipertensión e hipotensión, hipercolesterinemia, arterioesclerosis y tabaquismo adquieren mayor relevancia. Si los indagamos, veremos que son una constante entre este grupo de pacientes. No debemos olvidarlos, y quizás, actuando decididamente sobre ellos, reduciríamos o atrasaríamos las formas invalidantes de la DMAE.

En relación con las dietas ricas en vitamina E y C, o con aporte de algunos minerales como el Zinc, han sido aconsejadas, pero no existen trabajos suficientemente contrastados, que lo justifiquen.

En 1973, Gass comprobó la desaparición de drusas blandas en zonas adyacentes a impactos de laser. Ello ha motivado la sorpresa de varios autores, y algunos, entre ellos la Dra. Suarez de Figueroa, planteo su uso en el estadio de drusas blandas. Comunico los primeros casos en la reunión de retina previa al congreso de la AAO de 1996. Desde entonces se han realizado varios estudios multicéntricos y los resultados han sido que la fotocoagulación de las drusas blandas incrementa el riesgo de MNVC y no mejora la agudeza visual. Sí reducen temporalmente la presencia de drusas. Con estos resultados, dicha técnica debe ser descartada.

Por desgracia, hasta este momento, éstas son nuestras armas ante una DMAE seca. Eliminar los factores de riesgo y vigilar la transformación en una forma húmeda.

Si aparece una MNVC, transformandose la DMAE en exudativa, se plantean varias opciones terapéuticas.

La más utilizada ha sido la fotocoagulación directa de la membrana. Es lógico pensar que los efectos más beneficiosos se obtienen sobre membranas clásicas bien definidas, y extrafoveolares. La existencia de un 70-80% de membranas ocultas o parcialmente ocultas, y localizaciones yuxta o subfoveolares reducen las posibilidades de éxito de la fototerapia con laser de argón. Las persistencias y recurrencias son frecuentes. La primera consiste en la aparición de una hiperfluorescencia en las primeras seis semanas tras el tratamiento. Cuando ocurre después de esa fecha, se habla de recurrencia. En diferentes estudios multicéntricos, tras un periodo de tres años, los niveles de persistencia y recurrencia se sitúan sobre un 50%, en el caso de las extrafoveolares y en un 75% de las yuxtafoveolares. La agudeza visual empeora en el 50% de los casos tratados. Estos malos resultados se concentran en los primeros 18 meses. Todos los autores señalan que lo difícil es conseguir un tratamiento completo de la membrana, dado que ésta suele tener un tamaño superior al detectado por angiografía. Estas fototerapias insuficientes, estimulan la progresión de los neovasos y el empeoramiento del cuadro. En otros casos la fotocoagulación resulta excesiva, afectando a los tejidos circundantes.

En los casos de membrana subfoveolares, tanto en el caso de membranas clásicas como ocultas, los resultados son muy negativos por la lesión directa del laser. No obstante, los estudios que comparan pacientes tratados con no tratados, arrojan a los 18 meses mejores resultados para los primeros. Inicialmente la visión empeora bruscamente con la fototerapia, pero la cicatriz resulta menor que la que produce una membrana agresiva.

Estos pobres resultados han motivado la búsqueda de otras opciones fototerápicas. Se comparo laser verde con el kriptón, se intentaron técnicas con laser guiado por tinte o contraste, tales como el verde indocianina, etc, sin mejorar los éxitos clínicos.

La fotocoagulación con laser, aún con resultados tan pobres, es mejor que el no

hacer nada, y sólo debe ser abandonada si disponemos de otra opción terapéutica más eficaz.

La radioterapia en el tratamiento de la DMAE surgió al obtener buenos resultados en el tratamiento de tumores vascularizados. En 1993, Chakravarthy publico en el Br. J. Ophthalmol 77: 265-73, éxitos terapéuticos con la radioterapia sobre MNVC clásicas. En Canarias, se ha utilizado esta técnica en varios Centros. Por el momento, y en lo que se refiere a nuestro hospital, los resultados no han sido todo lo beneficiosos que esperábamos. Ello concuerda con las recientes conclusiones de varios estudios multicéntricos donde empleando diferentes intensidades, 800,1000 y 1400 geys., tampoco se obtienen mejorías sustanciales. Debemos continuar alerta con la esperanza de contar en un futuro cercano, de una radiación más específica y precisa.

Los fármacos antiangiogénicos han sido también empleados en el tratamiento de la DMAE. Se pretende bloquear el mecanismo angiogénico que en respuesta a la isquemia, favorece el crecimiento endotelial vascular e incrementa la permeabilidad. Entre los fármacos empleados estan la talidomida, interferón 2 alfa, ácido retinoico, AGM-1470 y el VEGF. Los resultados obtenidos con estos fármacos han sido insatisfactorios. La investigación farmacológica antiangiogénica es notable, por lo que se tienen fundadas esperanzas de obtener éxitos en un futuro a medio plazo.

El tratamiento quirúrgico ha sido otra de las opciones planteadas. Se pueden realizar tres tipos de actuación quirúrgica.

La primera y más extendida ha sido la cirugía submacular con extracción de la membrana neovascular. Los primeros artículos datan de 1992. La técnica se compone de: vitrectomía media-posterior, hialodectomía con succión mecánica de 200-300 mm iniciada preferentemente en la zona parapapilar nasal, hipotensión sistémica e hipertensión ocular para disminuir el riesgo de sangrado, retinotomía e inyección de líquido en el espacio submacular mediante aguja de 33 gauge, movilización y extracción de la membrana con pinza submacular, normalización

gradual de las tensiones sistémica y ocular, intercambio y taponamiento con gas y reposo posicional. No existe unanimidad en cuanto al tipo de taponamiento, ni en la duración del reposo. Algunos autores aconsejaron el uso del activador del plasminógeno tisular en los momentos previos a la extracción de la membrana. Ello, no aporta mejoría anatómica ni visual. Los resultados están pendientes de estudios multicéntricos actualmente en ejecución. Los trabajos parciales que se publican hacen referencia a números insuficientes de casos, así como a tiempos de control postquirúrgico cortos. Se cifran niveles de recurrencia del 10 al 30% , riesgo de DR de 1.3%.y cataratas. Nuestra experiencia es en la actualidad de 12 casos, con tiempo mínimo de control postquirúrgico de 18 meses. No se presentaron recurrencias, ni DR. Sí dos cataratas clínicamente significativas. En cuanto a la recuperación visual, no hemos obtenido visión de lectura, pero sí una reducción de la extensión e intensidad del escotoma. Eran cuadros evolucionados, donde lo que se pretendía obtener eran formas secas o atroficas. Estos resultados, en principio pobres son muy valorados por los pacientes, que tras un tiempo de constante empeoramiento, observan una inversión de esta tendencia. Son tan valorados que todos los pacientes operados de cirugía submacular, que con posterioridad desarrollaron una membrana en el ojo contralateral, decidieron intervenir.

La recuperación visual dependerá del grado de lesión de la retina neurosensorial, de la extensión, tipo y localización de la membrana neovascular y de la lesión del EPR. Si optamos por una opción quirúrgica, en membranas clásicas extra y yuxtafoveolar deberemos intervenirlas con precocidad. Se trata de que no se dañen la retina neurosensorial y el epitelio foveolar. En una membrana clásica subfoveolar, el tema es más complicado, porque la cirugía dañara el EPR, dejando la zona seca, pero sin epitelio, y por tanto, con mala visión. También es complicado en membranas ocultas. En esos casos, la extracción arrastrara EPR sano.

Aún con todas estas consideraciones, y mientras no dispongamos de opciones tera-

péuticas mejores, creemos que esta técnica es valida, porque consigue una extracción completa de la membrana, elimina el concepto de persistencia y reduce considerablemente los niveles de recurrencia. Si el cuadro esta poco evolucionado, obtiene mejorías de agudeza visual y reduce notablemente la metamorfopsia. Si es una membrana muy agresiva, al eliminarla consigue una forma atrofica lo que es mejor que lo que obtene-mos no tratándola o haciendola con fotocoagulación directa.

Otra cirugía planteada ante una DMAE es la transposición coroidea. Esta técnica propuesta por E. de Juan en 1997, consiste en desplazar la zona de EPR-coroideas afectada. La realizan los siguientes pasos quirurgicos: vitrectomía completa, desprendimiento de retina, resección lamelar de una porción de esclera de 6 mm de ancho por 10 mm de largo, en la porción temporal superior y 4 mm del limbo, sutura de los bordes para obtener un pliegue esclerocoroideo interno de 3 mm, taponamiento con gas y colocación inicial del paciente en posición sentado para que la recolocación retiniana se inicie de arriba, hacia abajo, quedando la mácula resituada en su lugar pero con un EPR sano al quedar el dañado desplazado hacia arriba por el pliegue esclerocoroideo. En marzo de 1998, presentó en la reunion de Franfurkt 19 pacientes intervenidos, con buenos resultados preliminares.

La tercera opción quirúrgica de la DMAE es la translocación retiniana de Machemer. La técnica se compone de: lensectomía, vitrectomía completa, retinotomía de 360°, extirpación de la membrana, translocación retiniana buscando una zona de EPR sano, taponamiento con gas de larga permanencia y reposo en decubito prono. En 1994, Machemer presentó 5 casos, con pobres resultados dado los severos problemas visuales espaciales inducidos por las traslocación. Edckardt, en 1998, añadió a esta técnica una transposición total de ambos oblicuos y parcial de todos los rectos, con lo que contrarresta la traslocación retiniana, con la del globo ocular. Presentó varios casos con resultados preliminares satisfactorios.

Estas dos técnicas de trasposición, tanto la esclerocoroidea, como la retiniana, no dejan

de ser opciones extremas y no exentas de complicaciones graves.

Para concluir esta revisión sobre las opciones terapéuticas en la DMAE, nos referiremos a la terapia fotodinámica. Consiste en la irradiación de la membrana neovascular con un laser de baja intensidad y larga exposición, lo que induce una acción no térmica, sino de excitación de un tinte previamente inyectada por vía sistémica y que se acumula en tejidos ricamente vascularizados. Inicialmente se propusieron varios tintes fotosensibilizadores, el rosa de bengala, los derivados tetrapirrólicos, las clorinas y las ftalocianinas. De entre ellos, los derivados tetrapirrólicos son los que más se han usado. En Canadá, la fotofirina, que es un derivado de hematoporfirina, con pico de máxima excitación de 630 nm, se ha empleado en radioterapia de cánceres de mama. En este grupo de derivados tetrapirrólicos, esta la benzoporfirina, con pico en 689 nm, y es con este producto con el que se han realizado múltiples estudios terapéuticos en la DMAE. Los buenos resultados preliminares han motivado el

actual estudio multicéntrico europeo y americano

Se inyecta la benzoporfirina (BDP) y posteriormente se usa el laser de 690 nm, con spot grande, intensidad baja y tiempo de exposición prolongado. Ello induce la excitación del tinte acumulado en la membrana neovascular. La energía que este elimina al volver a la posición de reposo, produce la trombosis vascular y el cierre de la membrana. Una dosis inadecuada de tinte o del laser induce una terapia insuficiente o excesiva, con daño de tejidos circundantes sanos. El trabajo multicéntrico trata de establecer la dosis y concentración de la BDP, el tiempo e intensidad del laser, y que casos son tributarios de esta terapia. Se valora la recuperación visual, la ausencia de persistencias y un nivel bajo de recurrencias. En el caso de producirse, posibilidades de un retratamiento. Parece que el riesgo terapéutico es bajo, que el cierre de las membranas es rápido y frecuente, y que el tema está en la recurrencias. Por ahora, nos toca esperar y confiar que los resultados de este estudio nos aporten una nueva arma terapéutica contra la DMAE.