

REUNIÓN DEL COMITÉ CIENTÍFICO Y MÉDICO DE RETINA INTERNACIONAL 2009 (RETINA INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND MEDICAL ADVISORY BOARD MEETING)

Dra. Isabel Pinilla Lozano. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Dr. Nicolás Cuenca Navarro. Departamento de Fisiología, Microbiología y Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Alicante.

El día 4 de Mayo del 2009, coincidiendo como otros años con una de las reuniones científicas más importantes en el campo de la investigación en la visión, el congreso del ARVO 2009 (American Research and Vision in Ophthalmology), tuvo lugar en el centro de convenciones de Fort Lauderdale en Florida, la reunión del comité asesor para temas científicos y médicos de la Asociación Retina Internacional. El acto estuvo presidido como en años anteriores por la presidenta de la asociación Doña Christina Fasser y los presidentes del comité científico, los doctores Zrenner y Joe Hollyfield.

La reunión se celebró en el mismo día en el que el Dr. Hollyfield recibía unos de los premios más importantes del ARVO, el Proctor Medal, en el cual presentó sus estudios sobre el modelo roedor de Degeneración Macular Asociada a la Edad.

El programa recogía la actualización de los ensayos clínicos de los que se nos ha ido informando estos últimos años y que tanta expectación están creando, tanto en investigadores, oftalmólogos como en enfermos afectados de patologías degenerativas retinianas. La mayoría de los ensayos habían finalizado la fase de reclutamiento de pacientes pero desgraciadamente no se proporcionaron grandes datos en cuanto a los resultados obtenidos hasta ahora.

En la parte administrativa se comentó la celebración del congreso de Retina Internacional en el 2010 que tendrá lugar en Stresa, Italia, durante los días 26 y 27 de Junio (www.retinaitalia.org, info@retinaitalia.org). Los temas principales a tratar en este congreso serán la clasificación y epidemiología de las enfermedades, las herramientas diagnósticas, terapia génica, terapia celular con células madre, neuroprotección, diagnóstico molecular, avances en el diagnóstico de la Degeneración Macular Asociada a la Edad, las ayudas de baja visión y los ensayos clínicos que están desarrollándose durante estos años. Esperemos que para entonces tengamos más resultados.

Se presentó una nueva página web con la intención de conectar las distintas investigaciones en el campo de la visión que se están desarrollando en Europa, www.vision-research.eu.

En otro resumen de años anteriores, ya comentamos las distintas fases de los ensayos clínicos, pero para volverlas a tener en cuenta, diremos que la FDA (Food and Drug Administration) americana define las siguientes fases de los estudios:

Fase I de ensayo clínico, es aquella en la que los investigadores prueban una droga o tratamiento nuevo en un grupo pequeño de pacientes (20-80) por primera vez, para evaluar su seguridad, determinar el rango de dosis segura e identificar posibles efectos secundarios.

Fase II: la medicación se administra a un mayor número de pacientes (100-300), para determinar si es efectiva y evaluar su seguridad.

Fase III: la droga o tratamiento se administra a un mayor número de pacientes (1000-3000) para confirmar su efectividad, monitorizar los efectos secundarios y comparar con otros tratamientos habitualmente utilizados. Se recoge información que permitirá al tratamiento ser usado de modo seguro

Fase IV: una vez comercializada la medicación conseguiremos información adicional sobre los riesgos posibles del tratamiento, sus beneficios y su uso óptimo.

PROGRAMA CIENTÍFICO:

A. ENSAYOS CLÍNICOS DE REPOSICIÓN GENÉTICA: ENSAYOS EN LA AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER:

Basados en la eficacia y la seguridad de la terapia génica en un modelo canino amaurosis congénita de Leber se ha empezado a reemplazar el gen RPE65 en los pacientes afectados de esta enfermedad.

- a. ENSAYO CLINICO EN LA ENFERMOS AFECTOS DE AMAUROSIS CONGENITA DE LEBER a cargo del Dr. A. Cideciyan (Phase I Trial of Gene Vector to Patients With Retinal Disease Due to RPE65 Mutations (LCA))

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481546?term=lca&rank=1>

Se trata de un estudio en fase I, esponsorizado por el National Eye Institute (NIH) y realizado en la Universidad de Pensilvania.

Pretende determinar la seguridad y eficacia de la inyección subretiniana de un vector adenovírico recombinante, que ha sido modificado para llevar el gen humano del RPE65. Se inyectará en un único ojo el virus Raav2-CBSB-hRPE65.

El estudio se va a hacer en 3 cohortes de individuos, compuestas cada una por 3 sujetos, las dos primeras en individuos mayores de 18 años, y la tercera en enfermos entre 8-17 años. En la primera cohorte de 3 individuos, entre los 21 y los 24 años, se realizó la inyección subretiniana entre octubre del 2007 y enero del 2008, publicándose los resultados en el 2008 (Cideciyan AV. Human gene therapy for RPE65 isomerase deficiency activates the retinoid cycle of vision but with slow rod kinetics. Proc Natl Acad Sci USA 2008 30;105(39):15112-7).

Ninguno de los 3 tuvo problemas sistémicos, tampoco problemas con el virus. En los tres enfermos la inyección quedó en un área parafoveal. No presentaron cambios en el nistagmus pero sí una mejor agudeza visual en la oscuridad y tuvieron un aumento de sensibilidad periférica a los 30 días del tratamiento. Los enfermos referían mejoras en la visión de los colores y que podían ver las agujas del reloj. En las perimetrías en adaptación a la oscuridad se observaba mejoría solo en la zona de tratamiento.

- b. ENSAYO CLINICO EN LA ENFERMOS AFECTOS DE AMAUROSIS CONGENITA DE LEBER a cargo de la Dra. J. Bennett (Safety Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis (LCARPE))

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00516477?term=lca&rank=2>

En el estudio colaboran el Children's Hospital de Filadelfia y la Universidad de Nápoles en Italia.

Es un estudio en fase I en el que se realiza una inyección subretiniana en un único ojo del vector viral adeno-asociado para liberar el gen del RPE65 en el epitelio pigmentario

retiniano humano (AAV2-hRPE65v2-101). Se pretende valorar primariamente la seguridad y tolerancia. Secundariamente se miden la función visual, de modo subjetivo mediante test psicofísicos, y objetivo, usando test psicológicos. El estudio se inició en Septiembre del 2007.

Hasta el momento se han realizado inyecciones subretinianas en 11 personas, 4 de ellos niños, el resto jóvenes y 2 adultos jóvenes. De ellos 4 son italianos, 2 belgas y 5 estadounidenses. No se han detectado problemas de seguridad.

Todos ellos han recuperado visión y función retiniana, valorado por la agudeza visual, pupilometría y adaptación a la oscuridad. Los mejores resultados se han obtenido en niños.

La Dra. Bennett comentó que los niños a los que se habían sometido a la inyección subretiniana previamente necesitaban ayudas visuales o Braille para la lectura y ahora eran capaces de leer con normalidad, practicar deportes... Los adultos aumentan su independencia, son capaces de marcar números de teléfono, de ver a sus hijos...

Una de las preguntas habituales de los niños era si podían inyectarles en el ojo no tratado.

B. ENSAYOS CLÍNICOS CON PRÓTESIS

- a. ENSAYO CLINICO DE PRÓTESIS SUBRETINIANAS REALIZADO EN ALEMANIA presentado por el Dr. Eberhart Zrenner, profesor del Departamento de Patofisiología de la Visión de la Universidad de Tuebingen, Alemania (Retina Implant Pilot Trial to Evaluate Safety & Efficacy in Blind Patients Having Degenerated Photo-Receptors)
<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00515814?term=retina&rank=4>
2

El implante utilizado en Alemania consiste en un chip subretiniano con la finalidad de reemplazar la función de los fotorreceptores. El microchip tiene 3 mm² y 1500 microelectrodos, proporcionando un campo visual de unos 12 grados. El amplificador se coloca debajo de la piel tras el oído. La piel es tunelizada desde allí hasta el fornix ocular superior. Se realiza un ojal escleral y el implante es desplazado por el espacio subretiniano hasta el polo posterior.

Se ha finalizado un estudio piloto de 10 años de duración, iniciado en 1995, durante el cual no se han detectado complicaciones secundarias a la cirugía (no han provocado desprendimientos de retina, ni sangrado ni infecciones). La biocompatibilidad del implante ha sido probada en múltiples animales de experimentación.

Los criterios para su utilización son similares a los de los implantes epirretinianos, es decir, AV de percepción de luz o inferior.

Desde el año 2005 la prótesis ha sido implantada en 12 pacientes con visiones no útiles en los 5 años previos. Han alcanzado agudezas visuales variables, como la percepción de líneas horizontales y verticales, test direccionales con la letra U... El último paciente en el que se le colocó la prótesis bajo la mácula ha llegado a reconocer hasta 60 letras de tamaño de 10 cm.

El problema principal es que el campo que proporciona la prótesis es muy pequeño, lo que hace necesaria la búsqueda y es un campo insuficiente para la vida normal. Además presentan grandes cambios según los contrastes existentes.

- b. ENSAYO CLINICO DE PRÓTESIS EPIRETINIANAS REALIZADO EN EEUU. Presentado por el Dr. Mark Humayun (profesor del Doheny Retina Institute de la Universidad de los Angeles, California). (Argus™ II Retinal Stimulation System Feasibility Protocol).
<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00407602?term=retina&rank=25>

La prótesis retiniana intraocular utilizada en este ensayo se compone de un controlador externo (no implantado) y en un estimulador implantado. El controlador externo tiene una unidad de procesamiento de video conectada o bien a un ordenador portátil o una cámara de escaso peso montada en unas gafas con una batería externa. La imagen capturada por la cámara es reducida de 320x240 pixels a una imagen pixelada de 4x4. Los valores de brillo son transmitidos como intensidad de estímulo. El estimulador implantado consta de una caja electrónica, un dispositivo de estimulación intraocular y un cable conectando ambos componentes. El dispositivo electrónico recibe una señal sin cable de la cámara, y se implanta quirúrgicamente bajo el hueso temporal. Un cable de 16 secciones va desde el dispositivo electrónico a la órbita y atraviesa la esclera hasta la superficie del implante retiniano. El implante transmitirá pulsos de estímulos a la retina a través de una red de electrodos.

Argus I: este estudio clínico para valorar el implante se inició en el 2002. 6 enfermos llevaron este tipo de implante de 16 canales con un tiempo de seguimiento de 5 años y con buen resultado tanto en seguridad como eficacia.

Las indicaciones de este tipo de implante son pacientes afectos de Retinosis Pigmentaria en estadios avanzados, mayores de 50 años, con AV igual o inferior a percepción de luz. Los mejores resultados de los implantes se esperan en pacientes con pérdida visuales severas.

Con el uso del implante se ha podido localizar y contar objetos (objetos blancos de tamaño 6x10 cm a 30 cm del individuo), determinar la dirección de una L mayúscula (barras de 30x5 cm a 40 cm de distancia) y diferenciar 4 direcciones de movimiento (barra de 5x30 cm blanca sobre fondo negro a 20 cm de distancia).

Argus II: es la segunda parte del estudio iniciado en el 2006. En el se ha utilizado el implante en 22 pacientes en 4 centros de EEUU, en 4 de Londres, en París, Ginebra y México. En un principio sólo se admitían enfermos de 55 años o más, pero en este estudio se ha ampliado la edad a mayores de 25 años (en EEUU y Suiza) o mayores de 18 años (en Francia, Reino Unido y México). La agudeza visual puede ser desde percepción de luz a una visión de 2.3 logMAR. La intención es continuar y expandir el estudio en EEUU, aumentando sus indicaciones.

C. ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS ANTIOXIDANTES

- a. ENSAYO CLINICO SOBRE EL USO DE ANTIOXIDANTES EN PACIENTES AFECTOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD AREDS2, presentado por Dr. Emily Chew, de Investigación epidemiológica y clínica del NEI, NIH, Bethesda, MD, EEUU. (Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2))

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345176?term=areds+2&rank=1>

En el ensayo clínico AREDS-1 se demostró la efectividad de una combinación de antioxidantes y zinc en el enlentecimiento de un determinado grupo de pacientes afectados de DMAE. El AREDS2 está diseñado para continuar y expandir el ensayo anterior. De modo específico, el estudio pretende evaluar el efecto del suplemento dietético de altas dosis de 2 pigmentos xantófilos con tendencia normal a acumularse en la mácula, junto a dos ácidos grasos polinsaturados de cadena larga omega 3, en la progresión de formas avanzadas de DMAE y/o en aquellos pacientes con pérdida moderada de visión en los que el riesgo de progresión de la enfermedad sea moderado o alto. Los pigmentos xantófilos son la luteína y la zeaxantina y los ácidos grasos polinsaturados omega 3 el ácido docosahexanoico y el ácido eicosapentanoico. El AREDS2 es un ensayo multicéntrico con 2000 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 50 y 85 años, ambos ojos afectados de drusas grandes o un ojo afecto de drusas grandes con el otro ojo en un estado avanzado de DMAE y drusas avanzadas y cambios pigmentarios en el otro ojo. La DMAE puede indistintamente tratarse de una forma neovascular o de una forma atrófica. Los enfermos fumadores han sido randomizados. Se pretende de modo primario valorar la progresión de la DMAE en los sujetos con riesgo de moderado a alto, así como secundariamente, las pérdidas de visión moderadas, la progresión de las opacidades cristalinas, los efectos adversos, el efecto de los suplementos en las funciones cognitivas y el efecto de los ácidos grasos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En comparación con el AREDS se han retirado los betacarotenos y el zinc.

Los grupos del ensayo clínico son el control (hay 90 enfermos que no toman nada), el grupo al que se suministra luteína y zeaxantina, un grupo con omega 3, y un último grupo con las dos formulaciones.

Los enfermos se valorarán tanto con tomografía de coherencia óptica como con autofluorescencia, se harán test de función visual y se determinará la influencia de la utilización del omega 3 en el desarrollo de patología cardiovascular.

La utilización de los fármacos antiangiogénicos puede modificar los resultados respecto al AREDS.

- b. ENSAYO CLINICO DE USO DE ANTIOXIDANTES RETINACOMPLEX EN PACIENTES AFECTOS DE RETINOSIS PIGMENTARIA presentado por el Dr. Theo van Veen. El Dr. Francisco J. Romero, profesor de Fisiología de la Universidad CEU Cardenal Herrera y Fundación Oftalmológica del Mediterráneo no pudo asistir a la reunión.

El objetivo del ensayo es intentar controlar el daño oxidativo que se produce en la Retinosis Pigmentaria mediante la utilización de una asociación de antioxidantes conocida como RetinaComplex.

Los componentes de RetinaComplex son los siguientes: 1/ Luteína (5 mg) y Zeaxantina (2,5 mg), ambos carotenoides presentes normalmente en los segmentos externos de los fotorreceptores. A dosis altas pueden actuar como antioxidantes absorbiendo la luz uv y la luz azul y neutralizando el oxígeno reactivo, 2/ L-glutation (50 mg) también presente en las células retinianas y con capacidad antioxidante; a dosis altas puede reestablecer el equilibrio entre procesos oxidativos y antioxidativos

3/ Ácido alfa lipoico (25 mg) también de acción antioxidante 4/ Polisacáridos de Lycium Barbarum Lynn (150 mg) estimulante del sistema inmune.

El ensayo es un estudio randomizado, a doble ciego donde los enfermos que van a ser sometidos a 3 años de tratamiento. Se han incluido 44 pacientes afectos de Retinosis Pigmentaria de la Comunidad Valenciana, 23 de ellos con RetinaComplex y 21 con placebo (los distintos tipos de herencia de la enfermedad quedan equitativamente distribuidos en ambos grupos), incluyendo pacientes con AV igual o superior a 20/100, sensibilidad en las áreas visuales de referencia mayor o igual a 250 dB y que mantengan una amplitud en electroretinograma en flicker de 30Hz superior a 0.68mV. Los criterios de exclusión son las formas atípicas de Retinosis Pigmentaria (como formas en sector, paravenosas, síndrome de Bardet-Biedl y de Refsum y Retinitis Puntata Albicans). También se excluyen enfermos con otras patologías sistémicas o sordera, embarazadas o con posibilidad de estarlo y pacientes que asocian otras patologías oftalmológicas como glaucoma, retinopatía diabética, uveítis, y determinado grado de catarata subcapsular posterior.

La valoración de los pacientes se hace en el momento de la inclusión, a los 12 meses (ya concluida), 24 y 36 meses incluyendo la AV con el procedimiento del ETDRS adaptado y utilizado en el estudio AREDS.

A los enfermos se les ha evaluado mediante oftalmoscopia, tomografía de coherencia óptica, ERG multifocal, perimetría, y sólo se han observado diferencias a los 12 meses en la amplitud del ERG entre el reclutamiento y la valoración a los 12 meses. La valoración a los 24 meses estará terminada dentro de 2 meses.

D. ENSAYOS CLÍNICOS DE NEUROPROTECCIÓN

- a. ENSAYO CLINICO CON BRIMONIDINA, presentado por el Dr. S. Whitcup, Allergan
(Safety and Efficacy of Brimonidine Intravitreal Implant in Patients With Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration (AMD))
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00658619?term=brimonidine&rank=3>

La brimonidina es un fármaco alfa2 agonista, utilizado en el tratamiento del glaucoma. Se ha visto que administrado tópicamente llega a la retina pero para lograr mantener dosis durante tiempos más largos se ha utilizado la administración intravítrea mediante la colocación de implantes.

En la fase I del estudio se valoró la seguridad del implante intravítreo. Se utilizó sólo en formas severas de DMAE, encontrándose mejoría visual de 2 ó 3 líneas pero sin realizarse un estudio randomizado. Una vez comprobada la seguridad del implante, se ha iniciado la fase II en la cual los enfermos van a ser controlados durante 2 años.

En la fase II se va a utilizar el implante intravítreo en 3 indicaciones distintas: atrofia geográfica, Retinosis Pigmentaria y neuropatía óptica de origen glaucomatoso. Se espera tener resultados en el próximo año.

Los implantes presentan una liberación mantenida durante 4 meses, aunque se pueden utilizar otros dispositivos que liberen la sustancia durante más tiempo.

Se han utilizado dos dosis de brimonidina, 200 y 400 µgr.

El estudio se valorará según los cambios en las zonas de atrofia retiniana y como medidas secundarias se considerarán la AV, la sensibilidad al contraste, la velocidad de lectura y una serie de cuestionarios al paciente.

- b. ENSAYO CLINICO DE IMPLANTE DE CÉLULAS ENCAPSULADAS LIBERADORAS DE CNTF REALIZADO POR NEUROTECH PARA EL TRATAMIENTO DE DEGENERACIONES RETINIANAS, presentado por la Dra. N. Mata, Sirion

El presente ensayo consiste en el implante a nivel intravítreo de una pequeña cápsula que su interior tiene células de epitelio pigmentario retiniano (EPR) productoras de un factor de crecimiento, el factor neurotrófico derivado del cuerpo ciliar o CNTF (droga: NT-501). Este factor de crecimiento o neurotrofina, el CNTF, ha demostrado ser capaz de enlentecer la degeneración retiniana en modelos animales de Retinosis Pigmentaria así como la seguridad de su uso.

Las células de EPR del interior de la cápsula son capaces de liberar esta neurotrofina a los fluidos circundantes. El ensayo se está realizando con dos dosis diferentes de CNTF (una dosis alta y una dosis baja) y el ojo tratado siempre se compara con el ojo contralateral que recibe placebo.

Las células encapsuladas se están implantando en 3 tipos diferentes de pacientes:

PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ATRÓFICA (A phase II study of implants of encapsulated human NTC-201 cells releasing ciliary neurotrophic factor (CNTF) in participants with visual acuity impairment associated with atrophic macular degeneration).

<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00447954?term=retina&rank=112>

La razón del estudio es la no existencia de un tratamiento efectivo en las formas secas o atróficas de degeneración macular asociada a la edad y su propósito es valorar la seguridad y eficacia de los implantes de CNTF en esta enfermedad.

Como es conocido por todos, la DMAE o degeneración macular asociada a la edad, es una patología relacionada con el envejecimiento de la zona central de la visión o mácula, responsable de la visión de detalles y lectura. Existen dos formas de DMAE con distinta evolución y pronóstico, la forma exudativa, en la que aparecen vasos nuevos desde la vascularización coroidea que pueden originar una importante pérdida de visión de modo brusco, y la forma seca o atrofia geográfica en la que la evolución es de un modo más progresivo.

El ensayo está en fase II e incluye pacientes con edades superiores a 50 años, diagnosticados de DMAE con atrofia geográfica, visiones comprendidas entre 20/63 y 20/160 e historia clínica de pérdida reciente de AV.

Para valorar el resultado de la terapia se valoran los cambios de la agudeza visual (AV) de modo electrónico desde la agudeza visual (AV) basal a la AV al año del implante.

PACIENTES EN ESTADIOS PRECOCES DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A phase II/III study of encapsulated human NTC-201 cells implants releasing ciliary neurotrophic factor (CNTF))

<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00447980?term=retina&rank=130>

En este estudio se valora la seguridad y eficacia de los implantes de CNTF en enfermos afectados de Retinosis Pigmentaria, Síndrome de Usher tipo II y III y Coroidoremia.

El ensayo está en fase II/III e incluye enfermos que cumplen los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 18 y 65 años, estar diagnosticados Retinosis Pigmentaria, Síndrome de Usher tipo II ó III o coroidoremia, AV no inferior a 20/63 y que tengan experiencia previa en la realización de al menos 2 campimetrías Humphrey con estrategia completa 30-2, una de ellas en el último año.

Como medida primaria de resultado se utilizan los cambios en la sensibilidad del campo visual con campímetro Humphrey desde el comienzo del estudio al 12º mes.

PACIENTES AFECTOS DE ESTADIOS TARDIOS DE RETINOSIS PIGMENTARIA (A phase II/III study of encapsulated human NTC-201 cells implants releasing ciliary neurotrophic factor (CNTF))
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447993?term=retina&rank=127>

El estudio es similar al anterior, estudiando la seguridad y eficacia de los implantes de CNTF en la visión el mismo tipo de enfermos pero en estadios más avanzados de la enfermedad.

El ensayo está en fase II/III e incluye enfermos con edad comprendida entre los 18 y 65 años, diagnosticados Retinosis Pigmentaria, Síndrome de Usher tipo II ó III o coroidoremia, con AV no superior a 20/80 ni inferior a 20/320 y con reducción de la respuesta eléctrica retiniana medida mediante electroretinografía y con pérdida de la visión periférica a nivel campimétrico.

Como medida primaria de resultado se valora el incremento en la AV con su mejor corrección utilizando la tecnología de AV electrónica desde la AV basal a la AV al año.

En el momento actual se han recogido 51 pacientes afectados de DMAE seca, 55 pacientes con formas tardías de RP y 68 pacientes con formas precoces de RP. Ninguno de los enfermos ha presentado problemas en relación con el dispositivo intraocular.

En este momento se tienen los resultados preliminares a los 12 meses y se espera que se difundan a final del verano.

- c. ENSAYO CLINICO CON FENRETINIDA (Study of Fenretinide in the Treatment of Geographic Atrophy Associated With Dry Age-Related Macular Degeneration) presentado por la Dra. Weng Tao (directora científica de la empresa Neurotech).
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00429936?term=fenretinide&rank=30>

Se trata de un ensayo clínico en fase II para el tratamiento de las formas de atrofia macular geográfica. En el ensayo se utiliza Fenretinida, derivado sintético de los retinoides, que ha demostrado inhibir el crecimiento de varias líneas de células cancerígenas y se está utilizando en numerosos ensayos clínicos en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

Para tratar las formas atróficas de la DMAE se han utilizado dos dosis diferentes, una dosis alta de 300 mg y una baja de 100 mg y se comparan sus resultados con el placebo.

Se ha visto que las áreas de atrofia en los enfermos tratados con placebo, después de 18 meses han crecido 2 mm², mientras que los enfermos tratados a dosis altas no presentaron crecimiento de la zona de atrofia. En los pacientes tratados con dosis de 100 mg tampoco se vio modificación de la zona de atrofia si el tratamiento se realizaba en fases iniciales de la enfermedad.

E. ENSAYOS CLÍNICOS DE TERAPIA ANTINEOVASCULAR

- a. ENSAYO CLINICO EN PACIENTES AFECTOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD: LUCENTIS VERSUS AVASTIN (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial) presentado por Dr. Daniel Martin, profesor de Oftalmología del Emory Eye Center de Atlanta, EEUU.
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593450?term=lucentis+avastin&rank=1>

En el 2006 se inició un estudio comparativo de ambas medicaciones, Lucentis y Avastin, ambas diseñadas por la compañía Genentech para inhibir la acción del agente que provoca la aparición de neovascularización en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el VEGF o factor de crecimiento vascular endotelial. Avastin es el anticuerpo completo, utilizado previamente en tratamientos oncológicos, mientras que Lucentis es solamente una fracción del anticuerpo y está comercializado específicamente para uso en patología oftalmológica. Lucentis está aprobado por la FDA para su uso en formas húmedas de DMAE. El Lucentis ha mostrado ser una medicación segura, capaz de inhibir la neovascularización y en ocasiones obtener mejoría visual.

El ensayo clínico está esponsorizado por el Instituto Americano de Oftalmología (National Eye Institute, NEI) y cubierto por Medicare, para probar la seguridad y eficacia del Avastin comparado con el Lucentis, ya que el coste del Avastin es muy inferior al del Lucentis.

Se han reclutado 1200 enfermos desde octubre de 2006, para comparar el efecto de ambos inhibidores del VEGF en 4 grupos terapéuticos:

- Lucentis cada 4 semanas
- Avastin cada 4 semanas
- Lucentis según apariencia clínica y OCT
- Avastin según apariencia clínica y OCT

A todos los enfermos se les hace mensualmente OCT y AGF. El estudio estará finalizado este año y se espera tener los resultados a finales del 2009 o principios del 2010.

La finalidad del estudio es diferenciar el efecto de ambos antiVEGF, saber el número de inyecciones que serán precisas por el estado clínico e incluso relacionarlo con los factores genéticos.

Para valorar la seguridad de las inyecciones, se están midiendo niveles sistémicos de ambas drogas en el Reino Unido.

F. CIENCIAS PRECLÍNICAS

- a. GENOTIPADO EN LAS DEGENERACIONES RETINIANAS (Genetic Study of Patients Suffering From Congenital Amaurosis of Leber or From an Early Severe Retinal Dystrophy), presentado por el Dr. B. Weber

<http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00422721?term=retina&rank=9>

Desarrollado en el Hospital Universitario de Nantes, Francia.

El interés del estudio es correlacionar el fenotipo de la enfermedad con el genotipo para identificar pacientes que puedan ser en un futuro subsidiarios de terapia génica como es el caso de las mutaciones en el RPE65.

En este momento se está en fase de inclusión, y se pretende valorar unos 360 enfermos afectados de clínica compatible con amaurosis congénita de Leber y distrofias retinianas severas de instauración en edades tempranas.

Se ha desarrollado un chip de 30 Kb para valorar 72 genes que participan en la aparición de enfermedades retinianas, incluyendo el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet-Biedl. Se han valorado 20 enfermos con el chip y 50 controles. El coste aproximado del genotipado es de 5.000 euros por enfermo.

- b. GENÉTICA EN PACIENTES AFECTOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD presentado por el Dr. B. Weber

Existen genes protectores y otros, tanto mayores como menores, que aumentan el riesgo de padecer de DMAE. Para conseguir un estudio de los genes implicados en esta patología es necesario genotipar un gran número de enfermos, del orden de los 2 millones de afectados para evitar falsos positivos, siendo por tanto un estudio que requiere la colaboración internacional.

- c. ENSAYO CLINICO DE TERAPIA GÉNICA DE LCA5, presentado por el Dr. F. Cremers.

La amaurosis congénita de Leber puede estar causada por mutaciones en distintos genes. Las mutaciones en el gen LCA5 son una causa poco frecuente de esta enfermedad. El LCA5 es el encargado de la codificación de una de las proteínas ciliares llamada lebercilin.

El déficit de esta proteína en ratones homocigotos provoca una pérdida rápida de fotorreceptores, quedando una única capa de fotorreceptores a los 2 meses de edad. La mutación es tan infrecuente que para la valoración de terapia génica en estos individuos es preciso buscar más enfermos afectados.

Por último, y a petición de Doña Christina Fasser el Dr. Robin Ali, profesor de Genética Molecular Humana en el Instituto de Oftalmología de Londres, hizo unos comentarios

sobre las noticias aparecidas en la prensa de los ensayos con células madre realizados en China, India y Rusia. Robin Ali dijo que había leído en el Daily Telegraph, un periódico inglés, que un niño de 22 meses, ciego por una hipoplasia de nervio óptico, iba a recibir un tratamiento en Shangai con células procedentes de cordón umbilical con un coste aproximado de 40.000 £. El Dr. Ali comentó que estos tratamientos se estaban realizando en China no sólo a patologías oftalmológicas sino también en patologías neurológicas como la Enfermedad de Parkinson. Pidió cautela en la valoración de la noticia ya que no existe ninguna evidencia probada del beneficio de la utilización de estas células e igualmente se comentó la necesidad de que el médico encargado de estas patologías consiga la confianza del paciente para que el afecto no se deje embaucar por noticias sensacionalistas y menos si éstas no aparecen en prensa científica.

Parte de los datos de los estudios presentados han sido tomados de la página web ClinicalTrial.gov y de la publicación parcial de los resultados de los estudios. Mayoritariamente los datos fueron expuestos durante la reunión de Retina Internacional.