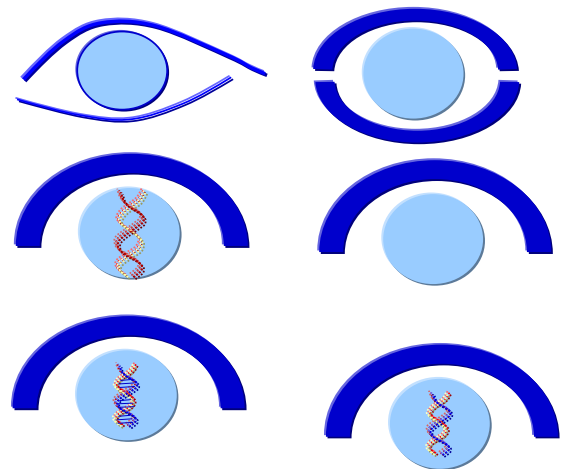


Macula Risk Test
Test de ADN de degeneración
macular asociada a la edad



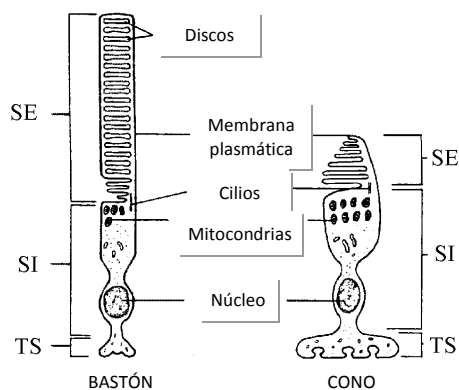
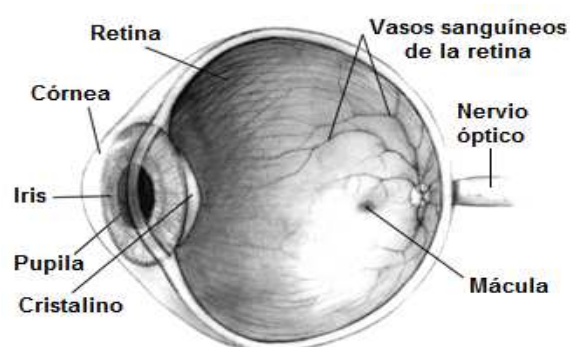
ÍNDICE

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

- La Retina y la Mácula
 - La degeneración macular asociada a la edad
 - Factores de riesgo
 - Recomendaciones para evitar DMAE
 - Tratamiento de la DMAE
 - Ventajas del diagnóstico precoz
 - Macula test
 - Bibliografía
 - Contacto

La retina y la mácula

- La **retina** es un tejido sensible a la luz situado en la superficie interior del ojo. Lo componen diferentes capas, entre ellas células sensibles a la luz denominadas conos y bastones que ayudan al cerebro a interpretar las imágenes. La retina humana contiene 6.5 millones de conos y 120 millones de bastones. Cuando la luz incide en la retina desarrolla una serie de fenómenos químicos y eléctricos que se traducen en impulsos nerviosos que llegan al cerebro a través del nervio óptico.

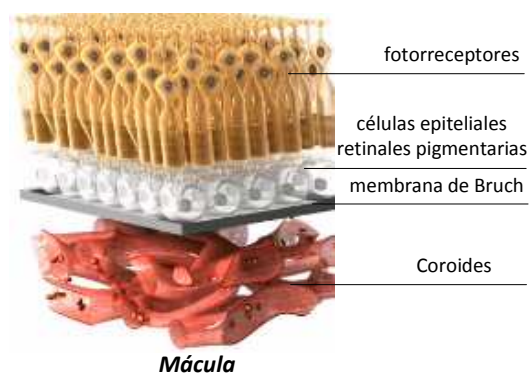


- Los bastones funcionan en condiciones de baja luminosidad y dan lugar a la visión en blanco y negro, los conos están adaptados a condiciones de alta luminosidad y son los responsables de la visión en colores. En la retina, mácula y fóvea únicamente encontramos conos, la mayor densidad de conos se encuentra en el centro de la fóvea y a partir de allí va disminuyendo.

La retina y la mácula (cont.)

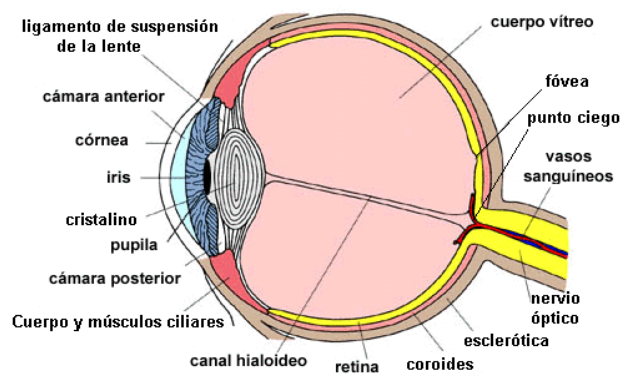
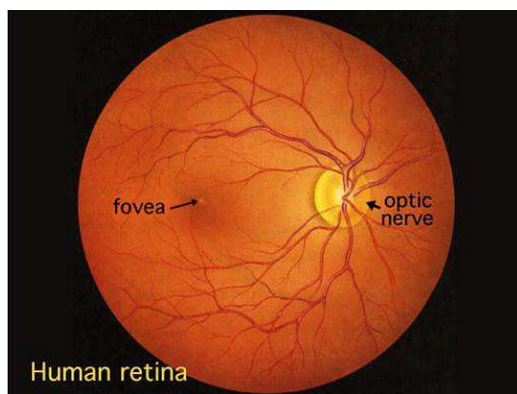
- La **mácula** es la región de la retina especializada en la visión fina de los detalles, localizada en la parte central de nuestro campo de visión. Es básica para actividades como la lectura o para distinguir las caras de las personas. Se localiza en la parte posterior del globo ocular y tiene una extensión de alrededor de 5mm de diámetro. Es la zona de la retina de mayor grosor y está compuesta por diferentes capas de células especializadas:

- ✓ Fotorreceptores: Células sensibles a la luz, en la mácula únicamente encontramos conos (140.000 conos/mm²).
- ✓ Células retinales pigmentarias
- ✓ Membrana de Bruch
- ✓ Coroides: Capa de vasos sanguíneos que aporta nutrientes y oxígeno al resto de las capas.



Esta compuesta por gran contenido en pigmentos xantofílicos como la luteína y la zeaxantina que se cree tienen función protectora frente a los fototraumatismos.

La retina y la mácula (cont.)

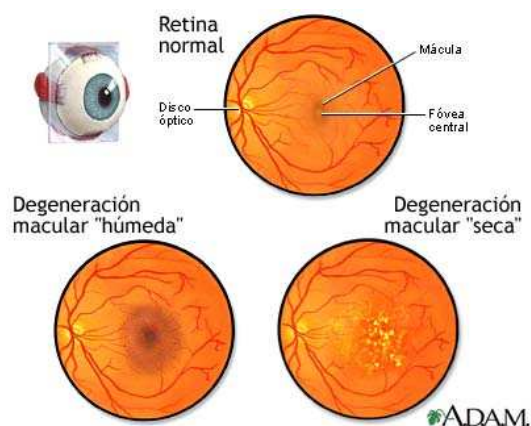


- En la región central de la mácula se localiza la **fóvea**, una pequeña depresión en la retina con un área de 1mm^2 . Es la región capacitada para la visión aguda y detallada, allí se alcanza la mayor nitidez visual puesto que tras cada receptor hay una célula ganglionar (convergencia 1:1). Cuando el ojo enfoca un objeto lo hace de tal manera que su reflejo se ubique justo en la fóvea.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

La degeneración macular

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular degenerativa que lesiona de manera progresiva la mácula, centro sensitivo de la retina, afectando de manera especial al centro del campo de visión.
- Es la primera causa de ceguera legal en mayores de 55 años en el mundo occidental¹.
- Se considera que la DMAE tiene una prevalencia del 0.05% antes de los 50 años y del 11.8% a partir de los 80 años². Comprobar este dato con info "tu retina"
- Estudios en familias y en gemelos han determinado de una manera clara que la susceptibilidad a sufrir esta enfermedad está influenciada genéticamente. La heredabilidad de la DMAE oscila entre el 46-71%².



1. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. BMJ. 2003;326(7387):485-8.

2. Hendrik P.N., Fleckenstein M., Issa, P.C., Keilhauer C., Holz F.G., Weber B.H.F. An update on the genetics of age-related macular degeneration. Molecular Vision 2007; 13:196-205.

La degeneración macular: Tipos

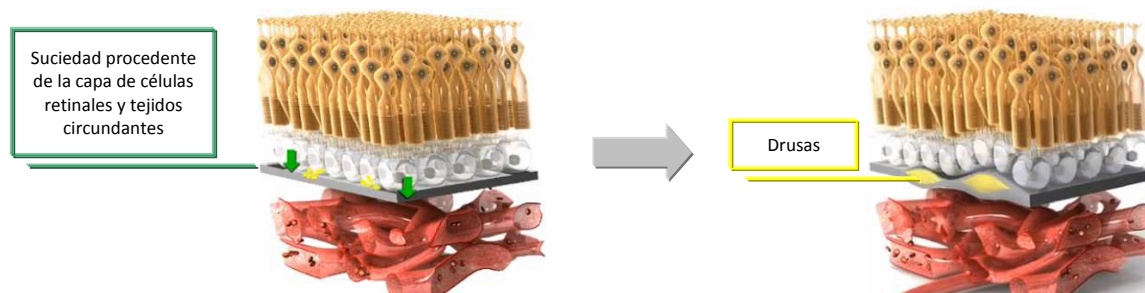
DMAE Atrófica o seca:

Atrófica o seca: Supone el 85% de casos de DMAE. La progresión de la enfermedad es lenta y la pérdida de la visión total puede llevar hasta décadas. A menudo esta forma de DMAE precede a la forma húmeda o neovascular. La suciedad y desechos procedentes de la capa de células retinales pigmentarias y de tejidos circundantes se acumulan en la membrana de Bruch dando lugar a unas formaciones denominadas "Drusas". Estas drusas suelen ser el primer signo de una DMAE atrófica o seca.

1.**Etapa Inicial:** No existen síntomas ni alteraciones de la visión

2.**Etapa Intermedia:** El paciente puede notar la necesidad de luz adicional o la aparición de un punto borroso en el centro del campo de visión.

3.**Etapa avanzada:** Aparición de un punto borroso en el centro del campo de visión que puede oscurecerse o ampliarse hasta provocar una pérdida total de la visión.



La degeneración macular: Tipos (cont.)

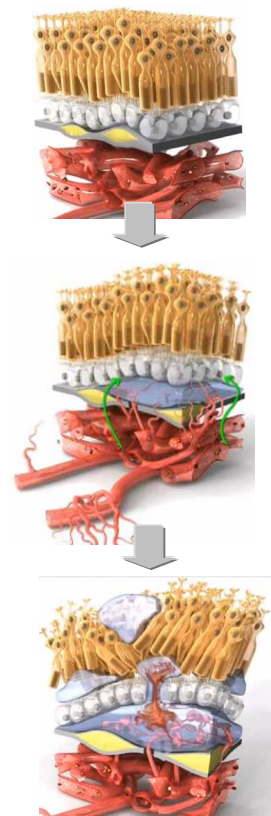
DMAE Neovascular exudativa o húmeda:

Es la menos frecuente, se estima que supone alrededor del 15% de los casos totales, pero tiene una evolución más rápida que la atrófica y puede suponer en meses la pérdida de la visión central. La DMAE neovascular se considera siempre como una forma avanzada de la enfermedad

En esta forma de la enfermedad debido a la acumulación de productos de desecho en las capas de la mácula, se comienza a provocar la migración de células inflamatorias que vierten factores de crecimiento endotelial en la zona. De los factores de crecimiento el más importante es el factor de crecimiento endotelial (VEGF de sus siglas en inglés) que provoca la formación de nuevos vasos en el coroides. Estos vasos de nueva formación atraviesan la membrana de Bruch y llegan hasta la capa de los fotorreceptores. Estos vasos vierten fluidos y sangre en las diferentes capas celulares entre la membrana de Bruch y la capa de fotorreceptores, creando depósitos de fluidos que alteran los delicados nervios necesarios para la visión. Si no se tratan, estas acumulaciones de líquido pueden crear cicatrices en la mácula y la pérdida definitiva de visión.

En función de la localización de los vasos la lesión se clasifica como:

1. Extrafoveal: Extrafoveal: borde posterior entre 200 y 2500 micras del centro de la fóvea.
2. Yuxtafoveal: borde posterior entre 1 y 199 micras del centro de la zona avascular foveal.
3. Subfoveal: toda lesión por debajo del centro de la zona avascular foveal.



La degeneración macular: Síntomas

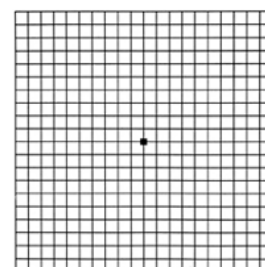
Los síntomas principales de la DMAE son:

- Visión central disminuida
- Percepción de líneas rectas alterada
- Presencia un punto ciego en el centro del campo visual denominado escotoma central
- Tolerancia baja a los cambios de luz
- Necesidad de niveles de luz más elevados
- Distorsión en la percepción de dimensiones

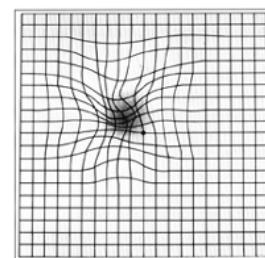
Test de la rejilla de Amsler:

La rejilla de Amsler es una cuadrícula que permite realizar un sencillo test visual para detectar alteraciones visuales, principalmente si se localizan en la mácula. Las personas con alteraciones maculares pueden ver las líneas torcidas o no ver algunas de ellas. Este test no sustituye la visita al oftalmólogo.

En España existen alrededor de 350.000 personas afectadas por la DMAE con una incidencia anual de alrededor 26.000 nuevos casos al año.



Rejilla de Amsler vista por persona sin alteraciones maculares



Rejilla de Amsler vista por persona con DMAE

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

Factores de riesgo

- Edad: Es el factor principal de riesgo para sufrir degeneración macular.
- Antecedentes familiares (genética): Existen diferentes polimorfismos asociados a la enfermedad en diferentes publicaciones científicas.
- Tabaquismo: El fumar se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer DMAE.
- Sexo: Diversos han establecido que las mujeres tienen el doble de posibilidades de sufrir DMAE neovascular que los hombres^{1,2,3}. El hecho de que la esperanza de vida en los países occidentales sea mayor en las mujeres puede sesgar este dato.
- Etnia: Las poblaciones de raza blanca tienen más posibilidades de sufrir DMAE que las de raza negra o hispana⁵.
- Hipertensión y/o enfermedad cardiovascular¹.
- Rasgos oculares: como el color claro del iris (ojos claros), opacidad del cristalino, hipermetropía, o afaquia (ausencia de cristalino)⁶.
- Obesidad: Puede favorecer el progreso de la forma inicial o intermedia a grave.

1. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704. 2. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7-21. 3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43. 4. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):741-7. 5. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000;342(7):483-92. 6. Trastorns visuals. En: *Llibre blanc. Activitats preventives per a la gent gran*. 1ª ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 1999. p. 173-255.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

Recomendaciones para evitar DMAE

- ✓ Abandonar el tabaco.
- ✓ Controlar la tensión arterial.
- ✓ Controlar los factores de riesgo cardiovascular.
- ✓ Dieta equilibrada con la cantidad necesaria de antioxidantes y carotenoides.
- ✓ Evitar exposición directa a luz azul o luz solar utilizando gafas de sol apropiadas.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

Tratamiento de la DMAE

Las opciones actuales no permiten la curación de la DMAE pero sí el freno de la evolución de la enfermedad y mejorar la calidad de la visión.

Dosis elevada específica de antioxidantes y de zinc pueden detener el desarrollo de la DMAE

Los tratamientos de aplicación actual se orientan más a la forma neovascular de la enfermedad y son los siguientes:

1. Fotocoagulación con láser:

Está recomendado en casos de lesiones extrafoveales y juxtafoveales, es decir, cuando los vasos sanguíneos filtrantes han desarrollado la parte central de la mácula, lejos de la depresión de la fovea.

Se obtienen resultados modestos puesto que la destrucción del tejido adyacente es notable y las recidivas son frecuentes (más del 50% a los 12 meses). Por este motivo los especialistas suelen preferir tratar estos tipos de lesiones mediante fármacos antiangiogénicos o inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de reciente desarrollo.

2. Terapia fotodinámica (Visudine®) :

Está recomendado en casos de lesiones subfoveales. Se puede realizar ambulatoriamente y dura unos 20 minutos. Consiste en inyectar vía intravenosa un fármaco fotosensible que tiene afinidad por la pared de los nuevos vasos. El fármaco es activado mediante un láser no térmico (durante unos 90 segundos), destruyendo de manera bastante selectiva las zonas de neovascularización respetando los vasos adyacentes.

3. Inhibidores del crecimiento vascular

- Pegaptanib (Macugen®): Inhibe el factor VEGF-A165 extracelular inhibiendo su actividad que está implicada en la neovascularización ocular patológica. Se administra en forma de inyección en el vítreo del ojo.
- Ranibizumab (Lucentis®): Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF-A. Impide que este factor se una a sus receptores y por lo tanto evita la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular que colaboran con el desarrollo de la DMAE. También se administra en forma de inyección intraocular en el vítreo una vez al mes. Ha demostrado en estudios clínicos mantener la visión en el 90% de los pacientes con DMAE húmeda.
- Bevacizumab (Avastin®): anticuerpo monoclonal recombinado humanizado frente a VEGF-A. Actúa como el Ranibizumab. Se administra igual que los otros dos inhibidores mediante una inyección intraocular en el vítreo. Es un fármaco para el tratamiento de la metástasis del CCR pero se utiliza en muchos países de manera hospitalaria como “uso compasivo” antes de la autorización del Ranibizumab.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

Ventajas del diagnóstico precoz de DMAE

- En el caso de la DMAE atrófica o seca una vez que la enfermedad ha llegado al estado avanzado no se puede hacer demasiado para evitar la pérdida de visión, pero si se detecta en fases iniciales se ha comprobado que una dosis elevada específica de antioxidantes y de zinc pueden retardar el desarrollo de la enfermedad, según indican los estudios AREDS y AREDSII. Los antioxidantes y el cinc actúan protegiendo la retina del estrés oxidativo salvaguardándola de los efectos de la luz y del envejecimiento.
- La DMAE húmeda puede mejorar mediante cirugía láser, terapia fotodinámica e inyecciones intraoculares pero ninguno de esos tratamientos cura la enfermedad. Los distintos tratamientos pueden reducir la tasa de disminución de visión o detener una pérdida de visión posterior, pero en algunos casos la enfermedad puede progresar a pesar del tratamiento.

Este tipo de DMAE supone la creación de nuevos vasos y de no detectarse a tiempo, puede llevar al derramamiento de sangre y fluidos en la mácula, que pueden dar lugar a tejido cicatrizal que suponga la pérdida de la visión central. Cuanto más tiempo pase, el sangrado puede continuar y el tejido cicatrizal puede extenderse.

En ambos tipos de DMAE el paciente se beneficia de una detección precoz, pudiendo retardar o detener el desarrollo de la enfermedad y por lo tanto la degeneración de la capacidad visual, mejorando su calidad de vida.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

Test de degeneración macular

La detección precoz de la DMAE y un correcto seguimiento oftalmológico son la clave para detener el avance de la enfermedad y la progresión de los síntomas, disminuyendo en la medida de lo posible el impacto en la calidad de la visión.

Macula Test permite:

- ✓ Evaluar la tendencia genética de un paciente a sufrir DMAE, ya que se ha demostrado la relación entre determinadas secuencias en el ADN y el desarrollo de la enfermedad.
- ✓ Obteniendo el riesgo genético podemos anticiparnos al desarrollo de la enfermedad, concienciando al paciente de la necesidad y la importancia de seguir controles oftalmológicos.
- ✓ Dado que la heredabilidad de la DMAE es de entre el 47% y el 71%, un resultado positivo permite la concienciación del resto de familiares ante el riesgo genético.
- ✓ Macula Test permite extrapolar el resultado a cualquier momento en la vida del paciente, obteniendo el riesgo actual y futuro de desarrollar la enfermedad.
- ✓ El test de ADN analiza la información genética del paciente en varios genes asociados con el desarrollo de DMAE mediante diferentes publicaciones. Los procesos asociados son dichos genes son:
 - Factor del complemento: Gen CFH y Gen C3
 - Estrés oxidativo: Gen ARMS2 y Gen MT-ND2

Test de degeneración macular: Base científica

✓ **Factor del complemento:**

El sistema del complemento es uno de los componentes fundamentales del sistema inmunitario defensivo del organismo ante un agente hostil. Engloba un conjunto de moléculas que se activan en cascada y que tienen la función de potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células, incluyendo la apoptosis.

Gen CFH:

Situado en el Cromosoma 1, da lugar a una proteína que actúa como inhibidor de la convertasa del componente 3 del complemento (C3). Si el factor H está hiperactivado puede causar por esta vía, una mayor susceptibilidad a infecciones microbianas. Cuando existen en este gen determinados polimorfismos, se genera una disminución de la actividad del Factor H que se traduce en un exceso de actividad del sistema del complemento. Esta hiperactivación del complemento provoca daños en el tejido ocular favoreciendo el desarrollo de la DMAE.

Gen C3:

C3 es un punto convergente de todas las vías del complemento. Determinados polimorfismos en este gen han demostrado estar asociados con el desarrollo de DMAE. Cuando una persona posee los polimorfismos de riesgo, C3 produce una excesiva activación del sistema del complemento produciendo, igual que en el caso anterior, daño en el tejido ocular que conducen a la degeneración macular.

Los pacientes que sufren DMAE tienen una mayor activación sistémica basal del complemento que se traduce en una aumento de la respuesta inmunitaria no específica capaz de dañar el tejido retinal.

✓ **Fosforilación oxidativa:**

El estrés oxidativo sostenido de manera crónica en el tiempo puede contribuir al daño retinal asociado a la DMAE. Todas las células mantienen un entorno reductor preservado por enzimas, que mantienen un balance oxidativo, es decir un balance entre las especies reactivas de oxígeno que se generan y la capacidad de la célula para inactivarlas. Cuando el equilibrio se rompe la presencia de peróxidos y radicales libres dañan los componentes celulares, esta situación se denomina estrés oxidativo. El daño celular que generan estas moléculas tiene peores consecuencias en células que se renuevan lentamente o que no se renuevan, tales como las neuronas y los fotorreceptores de la retina, llevando a enfermedades degenerativas tales como la DMAE.

Gen ARMS2:

El gen de susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad 2 (ARMS 2 de sus siglas en inglés) se encuentra en el cromosoma 10 y se expresa en las mitocondrias de la célula de la retina mediando allí en el proceso de estrés oxidativo.

Determinadas variaciones en el gen ARMS2 han sido relacionadas recientemente con una mayor inestabilidad del ARNm del gen y por lo tanto en una disminución en la formación de la proteína correspondiente que conlleva una menor capacidad celular para mantener el equilibrio oxidativo y por tanto una mayor susceptibilidad a sufrir DMAE.

Gen MT-ND2:

Las mitocondrias son el mayor productor celular de radicales libres de oxígeno, que se generan como subproducto del metabolismo energético. Los polimorfismos en genes mitocondriales como el MT-ND2 predicen el riesgo de DMAE debido a que pueden sufrir fugas de electrones de la cadena que den lugar a radicales libres y peróxidos.

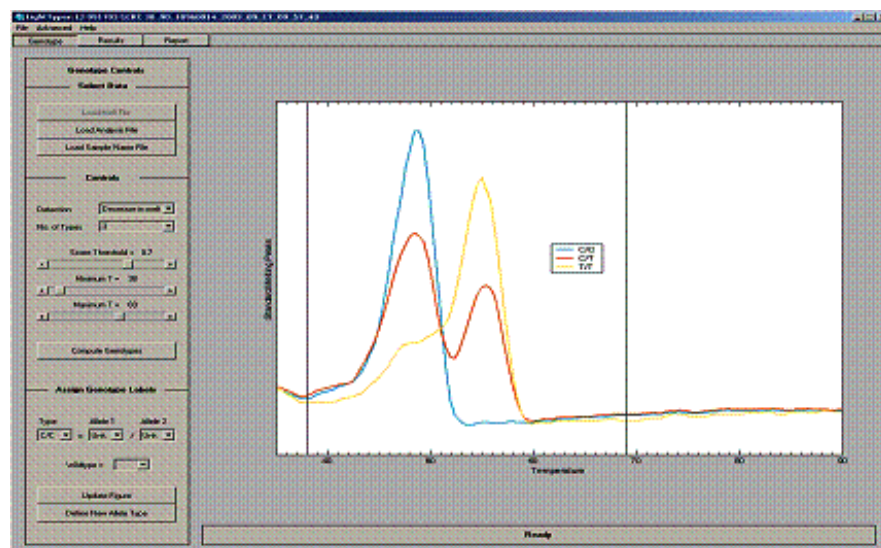
Gen	Marcadores seleccionados	Alelos de alto Riesgo	Alelos bajo riesgo	Haplotipos
Factor del Complemento H (CFH)	rs1048663	G	A	Bajo riesgo: H2,H4 OR = 1
	rs3766405	T	C	
	rs412852	C	T	Riesgo intermedio OR=4.3
	rs11582939	C	T	Riesgo alto: H1,H3,H5-H8 OR= 17.97
	rs12805514	A	G	
Componente del Complemento (C3)	rs2230199	C	G	CC OR=1 CG OR=1.7 GG OR=2.6
Gen rel. con la susceptibilidad a maculopatía 2 (ARMS2)	rs10490924	G	T	GG OR =1 GT OR =2.7 TT OR =8.2
NADH deshidrogenasa A mitocondrial (MT-ND2)	rs28357980	A	C	A OR =1 G OR= 2.16

Los OR representan la relación entre la probabilidad con la que una variante se encuentra en un grupo de portadores afectados respecto a otro grupo de portadores no afectados de la enfermedad. Cuanto mayor es el OR, mayor es la asociación de la variante con la enfermedad.

Este valor, junto con la frecuencia del alelo en la población de referencia, es la base del cálculo de los riesgos para un determinado genotipo, asumiendo un modelo multiplicativo.

Test ADN DMAE

Genotipado (FRET melting probes)



- Es posible identificar el genotipo de homocigotos y heterocigotos para cada una de las variantes seleccionadas.
- Cada marcador puede ser genotipado analizando curvas de melting (fusión de heteroduplex) con sondas específicas y amplificación en tiempo real.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto

- 1) Zanke, B et al. A genetic approach to stratification of risk for age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*:2010; 45:22-27.
- 2) Swaroop A, Branham KE 1 Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No 2:R174-82
- 3) Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KE, Khanna R, Wade MS , et al. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1049-54.
- 4) Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007;357:553-61.
- 5) Fritsche, L et al. Age-Related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genetics* 2008; 40:892-896.
- 6) Canter JA, Olson LM, Spencer K, Schnetz-Boutaud N, Anderson B, Hauser MAI et al. Mitochondrial DNA polymorphism A4917G is independently associated with age-related macular degeneration. *PLoS ONE* 2008; 3:e2091.

- La Retina y la Mácula
- La degeneración macular asociada a la edad
- Factores de riesgo
- Recomendaciones para evitar DMAE
- Tratamiento de la DMAE
- Ventajas del diagnóstico precoz
- Macula test
- Bibliografía
- Contacto



C/ Fernández de la Hoz 31, 2º Cntro Izda

28010 – Madrid (España)

Tel.: (+34) 91 515 91 71

Fax: (+34) 91 411 27 95