



**Actualización en el tratamiento**  
**farmacológico de la degeneración**  
**macular asociada a la edad (DMAE)**

Jorge Pablo Arenzana Bernal

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO DE FIN GRADO

CURSO ACADÉMICO 2019-2020

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**Actualización en el tratamiento farmacológico de la degeneración  
macular asociada a la edad (DMAE)**

Autor: Jorge Pablo Arenzana Bernal

Tutora del trabajo: Catalina Alarcón de la Lastra Romero

Trabajo de carácter bibliográfico

# Resumen

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la mayor causa de ceguera legal en los países desarrollados. Los procesos fisiológicos, los factores de riesgo que la desencadenan y la clasificación de la patología son campos de estudios que han cobrado importancia en las últimas décadas. Las dos formas principales en la que esta patología se manifiesta son la DMAE seca y la DMAE atrófica. Sin embargo, a causa de distintos factores, aún no existe un tratamiento capaz de hacer desaparecer por completo esta enfermedad retiniana. De hecho, a pesar que la forma húmeda de esta sí que tiene un tratamiento que disminuye la intensidad de las lesiones y síntomas provocados por estas, la versión seca o atrófica no conoce tratamiento alguno, más allá de una buena prevención que reduce el índice de incidencia. El continuo avance de la tecnología representa la principal esperanza a la hora de ser capaces de desarrollar terapias alternativas para paliar esta afección. El uso de agentes que atacan al factor de crecimiento endotelial vascular o la fotocoagulación laser representan los medios actuales para combatir la neovascularización propia de la vertiente húmeda, mientras que la terapia con células madres y el uso de antioxidantes aparecen como esperanzadoras vías de investigación en el tratamiento de la DMAE atrófica.

# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Marco teórico</b> .....	<b>3</b>
a) Concepto .....	<b>3</b>
b) Etiología/Etiopatogenia .....	<b>4</b>
c) Factores de riesgo .....	<b>7</b>
d) Clasificación.....	<b>9</b>
e) Diagnóstico.....	<b>12</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>15</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>16</b>
<b>Resultados y discusión</b> .....	<b>16</b>
a) DMAE EXUDATIVA .....	<b>17</b>
b) DMAE ATRÓFICA.....	<b>24</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>28</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>29</b>

# Introducción

La mácula lútea (del latín *macŭla lútea*) es definida según la RAE como “*Mancha amarilla en la retina, que incluye a la fovea y que contiene gran cantidad de conos para la percepción de los colores*”. Podríamos añadir a esta definición, el hecho de que se trata de la zona de la retina encargada de la visión central aguda y que permite observar con nitidez los detalles de los objetos, gracias a la alta concentración de los ya mencionados conos, encargados precisamente de cumplir dicha funcionalidad (Hildebrand, Fielder, 2011).

Antes de focalizar la atención en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), es importante contextualizar y dar una visión general, nunca mejor dicho, de las estructuras a las que afecta.

La retina constituye la capa más interna del globo ocular. Se trata de un tejido neurosensorial que tapiza la coroides y termina integrada en el cuerpo ciliar, a través de la ora serrata. Es un órgano altamente especializado en captar la luz (estímulos luminosos) mediante sus células fotorreceptoras y transformarlos en estímulos nerviosos, que serán interpretados en el cerebro como sensaciones visuales. Es necesario destacar que está formado por dos grupos de capas celulares: el epitelio pigmentario y el neuroepitelio.

El primero de éstos contiene una sola capa de células, adheridas a la coroides a través de la membrana de Bruch, emitiendo prolongaciones entre los fotorreceptores cercanos. En estas células se encuentra una alta concentración tanto de melanina, como de lipofucsina (en individuos mayores de 30 años esta última). Sus funciones principales pasan por la absorción de radiaciones luminosas, la renovación permanente de los segmentos externos de los fotorreceptores, hasta proporcionar el intercambio metabólico entre coriocapilar y neuroepitelio.

Este último está conformado por nueve capas de células, cada uno con una composición y una actividad altamente específica que permite el correcto funcionamiento de la función de la visión. La capa de fotorreceptores; la capa limitante externa; la capa nuclear externa (contiene los núcleos de los conos y bastones); la capa de Henle ( lugar de sinapsis entre las células bipolares y los fotorreceptores); capa nuclear interna (núcleos de células bipolares); capa plexiforme interna (zona sináptica entre células bipolares y células ganglionares); capa de células ganglionares; capa de fibras del nervio óptico (formada por los

axones de las células ganglionares); capa limitante interna (membrana hialina de sostén) (Hildebrand, Fielder, 2011).

La mácula lútea ocupa la zona central de la retina, conformando un área elíptica con un diámetro de unos 5 mm, y como su propio nombre indica, de un color amarillento, como consecuencia del pigmento xantófilo de las capas más internas de la retina. Se encuentra desplazada unos 3 mm y medio temporalmente respecto del borde de la papila y 0,8 mm por debajo del centro de la misma. Esta condición afecta a la distribución habitual de las células de Müller, lo que altera la arquitectura de la retina en esta región, pasando de ser una estructura compacta a presentar ahora una debilidad susceptible a la acumulación de líquido extracelular. Esto se puede ver reflejado en distintas patologías en forma de edema macular (Gerster, 1991).

En el área central de la mácula existe una depresión anatómica denominada fovea. Es notablemente más oscura que el área circundante y carece del pigmento que si encontramos a su alrededor, como consecuencia de la falta de las capas internas de la retina. Un espacio que abarca un diámetro de 1,5mm, y que sostiene un espesor aun menor que la mácula, de tan solo unos 0,25 mm. La falta de la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares, así como la capa plexiforme interna, es una más que probable causa de mejora en el rendimiento de esta zona ya que fomentaría la sensibilidad visual, dado que al reducir el grosor, se reduce el número de superficies que debe traspasar la luz (Gerster, 1991; Nusinowitz et al., 2018).

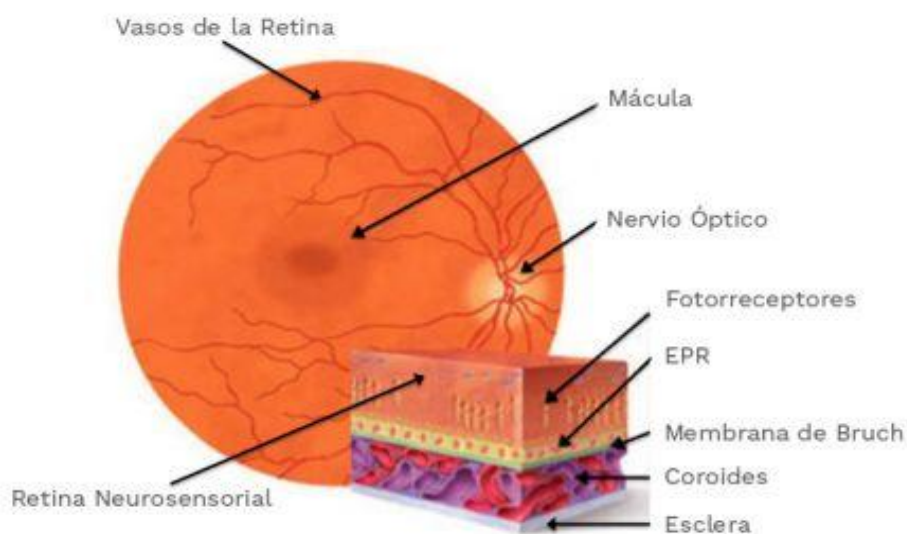
Focalizando aun más sobre esta zona, se puede delimitar un espacio central denominado foveola o fovea clínica, con un diámetro de 0,35mm y un grosor aun más reducido, de solo 0,13 mm, consecuencia directa de su condición mayoritariamente avascular. Al estar la capa fotorreceptora compuesta casi exclusivamente por conos, es en este espacio donde se encuentran la mayor concentración de este tipo de células receptoras de luz, por lo que también es conocido como punto de máxima discriminación visual. Dichos conos se encuentran en una disposición paralela, tanto entre ellos como respecto a la luz incidente. Esta anatomía, junto a la ausencia de vascularización, son las claves de la óptima dispersión lumínica de este espacio (Hildebrand, Fielder, 2011; Nusinowitz et al., 2018).

Con esta información es fácil deducir la trascendencia de esta estructura en el correcto funcionamiento de nuestro sistema visual, así como de vital importancia es su salud.

La mácula lútea es un tejido y como tal se degrada en mayor o menor medida según el individuo, habitualmente con el paso de los años. En referencia a este hecho encontramos

las diferentes afecciones de este tejido, entre las que destacar las más frecuentes como son la membrana epirretiniana (MER), el agujero macular, el edema macular y la degeneración macular asociada a la edad DMAE.

Es esta última afección en torno a la cuál va a girar el proyecto, con la intención de analizar los procesos fisiológicos que desencadenan este deterioro del tejido macular, las formas en las que se manifiesta y las posibilidades ,tanto actuales como de un futuro cercano, de las que se disponen para su tratamiento.



**Figura 1** Estructura retiniana (Ruiz, 2020)

## Marco teórico

### Concepto

En primer lugar, es importante contextualizar en qué medida esta enfermedad, asociada habitualmente al paso del tiempo, afecta a la población. Destacar que es la primera causa de pérdida visual irreversible en el mundo occidental en personas mayores de 50 años. Representa una tercera parte de las cegueras en mayores de la población mundial (Wong et al., 2014). Según el estudio Global Burden of Disease Study (un análisis de estudios de las principales enfermedades de importancia global publicados entre 1990 y 2010) el número de personas ciegas como consecuencia de la DMAE era de 2,1 millones, mientras que 6,0 millones de personas tenían discapacidad visual en 2010 a causa de la misma enfermedad. Este estudio

no tenía en cuenta a aquellos individuos con maculopatía diabética, evidenciando también un aumento de la prevalencia de 1990 a 2010, siendo mayor este incremento en las regiones más desarrolladas y entre los grupos de mayor edad. Si utilizamos datos de la población española, el porcentaje de personas que sufren esta enfermedad en mayores de 65 años se encuentra en torno al 13% mientras que entre los mayores de 75 años, la cifra oscila cerca del 30 %. Además es previsible que estas cifras aumenten en los próximos 50 -100 años, ya que los avances de la ciencia aumentan la esperanza de vida, y con esta la probabilidad de que distintos progresos degenerativos aparezcan. Según algunos expertos, las proyecciones prevén que el total de personas afectadas por esta enfermedad en 2040 se encuentre en torno a los 288 millones de personas a nivel mundial, con una prevalencia combinada de AMD temprana, tardía y cualquier AMD de 8.01% (IC del 95%: 3.98–15.49), 0.37% (0.18–0.77) y 8.69% (4.26–17.40), respectivamente (Wong et al., 2014). En lo referente a cómo afecta a los individuos que la padecen y como su propio nombre indica, se trata de una enfermedad degenerativa de la porción central de la retina, afectando en mayor o menor medida a la visión central, de vital importancia en el normal desarrollo de nuestra actividad cotidiana, como puede ser en la conducción o la lectura. Los primeros estadios de la enfermedad no representan una gran traba en estas actividades, pero conforme la patología avanza y la sintomatología cobra importancia, las capacidades del sujeto se ven severamente mermadas, pudiendo desembocar en una ceguera total o casi total.

### **Etiología/Etiopatogenia**

A la hora de explicar los procesos que desencadenan la aparición de esta patología, resulta obvio afirmar que una gran parte de ellos son consecuencia directa del deterioro progresivo de las estructuras que componen el sistema visual del ser humano. Pero solo representan una parte, aunque consistente, del total de distintos factores influyentes en la aparición de esta patología. Factores hereditarios y por tanto genéticos, el consumo de alcohol, tabaco, la exposición a luz solar o las cirugías oculares, son algunos de los elementos que pueden favorecer la génesis de este deterioro macular, y que tendrán un apartado específico más adelante (Chakravarthy et al., 2010)

Comenzando por la estructura que alberga la zona afectada, es de vital importancia tener en cuenta que la retina es la estructura del cuerpo humano que más oxígeno consume por mm, concretamente el epitelio pigmentario retiniano (EPR). Consecuencia de esto es su alta sensibilidad y facilidad de verse alterado su equilibrio fisiológico. Esta gran cantidad de

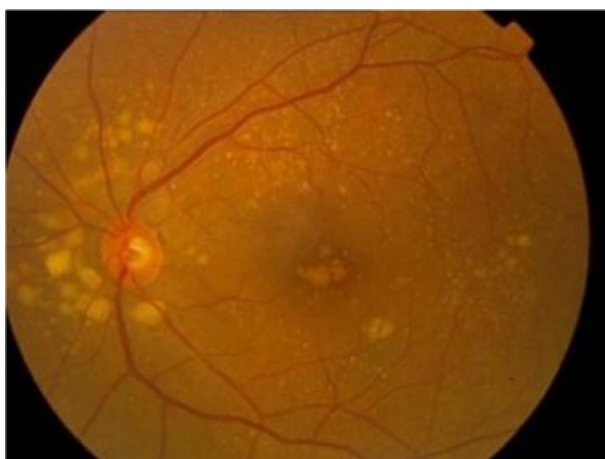


energía consumida se justifica para la realización de funciones tan importantes como el mantenimiento de la barrera hematorretinal, el transporte de metabolitos, la correcta función celular desde la coroides a la retina o la formación de rodopsina (proteína que forma parte de la estructura básica de los bastones, encargados de la visión en condiciones de baja luminosidad). El EPR se ve afectado conforme avanza la edad de los individuos y dificulta sus funciones principales, provocando cambios celulares en la mácula. Los fotorreceptores son fagocitados por el EPR y posteriormente desechados mediante la membrana de Bruch (tejido situado en la capa más interna de la coroides, permitiendo el intercambio de materia de desecho desde el EPR hacia la coroides), aunque una pequeña porción de estos no se degrada adecuadamente y se deposita en el interior de las células del tejido, como consecuencia de una desorganización del pigmento, en forma de lipofuscina. Si la membrana de Bruch no se encuentra en condiciones óptimas este proceso se acelera y la cantidad de depósitos no deseados es mayor. La membrana de Bruch a su vez sufre un proceso de deterioro progresivo debido a la acumulación de minerales, detritos celulares, colágeno y lípidos, desde el final de la adolescencia, pero se acelera pasados los 60 años. El conjunto de acciones anteriores confluye en un peor transporte de agua y metabolitos por parte de esta capa, alterando la actividad celular de la mácula y favoreciendo a su desintegración. Los depósitos acumulados entre el EPR y la membrana de Bruch reciben el nombre de drusas, cuya presencia representa el principal síntoma diagnóstico para la detección de las afecciones maculares (Nusinowitz et al., 2018; Nowak, 2006; Abad, 2007).

Las drusas no son más que acumulaciones de sustancias tóxicas y de desecho, que adquieren formas amorfas, filamentosas y con estructura vesicular. Su composición es principalmente lipídica, más concretamente el colesterol esterificado, el colesterol no esterificado y la fosfatidilcolina (se cree que deriva de una gran lipoproteína de origen intraocular) son los componentes más abundantes. Diversos análisis de estas sustancias, han revelado la presencia de componentes constitutivos de las proteínas que incluyen elementos inmuno asociados tales como células dendríticas, inmunoglobulinas, antígenos tipo II y componentes del sistema del complemento. Es posible que la inflamación local y la activación de dicho sistema contribuyan a la formación de drusas, así como al deterioro del EPR y la membrana de Bruch. En lo referente a su apreciación y diferenciación tanto de los distintos tipos, como de otros componentes que pueden llegar a confundirse con drusas, podemos encontrar abundante información y debate. Esto se debe a la falta de los medios óptimos para observar al detalle las capas más internas del globo ocular, que hoy en día, y gracias a las

tomografías de coherencia óptica (OCT), podemos utilizar para un mejor análisis (Spaide, Curcio, 2010; Abad, 2007).

En sus primeras etapas las drusas pueden ser observadas gracias al uso de un oftalmoscopio, apreciándose como punteados semi transparentes. A medida que el EPR adelgaza, las drusas se diferencian mejor como depósitos entre blanquecinos y amarillentos. Si bien a partir de aquí surgen diferentes criterios en cuanto a la valoración e identificación de los tipos de drusas se refiere, hay algo en lo que la mayoría, por no decir el total, de los investigadores sí coinciden y es en la diferenciación de los tipos principales de drusas: drusas duras y drusas blandas. Las drusas duras suelen presentarse como elevaciones puntiagudas de un color entre amarillo y blanco, de pequeño tamaño (en torno a 63 micrómetros de diámetro), con márgenes delimitados y una composición hialina. Por otro lado, las drusas blandas tienden a adquirir un mayor tamaño, no tienen sus márgenes tan claramente delimitados y tienden a confluir más a menudo en el espacio, siendo estas grandes estructuras placoides o en forma de cúpula. A partir de aquí los criterios de clasificación se amplían. Algunos autores tienen en cuenta no sólo sus manifestaciones clínicas, si no su evolución con el tiempo o su histopatología. Otros hacen aún más hincapié entre sus características físicas teniendo en cuenta de este modo drusas mixtas (combinan blandas y duras), calcificadas (a menudo y con el paso del tiempo, las drusas pueden calcificarse y formarse drusas cristalizadas) o laminares basales (de forma estrellada y presentes en pacientes jóvenes como consecuencia de un espesamiento hialino de la membrana basal del EPR). En cualquier caso, la mera presencia de pequeñas cantidades de drusas menores, no son suficientes como para diagnosticar una DMAE, ya que hasta en un 95% de la población mayor, se encuentran estas drusas. La existencia de un elevado número de drusas, especialmente si se trata de drusas blandas, en el tejido macular es un factor de riesgo notable en el desarrollo de formas avanzadas de DMAE (Ambati et al., 2003; Spaide, Curcio, 2010; Nowak, 2006).



**Figura 2.** Numerosas drusas en estado avanzado. (Al-Zamil, Yassin, 2017).

## **Factores de riesgo**

No existe un consenso acerca de cuáles son los factores que favorecen la aparición de esta patología. Si bien la edad es reconocida como una causante directa de esta, en lo que concierne al resto de elementos que podrían jugar algún papel existen ciertas discrepancias.

### **Sexo**

Al comparar las cifras de hombres y mujeres que padecen esta enfermedad, la balanza se decanta en una mayor incidencia en el sexo femenino, sobretodo una vez superados los 75 años. Sin embargo, es más que probable que esta estadística no tenga una relación directa con una diferencia de predisposición genética mayor en las mujeres, ya que se encuentran evidencias que lo avalen, sino con una mayor esperanza de vida de estas, lo que acentúa las probabilidades de desarrollar esta enfermedad.

### **Etnia**

En cuanto a raza o etnia se refiere, las discrepancias entre autores son notables. Así, algunos de ellos afirman una mayor prevalencia en individuos blancos y asiáticos (Friedman et al, 1999) sobretodo en las etapas más avanzadas de la enfermedad, otros aseguran no obtener datos concluyentes a la hora de analizar distintas razas ya sean raza negra, hispana, blanca o asiática (Chakravarthy et al., 2010).

### **Componente genético**

La extraña naturaleza de esta enfermedad ha dificultado enormemente el estudio de la causalidad asociada a un factor genético. Los diferentes tipos de DMAE, que tendrían diferentes genes afectados, minimizan el muestreo posible y dificultan interrelacionar elementos comunes entre individuos (Haddad et al., 2006). Sin embargo, numerosos estudios científicos en las últimas 2 décadas avalan la existencia de variables genéticas en la aparición de las DMAE. El riesgo atribuible a la población relacionado con los factores genéticos es del 23% (Klaver et al., 1998). La variación genética más comúnmente relacionada con las DMAE son los polimorfismos de nucleótido sencillo o SNPs, por sus siglas en inglés (García-Layana et

al., 2011). Estos polimorfismos consistirían en el cambio de una única base en una posición concreta del ADN., que dan lugar a nuevos aminoácidos, y por tanto a genotipos concretos, que luego son relacionados con los fenotipos de la DMAE para encontrar posibles coincidencias.

### **Antecedentes familiares**

El hecho de que la población mayoritariamente afectada por esta enfermedad sea de edad avanzada ha supuesto un reto a la hora de realizar estudios que relacionen a familiares con esta patología. Los progenitores de los afectados suelen haber fallecido, mientras que los descendientes aún son demasiado jóvenes para presentar esta enfermedad. Pese a esto, la gran cantidad de estudios realizados han aportados pruebas suficientes que muestran la existencia de un factor hereditario en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, al observar estudios en gemelos se obtienen valores que representan la herencia en DMAE en un 45% (Hammond et al., 2002).

### **Color del iris**

Aunque existen indicios que apuntan a una menor prevalencia en aquellos individuos con iris de color más oscuro, posiblemente relacionado con la menor cantidad de pigmento que haría de barrera protectora frente a las dañinas radiaciones solares, no existen evidencias estadísticas que realmente permitan aseverar esta afirmación (Chakravarthy et al., 2010).

### **Tabaco**

Este es uno de los factores que más se ha estudiado a lo largo de los años y sin duda se puede establecer una relación entre el consumo de esta sustancia y una mayor probabilidad de desarrollar una DMAE frente a individuos que no la habrían consumido nunca (Chakravarthy et al., 2010). De hecho este es la variable modificable que mayor importancia tendría en la prevención de esta patología, sobre todo en la DMAE húmeda (Guymer et al., 2006).

## **Dieta**

Una dieta baja en grasas y rica en verduras que contengan antioxidantes, favorece la salud ocular y disminuye el riesgo de afecciones maculares. Mantener un índice de masa corporal apropiado, unos niveles de colesterol bajos y evitar la hipertensión también serían elementos positivos a la hora de evitar posibles factores que favorezcan a la aparición de esta enfermedad (Guymer et al., 2006).

Si bien todos estos procesos corresponden con la realidad y se dan en los humanos a lo largo de su desarrollo, no todos van a desencadenar una afectación notable a la mácula. La mácula se puede ver afectada de forma comedida, siendo denominada esta afección maculopatía asociada a la edad (MAE), y en los casos en los que esta serie de perjudiciales consecuencias se prolongan en el tiempo, se van a dar dos posibles vías de afección macular severa: DMAE seca y DMAE húmeda. A continuación se describen las distintas formas y etapas en las que estos procesos se manifiestan.

## **Clasificación**

Hay que tener en cuenta que existen distintos criterios para clasificar los procesos de deterioro de la mácula. El que hace referencia a la manifestación clínica así como el que recoge los distintos grados de severidad, son los más frecuentemente utilizados y permiten hacerse una idea general de las distintas facetas de esta patología. Sin embargo, existen otros análisis también interesantes y que permiten la agrupación según otras características, como el del International ARM Epidemiological Study Group (Bird, 1995; Van Leeuwen, 2003) o el sistema de gradación de Wisconsin (Klein, 1991), basados en la observación de imágenes de fondo de ojo por parte de especialistas, a ser posible en condiciones de dilatación midriática.

Siguiendo el criterio clínico, aparecen 2 tipos de DMAE, una seca (o atrófica) y otra húmeda (o exudativa). La DMAE seca es la que mayoritariamente se diagnostica en la población, representando un 85% del total de los casos. Se caracteriza por favorecer en la aparición de las ya mencionadas drusas, que provocan un deterioro gradual del EPR, un engrosamiento de la membrana de Bruch, cambios degenerativos en los fotorreceptores y coriocapilaris. La aparición de estas estructuras puede desembocar en la atrofia de zonas circulares en los tejidos ya citados, impidiendo el desarrollo normal de la función macular y

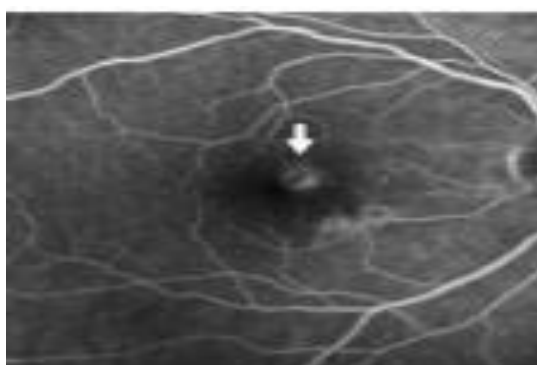
provocando pérdidas en la visión. Es un proceso lento y progresivo, y la pérdida de visión no es notable en los primeros estadios. Este factor palia en cierta medida el hecho de que a día de hoy no exista un tratamiento útil para tratarla.

Por otro lado encontramos la DMA húmeda, una forma más agresiva y dañina a corto plazo de degeneración macular. Los procesos previos a la aparición de esta coinciden con los que se dan previa a la DMAE seca, sin embargo en este caso las manifestaciones no tienen como consecuencia la atrofia progresiva del tejido macular, sino la aparición de neovasos muy frágiles estructuralmente y que tienden a sufrir pérdidas debido a su permeabilidad anómala. Como ya se ha explicado con anterioridad, las drusas acumuladas alteran la función de la membrana de Bruch, alterando el equilibrio que ejerce esta como consecuencia de un aumento de la situación de hipoxia (Nowak, 2006). Como consecuencia de esta situación, se desencadenan una serie de actividades que provocan la neovascularización en el tejido: se detiene la producción de factores que inhiben el crecimiento vascular como el TGF- $\beta$  y se liberan factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) (Kanski, 2009). Esta proteína señalizadora participa en la vasculogénesis y la angiogénesis, además de promover el crecimiento vascular en zonas de la lámina coroido-capilar hacia la retina externa (Ferrara et al., 2003). Estos nuevos vasos son altamente agresivos y sostienen forma de abanico, formando finas redes capilares, invadiendo la mácula bajo el EPR (Abad, 2007). La inestable estructura de estos vasos hace que se rompan habitualmente drenando plasma y saturando la retina. Las hemorragias y los edemas en el área macular son los desenlaces habituales de estos procesos. Esto desencadena el desprendimiento del EPR, la membrana de Bruch y el tejido macular vecino, que da cabida a la aparición de una membrana neovascular tras un intento de nutrir la zona afectada. El acúmulo de líquido genera daños que de no sanarse, conducirán a la muerte celular. La cicatrización de la zona afectada provoca una lesión disciforme, provocando una pérdida permanente de visión (Kanski, 2009; Abad, 2007) De aquí se deduce la agresividad de esta manifestación clínica de la DMAE, que de no ser tratada debidamente y en un tiempo adecuado, provoca pérdidas de visión irreversibles de manera drástica.

Como ya ha sido mencionado con anterioridad, el daño macular se da en diferentes medidas, por lo que es necesario tener en cuenta el grado de afección de la mácula para entender en qué situación se encuentra un paciente. Sin embargo, no existe un criterio estandarizado y ampliamente extendido que delimite los factores a tener en cuenta para situar en una u otra etapa de la enfermedad a los pacientes. Aun así, es posible realizar una división entre etapas prematuras y más avanzadas gracias a la gran cantidad de artículos escritos al

respecto. La primera etapa se caracterizaría por la falta de alteraciones pigmentarias en el tejido, así como de drusas, a excepción de alguna localizada y de tamaño muy menor (<63  $\mu\text{m}$ ). En la segunda fase se podrían encontrar un mayor número de estas drusas de tamaño reducido, incluso acompañadas de una muy menor cantidad de drusas de un tamaño algo mayor (entre 63 y 125  $\mu\text{m}$ ). Estos elementos son normales en personas de edad avanzada, por lo que aún no sería considerada la enfermedad como tal. En la tercera etapa ya aparecerían signos reconocibles como un número considerable de drusas blandas y/o duras de tamaño medio, así como las primeras anomalías pigmentarias, propias de las manifestaciones tempranas de la enfermedad. En la cuarta etapa el tamaño de las drusas supera los 125  $\mu\text{m}$  y las alteraciones pigmentarias son notables, que corresponde a una afección macular reseñable. La última etapa corresponde a las manifestaciones clínicas propiamente dichas, ya sea en forma de atrofia geográfica del tejido retiniano, o en forma de neovascularización y desprendimiento del EPR (Ferris et al, 2013). **Tabla 1.**

Tabla 1. Clasificación de las DMAE según su evolución	
Etapa 1	No se aprecian elementos propios de afecciones maculares
Etapa 2	Aparición de signos propios del avance de la edad
Etapa 3	Primeros cambios a tener en cuenta en el tejido macular
Etapa 4	Afección notoria de la zona, con elementos nocivos
Etapa 5	Atrofia geográfica o neovascularización



**Figura 3.** Angiografía en retina con neovascularización presente y lesiones en forma de elevación (Yonekawa et al., 2015)

## Diagnóstico

La forma en la que la DMAE afecta a la visión de un paciente, así como la sintomatología que este puede presentar, varían según la manifestación clínica en la que aparezca la patología. Cuando un sujeto padece DMAE, las dificultades visuales más notorias son representadas por un deterioro de la visión central o de detalle, aumentando la borrosidad en esta zona. La ondulación de líneas rectas, la presencia de una mancha negra fija en el campo visual, una peor calidad visual en situaciones de bajo contraste, como puede ser la conducción nocturna, así como una alteración en la percepción del tamaño y profundidad de los objetos, son algunas de las manifestaciones más comunes en pacientes con degeneraciones maculares. La diferencia entre DMAE secas y húmedas es notable en la velocidad en la que estas manifestaciones se agravan, ya que en las formas no exudativas la enfermedad se acentúa de forma lenta y progresiva, mientras que en las formas exudativas la pérdida visual puede darse en cuestión de unos días. Por tanto, si un paciente presenta estos signos, es más que posible que exista una degeneración macular en al menos un ojo.

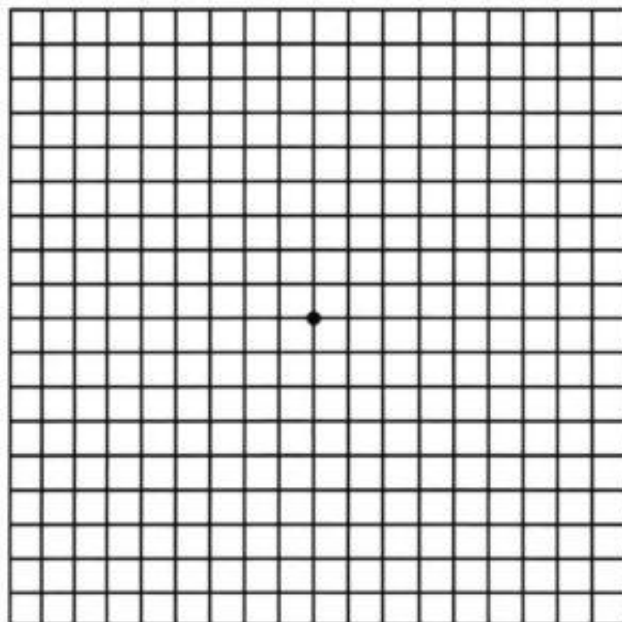
Sin embargo, no todos los afectados por esta patología van a ser conscientes de estos signos, o tal vez sí lo son pero no consideran que sean fruto de una enfermedad que está perjudicando gravemente su sistema visual. Para poder diagnosticarla, es necesario seguir un procedimiento riguroso que permita recabar la mayor cantidad de información útil posible y descubrir elementos propios de afectaciones en la mácula. Esta metodología puede separarse en dos campos.

En el primero de estos dos bloques, se encuentra la anamnesis del paciente, que si se hace de forma exhaustiva y concienzuda, puede resultar de una gran utilidad, ya que permitiría al profesional detectar síntomas de los que el sujeto si quiera es consciente, así como posibles factores de riesgo que aumenten en la sospecha de presencia afirmativa. Es necesario someter al paciente a un cuestionario amplio, que abarque la mayor variedad de temáticas posibles como antecedentes familiares, hábitos de vida (tabaquismo) o signos propios de la enfermedad (Cook et al., 2008).

El segundo de los bloques comprende la exploración del paciente apoyada en las diferentes pruebas a realizar y los distintos métodos de examen a los que el paciente será sometido. En primer lugar, la rejilla de Amsler puede ser de gran utilidad, sobretodo en pacientes que no son conscientes de algunos de los síntomas que padecen. Se trata de una tarjeta cuadrículada con un punto en el centro sobre el cuál el paciente debe fijar su mirada. Al someterse a esta prueba, posibles metamorfopsias o alteraciones saldrán a la luz, mostrándose como síntomas



propios de una patología. Es una prueba tan sencilla como útil en la detección de enfermedades maculares, aunque no es una prueba confirmatoria en la existencia de DMAE. Esta prueba puede ir acompañada de la observación del fondo de ojo con un oftalmoscopio y dilatación pupilar, o bien realizar previamente a la rejilla de Amsler una biomicroscopía con lámpara de hendidura.



**Figura 4.** Rejilla de Amsler (Clínicas Oftalmológicas Centrofama, 2020)

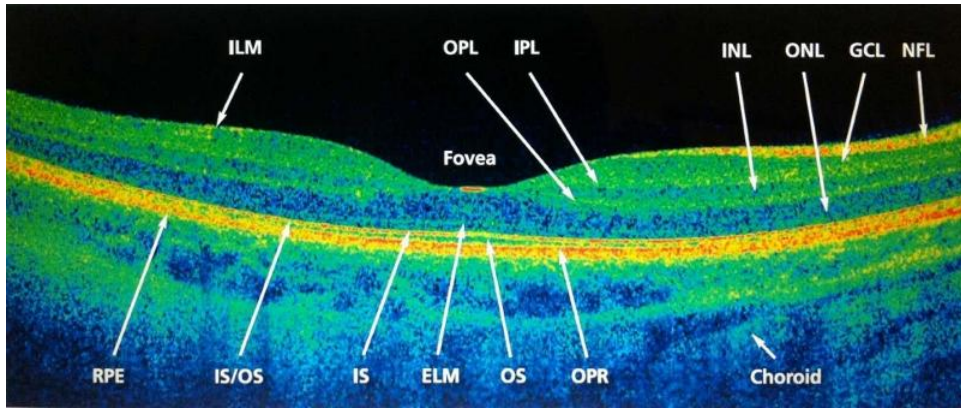
A partir de este punto los exámenes realizados requieren de aparatos tecnológicos altamente específicos: la retinografía y la OCT.

El uso de cámaras de fondo de ojo supuso un avance enorme en lo referente a la detección precoz de degeneraciones maculares. Mediante la observación de las imágenes obtenidas con esta tecnología, es posible detectar los elementos propios de una DMAE como son las drusas o las alteraciones pigmentarias. Las degeneraciones maculares atróficas pueden apreciarse en estas imágenes como zonas de hipopigmentación con bordes definidos, mientras que las DMAE húmedas están representadas por hemorragias circulares, zonas de pigmentación entre gris y amarillo con localización subretiniana, desprendimientos de neuroepitelio o exudados profundos (Arroyo, 2018).

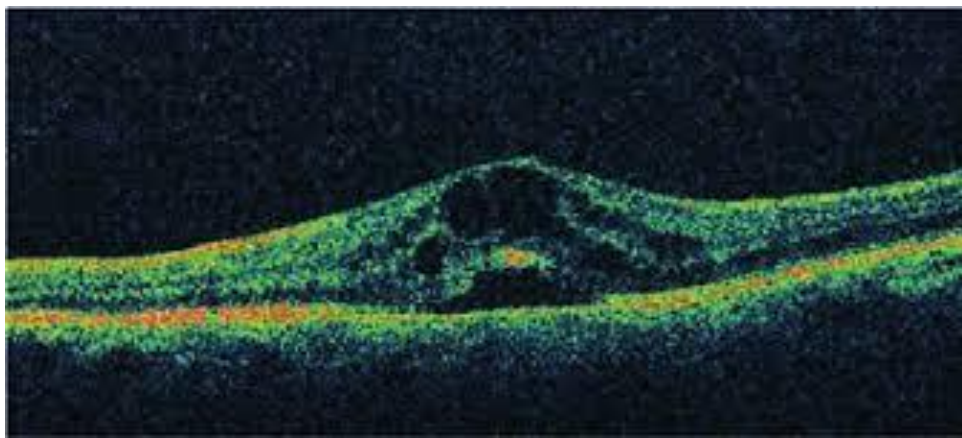
Además, el uso de estas cámaras puede ser combinado con la administración intravenosa de colorantes biológicos como la fluoresceína o el verde de indocianina y el uso de filtros especiales. De este modo, las angiografías con fluoresceína permiten obtener fotografías en las

que se puede apreciar la presencia o no de neovasos en la retina o en la coroides, y por tanto diagnosticar DMAE disciforme, gracias a filtros específicos. Los parámetros que se tienen en cuenta para valorar la presencia de neovascularización son localización anatómica respecto de la fovea y su forma de llenado. El análisis de estos parámetros permite también identificar el tipo exacto de DMAE húmeda que se observa, permitiendo así decidir cuál es el tratamiento a seguir más recomendable. (Cook et al., 2008; AAO 2020). A su vez, las angiografías con verde de indocianina mediante el uso de filtros próximos al infrarrojo, son útiles en casos de membranas ocultas con hemorragias extensas y en ciertos tipos especiales de DMAE. (Arroyo, 2018).

Por último, el que representa el mayor avance tecnológico en el campo de las degeneraciones maculares, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés). Esta técnica de imágenes de alta resolución fue introducida al ámbito clínico a principios de siglo, y ha traído consigo numerosas ventajas en la detección de distintas enfermedades oculares, aunque ninguna como las que corresponden a la DMAE. La OCT se vale de una luz muy similar a la infrarroja para obtener una imagen de cortes transversales de la retina, empleando un mecanismo transpupilar sin contacto que le permite obtener una tomografía de la retina. Basa su funcionamiento en la baja coherencia de esta luz y es capaz de obtener una imagen de alta resolución de la retina en unos 2,5 segundos, desplegada posteriormente en un monitor de ordenador para su análisis. El mecanismo utilizado es similar al de las imágenes obtenidas mediante ultrasonidos, pero al utilizar este sistema basado en la luz, obtiene una mayor resolución. Esta innovadora técnica aporta información detallada y fácilmente interpretable acerca de las capas de la retina, siendo utilizada muy a menudo en la medición del espesor de la retina. Esto es posible debido a la existencia de límites bien definidos en la reflectividad óptica en los bordes internos y externos de la retina neurosensorial. Las imágenes obtenidas son de una resolución tal que facilitan la detección de pequeños cambios anómalos, propios del desarrollo de DMAE húmedas, además de ayudar a delimitar la atrofia geográfica y las zonas de EPR anómalas o desprendidas, propias de DMAE secas (Abad, 2007; Tălu, Tălu, 2012).



**Figura 5.** Imagen de una OCT tomada en una retina sana (QVision, 2020)



**Figura 6.** Imagen de una OCT en una retina con una infiltración de líquido subretiniano. (CNOO, 2020)

## Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es la realización de una exhaustiva búsqueda de información que nos permita presentar un análisis actualizado de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), las diferentes manifestaciones que existen de la misma, los factores de riesgo asociados, diagnóstico, prevención y como afectan a los individuos, así como los tratamientos farmacológicos tanto estandarizados a día de hoy como nuevas líneas de investigación y desarrollo en este campo.

## **Metodología**

Para llevar a cabo este proyecto se realizó una búsqueda, análisis exhaustivo y de numerosos artículos científicos. La búsqueda fue realizada casi en su totalidad a través de internet, mediante bases de datos científicas como PubMed, Scielo o National Institutes of Health (NIH), organizaciones especializadas en materia oftalmológica como la American Academy of Ophthalmology, y otros medios como Vademecum o la Guía Fisterra. Para poder hacer una criba en cuanto a la selección de contenido, se utilizaron las siguientes palabras clave: Mácula, AMD (age-related macular degeneration), Dry AMD, Wet AMD, VEGF. Una vez realizada la búsqueda, los artículos fueron traducidos a español, analizados y posteriormente sintetizados, recogiendo aquellas ideas que más se adecuaban al propósito de este proyecto.

## **Resultados y discusión**

Una vez expuestos los elementos cruciales para comprender esta enfermedad, así como el impacto que esta tiene sobre los individuos que la padecen, es necesario arrojar luz sobre las claves a la hora de afrontar esta problemática. Para ello se deben someter a análisis los distintos tratamientos estandarizados y aquellas líneas de investigación que siguen abiertas a día de hoy, que podrían representar una mejora sustancial en el éxito a la hora de combatir esta patología. Se hace imposible obviar el hecho de que, así como la DMAE húmeda es tratada en la actualidad con un cierto éxito clínico, la forma atrófica no tiene un tratamiento estandarizado que sea capaz de curar, ni siquiera detener de forma exitosa el avance de la enfermedad. En los últimos años se han estado dedicando recursos a tratar de avanzar en este campo, por lo que actualmente existen diversas líneas de investigación. Teniendo en cuenta las enormes diferencias entre los 2 tipos principales de DMAE, es vital analizar las vías de tratamiento de forma separada.

## **DMAE EXUDATIVA**

En el caso de la forma exudativa, el tratamiento está en cierta medida estandarizado, con una variedad de alternativas suficientes que permiten a los profesionales elegir entre una u otra vía, según las características de las lesiones provocadas. Los tratamientos principales incluyen la inyección intravítrea de un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la terapia fotodinámica y la fotocoagulación láser, además del uso de suplementos de vitaminas antioxidantes y zinc, incluso en casos muy específicos la aplicación de cirugía.

El primer tratamiento efectivo descubierto es la fotocoagulación con láser de argón. Su eficacia fue demostrada en una serie de estudios iniciados durante los años 70 (Macular Photocoagulation Studies, MPS) y supuso un gran avance en el tratamiento de lesiones extrafoveales. Con la aplicación de esta terapia se pretende ocluir los neovasos propios de DMAE húmedas. Pese a presentar buenos resultados en zonas alejadas de la fóvea, el uso de esta terapia en zonas contiguas a la fóvea así como en la misma está absolutamente desaconsejado. Las lesiones subfoveales deben ser tratadas con otros métodos, ya que la aplicación de este puede tener consecuencias severamente perjudiciales para la salud visual, alcanzando valores en torno al 20% de posibilidades de sufrir un empeoramiento de la visión en pacientes con lesiones en esta zona. Este tratamiento es agresivo y puede generar la aparición de escotomas, de ahí que se evite aplicar en áreas maculares. Por tanto se usa en casos donde las lesiones aparezcan bien delimitadas y alejadas del centro de la retina (Guía Fisterra, 2020; Cook et al., 2008; Yonekawa et al., 2015).

La terapia fotodinámica (TFD) fue el primer tratamiento aceptado clínicamente para tratar lesiones subfoveales producidas por neovasos. El funcionamiento de esta terapia basa su funcionamiento en la combinación de un fármaco fotoactivo y un agente externo que activa dicha sustancia, luz láser de longitud de onda roja. El medicamento utilizado es la verteporfina, un derivado de segunda generación de la porfirina, en una disolución y aplicado por vía intravenosa. La fórmula de la verteporfina, basada en una preparación lipídica que aumenta su solubilidad al contacto con la sangre, le permite unirse a las lipoproteínas de baja densidad, las cuales se acumulan en gran medida en las células endoteliales de los neovasos, dotando de un carácter selectivo a este medicamento. Tiene una vida media de unas 5 o 6 horas, siendo desechada unas 24 horas post-inyección. El tratamiento consiste en una dosis de 6 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal de verteporfina, con un flujo de infusión de 3 ml/min, durante 10 minutos y un tiempo de espera de unos 15 minutos, tiempo suficiente para que esta se

acumule en los neovasos. Pasado este periodo se aplica un láser de diodo de 689 nm durante 83 segundos, que genera el cambio de la verteporfina de un estado único a uno triple excitado, desencadenando reacciones químicas a través de radicales libres reactivos al oxígeno. Debido a la aparición de trombos y la acumulación de plaquetas y fibrina, lo que daña el epitelio de estas estructuras, se cierra la membrana neovascular y se reducen los efectos exudativos de esta lesión. El tratamiento se divide en intervalos de 3 meses y la media de tratamientos por pacientes es de 5 a lo largo de 2 años. Esta terapia sigue teniendo su espacio en el tratamiento de afecciones subfoveales, sobretodo en casos en los que no es posible el uso de angiogénicos, considerándose a este como el segundo tratamiento preferente (Cook et al, 2008; Abad, 2007; Reeves et al, 2012).

Existen distintos estudios que validan su eficacia. Por tomar un ejemplo, en el tercer trimestre del año 1999, se realiza un estudio anónimo que plasma unos resultados positivos tras 12 meses de uso de verteporfina y estimulación luminosa, frente al mismo periodo administrando placebo. Los datos revelan que en torno al 60% de los pacientes tratados con esta sustancia no sufrieron pérdidas moderadas en su agudeza visual (pérdidas inferiores a 15 letras en el test), frente al 46% de los tratados con placebo. El análisis de subgrupos nos presenta datos aún más reveladores, con unas pérdidas de menos de 15 letras en el 67% de los tratados con verteporfina, en especial en aquellos casos en los que el área de neovascularización clásica era igual o superior al 50%, frente a los valores obtenidos con el placebo, en torno al 39%. (anónimo, 1999). En los años 2001 y 2002 se volvieron a presentar los resultados de estudios continuistas en este campo, corroborando los datos del primer estudio con valores similares, además de demostrar que los resultados se mantienen en el tiempo hasta 3 años, con pérdidas inferiores a 15 letras (Bressler, 2001; Blumenkranz et al., 2002).

Pero el que a día de hoy se erige como tratamiento mayoritario en el tratamiento de DMAE exudativas, no sólo por su éxito a la hora de paliar lesiones provocadas por la neovascularización, sino en la prevención de lesiones futuras, es el uso intravítreo de medicamentos anti-VEGF o angiogénicos. Antes de entrar en profundidad en la variedad de medicamentos que existen en esta terapia, es necesario aclarar algunos conceptos.

El VEGF es una proteína señalizadora involucrada en la neovascularización. Este factor de crecimiento endotelial tiene 3 métodos de actuación: iniciar la angiogénesis promoviendo la proliferación y quimioatracción de las células endoteliales; mantener la viabilidad de vasos sanguíneos inmaduros; y facilitar el recubrimiento del vaso con pericitos (Rosales, Guzman,

2012). La importancia central de este elemento en la angiogénesis ha sido demostrada en estudios realizados sobre ratones, demostrando que aquellos animales que les faltaba uno de los 2 alelos de VEGF nacían sin vida, consecuencia directa de las malformaciones y defectos de sus sistemas cardiovasculares (Neufeld et al, 1999).

Teniendo esto en cuenta, podemos saber que la función de los medicamentos que se utilizan en estos casos no es otra que bloquear el desarrollo de estos factores, y por consecuencia el crecimiento de nuevos vasos, así como la atrofia de los neovasos en desarrollo. Estas sustancias son administradas de forma intravítrea, ya que su eficacia y seguridad ha sido puesta de manifiesto (Chin-Yee et al., 2015), mientras que una administración sistémica podría conllevar serios efectos adversos, como el tromboembolismo o la hipertensión (Bakri et al., 2008). En cuanto a regímenes de dosificación se refiere, caben destacar 4 principalmente extendidos (Mantel, 2015):

- Un régimen fijo de inyecciones mensuales o bimensuales.
- Una estrategia pro re nata (PRN), basada en que el paciente acuda de forma habitual a revisiones y análisis periódicamente. En cada una de estas revisiones se valorará la situación del paciente y se dirigirá el tratamiento en la dirección que el profesional crea adecuada. Requiere de una alta carga de consultas que puede resultar excesiva tanto para el individuo como para el sistema sanitario.
- Un régimen de tratar y extender, cuya idea principal sería la de alargar progresiva y lo máximo posible el espacio entre dosis y visitas. Cada visita supone una dosis del tratamiento, y según los cambios observados desde la visita anterior, se programará la próxima visita y dosis que la acompaña.
- Una estrategia de observación y plan de régimen en la que, tras 3 dosis iniciales consecutivas, se planifica una posterior visita de revisión clínica. Cuando recurren los signos propios de la lesión, se reduce el intervalo entre cada visita en 2 semanas, y tras un nuevo trío de inyecciones consecutivas, se plantea la próxima revisión.

De forma habitual, el tratamiento se inicia con dosis mensuales, hasta alcanzar una situación de mejora y estabilización del paciente. Una vez llegados a este punto, la terapia tiende a individualizarse, con consultas médicas que permitan evaluar la situación del paciente y decidir

cómo ha de continuar el tratamiento. A la vez, las dosis tienden a reducirse debido a las altas cargas tanto económicas como logísticas que supondría mantener la dosis mensual (Mantel, 2015). Actualmente existen 3 agentes que son los más comúnmente utilizados, ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) y bevacizumab (Avastin®), aunque por su importancia como primer agente aprobado en el tratamiento de la DMAE húmeda, el primero en ser tratado es el pegaptanib.

## **PEGAPTANIB**

En el año 2004 la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el primer medicamento anti-VEGF específico para la degeneración macular asociada a la edad, el pegaptanib (Macugen®). Se trata de un oligonucleótido selectivo conjugado con un polietilenglicol, un aptámero de ácido ribonucleico de 28 bases unido covalentemente a dos restos ramificados de polietilenglicol, que se une a la principal forma de VEGF en la neovascularización ocular patológica ( $VEGF_{165}$ ), con una alta afinidad y especificidad (VADEMECUM, 2020). *“Para prolongar la actividad en el sitio de acción, se modificó el esqueleto de azúcar de pegaptanib, para evitar la degradación por endonucleasas y exonucleasas endógenas, y se añadieron los restos de polietilenglicol para aumentar la vida media del fármaco en el vítreo”* (Gragoudas et al., 2004). Los resultados obtenidos en un estudio de finales del año 2004, corroboraron la eficacia y seguridad, al menos a corto plazo, de este agente (Gragoudas et al., 2004). Este análisis combinado de 3 dosis distintas de pegaptanib (0,3 mg, 1,0 mg, 3,0 mg), puso de manifiesto la diferencia notable en cuanto a pérdidas de visión moderadas y severas se refiere, así como en términos de estabilización visual e incluso ganancia de agudeza, siempre en favor de los pacientes que recibieron el medicamento. Sin embargo, con el paso de los años han aparecido alternativas más eficaces que han desplazado al pegaptanib y provocando que hoy en día se encuentre en desuso.

## **RANIBIZUMAB**

Dos años después que pegaptanib, en 2006, es aprobado por la FDA el ranibizumab (Lucentis®). Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-VEGF recombinante, que liga a todas las isoformas de VEGF-A, impidiendo de esta forma que se una a sus receptores gracias a la alta afinidad de la unión (VADEMECUM, 2020). La eficiencia de este fármaco ha sido corroborada en tratamientos con una duración de 1 a 2 años, con dosis mensuales durante todo el periodo de tratamiento gracias a los datos obtenidos en los estudios MARINA (Rosenfeld et al., 2006; Chang et al., 2007, y ALCHOR (Brown et al., 2006). Esta serie de



estudios clínicos, plasman datos positivos en lo que a pérdidas de agudeza visual se refiere en aquellos pacientes tratados con ranibizumab frente a los pacientes tratados con TFD o placebos. A pesar de esto, existen evidencias clínicas que apuntan a una menor eficacia de esta sustancia que la que se observa en los estudios previos, que podría estar relacionada con una reducción en el número de inyecciones que se da en la práctica real o en la heterogeneidad de los pacientes tratados (Chong, 2015). A pesar de esto, la tendencia en la eficacia a largo plazo en este agente, es mayor que la que se obtiene en el análisis de otros anti-VEGF, ya que se aprecia una mejor agudeza visual y una mejora de los parámetros morfológicos (Rofagha , 2013).

### **AFLIBERCEPT**

Aflibercept (Eylea®) es el fármaco más recientemente aprobado por la FDA (2011) para el tratamiento específico de enfermedades de afección retiniana como la DMAE exudativa. Se trata de una proteína de fusión recombinante que actúa de señuelo para unirse a todas las isoformas tanto de VEGF-A, como de VEGF-B, como al factor de crecimiento placentario (PIGF). La mayor afinidad de unión a estos elementos con respecto a sus receptores naturales, le permite inhibir su fusión y activación habituales (VADEMECUM, 2020). Según un informe de revisión realizado por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en 2015, la eficacia y la seguridad de este agente comparadas con las que se observan en el ranibizumab, no presentan notables diferencias estadísticas. Estos datos fueron obtenidos de los estudios VIEW 1 y VIEW 2, estudios clínicos doble ciego, multinacionales y con control activo. En ellos se pretendía comparar los efectos positivos y negativos de un tratamiento mensual de ranibizumab con otro de aflibercept , que en lugar de ser mensual, consistiría en tres dosis mensuales consecutivas, para posteriormente espaciar el tratamiento hasta una dosis cada dos meses (Heier et al., 2012). Además, se estima que a largo plazo, y siempre dependiendo del número de dosis anuales realizadas, se podría observar un ahorro económico considerable en el tratamiento con aflibercept, gracias a un menor número tanto de dosis como de consultas para revisión (CADTH, 2015).

### **BEVAZICUMAB**

Bevacizumab (Avastin®) consiste en un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa, diseñado y posteriormente aprobado por la FDA para el tratamiento quimioterapéutico de ciertos tipos de cáncer, como pueden ser el de colon y de pulmón. Al igual que alguno de los anteriormente citados, este agente es capaz de unirse a todas las

isoformas de VEGF-A, aunque no es específico para tratamiento de neovasos patológicos en la retina. Por ello, y aunque no está específicamente aprobado como un tratamiento oficial, el bajo coste de este medicamento ha fomentado su uso por numerosos profesionales (Yonekawa et al., 2015). Estos, se apoyan en las evidencias científicas aportadas por ensayos como CATT (Comparision of AMD Treatments and Trials) (Martin et al., 2012) o IVAN (Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularization) (Chakravarthy et al., 2015), que sugerían una similar eficacia en el tratamiento de la neovascularización retiniana patológica independientemente de si el agente utilizado se trataba de ranibizumab o bevacizumab. Posteriormente se han seguido realizando ensayos que confirman estos datos, por lo que se consideran de una eficiencia equivalente a día de hoy (Berg et al., 2015). Sin embargo, en el apartado de la seguridad, han ido surgiendo numerosas dudas, consecuencia de la necesidad por parte de las farmacéuticas de un reempaquetado de esta sustancia antes de ser administrada de forma intravítrea. Algunos análisis afirman que el manejo de bevacizumab podría reducir la concentración de la proteína y con esta su potencia y eficacia. (Yannuzzi et al., 2015). Por ello se establecieron unos estándares en el manejo, distribución y composición del medicamento para su uso intravítreo, que permitan asegurar que se trata de una sustancia segura y estable (AAO, 2020). Estos hechos fueron desencadenados, entre otros sucesos, por 2 análisis que ponían de manifiesto una notable incidencia de endoftalmitis en pacientes tratados con bevacizumab de una misma farmacéutica (Goldber et al., 2012; González et al., 2012).

## **BROLUCIZUMAB**

En la actualidad se están investigando nuevas opciones que puedan suplir o mejorar las opciones de tratamiento ya conocidas: terapias alternativas, combinación de dos terapias ya conocidas o simplemente nuevas opciones en la línea que actualmente se utiliza, como pueden ser nuevos agentes antio-VEGF. Respecto a esto último, es interesante prestar atención al brolucizumab. Se trata de un inhibidor de fragmentos de anticuerpos de cadena sencilla humanizado, que como sus homólogos, tiene afinidad con todas las isoformas del VEGF-A. Sin embargo, se diferencia del resto gracias a su bajo peso molecular (26kDa, frente a los 48, 115 y 149 kDa del ranibizumab, aflibercept y bevacizumab respectivamente), que le puede permitir ser un fármaco más duradero como consecuencia de una mayor dosis molar inyectable. Si se compara una dosis de 6mg de brolucizumab con el resto de alternativas, se observa que la dosis molar equivalente es aproximadamente 10 veces mayor que la del

aflibercept y aproximadamente 20 veces mayor que la del bevacizumab y del ranibizumab (Yannuzzi, 2019). Este fármaco fue aprobado por la FDA a finales del pasado año 2019, gracias a los resultados favorables en cuanto a eficacia, seguridad y espaciamiento del tratamiento sin afectar a la primera característica, en el primer año de tratamiento, que fueron obtenidos en los ensayos clínicos de fase 3 de HAWK y HARRIER (Dugel et al., 2020).

Entre las terapias alternativas existe una que realmente llama la atención y los primeros resultados obtenidos son esperanzadores. En concreto se trata del Port Delivery System (PDS) para ranibizumab. Surge ante la necesidad de mejorar los resultados obtenidos en la práctica clínica real, que a diferencia de los obtenidos en ensayos clínicos, no tienen tan alto grado de eficacia, sobre todo a medio largo plazo (los resultados empeoran a partir de los 3-8 años del tratamiento). Esta novedosa herramienta consiste en un implante recargable permanente que se inserta quirúrgicamente a través de una pequeña incisión en la esclerótica y la pars plana. Un tabique autosellante en el centro de la brida del implante permite el acceso al depósito del implante para reponer el medicamento sin la necesidad de retirar el implante del ojo. Según afirma un ensayo clínico en fase 2 aleatorizado (Campochiaro et al., 2019), el fármaco distribuido, ranibizumab, utiliza un mecanismo de difusión pasiva por un gradiente de concentración desde el depósito del implante. Para que esto sea posible se ha diseñado un elemento que controla su liberación de carácter metálico, poroso, específico para el agente en cuestión. El mecanismo utilizado para esto, permite la liberación continua controlada de ranibizumab a lo largo del tiempo. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el uso de este tratamiento puede tener una eficacia similar a las inyecciones mensuales de anti-VEGF, pero reduciendo notablemente el número de inyecciones necesarias, así como su coste a largo plazo. Pese a la necesidad de una cirugía para dar comienzo al tratamiento, las complicaciones oculares manifestadas no supusieron en ningún caso pérdidas severas de agudeza visual. El propio estudio afirma que será necesario continuar con el proceso de investigación para poder evaluar de forma concisa la utilidad de este tratamiento, pero que los resultados obtenidos favorecerán la seguridad y eficacia de futuros ensayos.



**Figura 7.** Imagen simplificada de la inserción y disposición del PDS

## **DMAE ATRÓFICA**

La DMAE seca y su tratamiento siguen representado una incógnita para la medicina oftalmológica y la farmacología. Una falta de entendimiento de su etiología y la multifactorialidad a la que está asociada, obstaculizan el avance y desarrollo del conocimiento en esta área. Factores como el estrés oxidativo sostenido, la inflamación crónica, factores genéticos predisponentes o factores ambientales, guardan relación con la aparición de esta enfermedad, y debido a la diferencia de orígenes de estos factores, no resulta fácil concentrar los esfuerzos en una línea de investigación para hallar un tratamiento (Handa et al., 2019). Precisamente por este motivo, actualmente no existe un tratamiento eficaz que permita combatir las lesiones provocadas por la atrofia progresiva del EPR. En cambio, el manejo de esta dolencia por parte de los profesionales hoy en día, consiste en una observación constante de los pacientes que acumulen un mayor número de factores de riesgo, con revisiones periódicas y recomendaciones sobre modificaciones de hábitos dañinos, que permitan una prevención y detección temprana de la enfermedad. Los continuos avances de la ciencia, junto con una labor de concienciación que llevan a cabo los especialistas, han permitido conocer ciertos mecanismos que son favorecedores en la prevención de esta patología. A su vez, existen distintas líneas de investigación en el campo del tratamiento, que van desde el uso de sustancias antiinflamatorias hasta terapias en las que están implicadas células madre (Al-Zamil, Yassin, 2017).

Antes de comenzar con el apartado, es interesante destacar una corriente de pensamiento científico en este ámbito que aboga por un cambio del paradigma bajo el que se estudia el manejo de esta patología, la biología de sistemas. Bajo esta consigna, se pretende realizar un gran cambio en la manera en la que hasta ahora se afrontaba la enfermedad. Para ello, se

pretende implicar a expertos de distintos campos de la ciencia, que permitan obtener un número de variables implicadas en la enfermedad lo más grande posible, desde médicos, expertos en imágenes, una amplia variedad de científicos básicos, bioinformáticos y bioestadísticos, así como expertos en otros ámbitos que enriquezcan las investigaciones, con nuevos puntos de vista. Una vez obtenidos estos datos, el fin sería el uso de sistemas matemáticos que los combinen, de forma que permitan predecir la aparición y desarrollo de la patología. Para justificar esta forma de proceder, J.T. Handa incide en la multifactoriedad asociada a la DMAE seca y en las múltiples vías afectadas por este proceso (Handa et al., 2019). Con este sistema informatizado en una gran base de datos, se pretendería proceder con un enfoque personalizado para cada paciente, teniendo a mano un conjunto de marcadores multimodales para agrupar y estratificar a los pacientes según su riesgo individual y el patrón de respuesta esperado, lo cual permitiría diseñar ensayos terapéuticos adaptados a grupos específicos de pacientes.

### **ANTIINFLAMATORIOS**

Entre los considerados “agentes estresores” de la DMAE seca se encuentra la inflamación crónica (Handa et al., 2019). Es por esto que no es descabellado pensar que una de los tratamientos posible pudiera ser el uso de agentes que eviten esta situación. La inflamación en la vía del complemento ha sido relacionada con la aparición de este tipo de degeneración macular. La activación de la vía del complemento conduce a la formación del complejo de ataque de membrana (MAC por sus siglas en inglés), que causa la lisis de las células diana y la liberación de quimiocinas, que a su vez puede reclutar células inflamatorias, aumentando la permeabilidad vascular. La inhibición de la vía hiperactiva del complemento y otras vías inflamatorias representa un enfoque terapéutico viable para detener la atrofia geográfica del EPR (Zipfel et al., 2010).

Para llevar a cabo esta función, se están investigando distintas sustancias mediante el uso en ensayos clínicos. Entre ellas, una de las que más esperanzas trae consigo es el lampalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al factor D del complemento. Estudios en fase II como el MAHALO (Williams et al., 2013) y otros en fase III como CHROMA o SPECTRI, han analizado el tratamiento intravítreo con lampalizumab, su seguridad y eficacia en la lucha contra las lesiones producidas por la DMAE seca. Esta sustancia mostró una tasa de reducción del 20,4% en el área de GA a los 18 meses de anticipación en pacientes con DMAE seca, por lo

que podría tratarse de uno de los avances más prometedores en este campo (Al-Zamil, Yassin, 2017).

## **ANTIOXIDANTES**

Como ya ha sido mencionado en apartados anteriores, el tejido retiniano está expuesto a un alto estrés oxidativo, como consecuencia del elevado consumo de oxígeno por parte de esta estructura y la exposición lumínica de la mácula, acentuado además por elementos como el tabaquismo o las dietas grasas. Como se ha podido comprobar en animales, los productos oxidativos modificados, guardan cierta relación con la aparición de degeneración en la mácula, consecuencia de la respuesta inflamatoria que se da en presencia de estos (Hollyfield et al., 2008). Otro elemento a tener en cuenta en este aspecto es el amiloide- $\beta$ , un componente inflamatorio muy importante en casos de Alzheimer. Su presencia en drusas patológicas de pacientes con DMAE, y su correlación con la ubicación de fotorreceptores degenerativos y células RPE ha sido estudiada sugerida como una variable a tener en cuenta (Dentchev et al., 2003). Los estudios AREDS (Age-Related Eye Disease Study) han proporcionado datos que sugieren que la combinación de vitaminas antioxidantes y algunos minerales, podrían reducir el riesgo de evolución de una DMAE temprana a una avanzada. En el primero de estos estudios fue un estudio multicéntrico y aleatorizado, doble enmascarado, que trataba de comprobar si el uso de sustancias antioxidantes favorecían a la protección frente a la DMAE. Para ello se suministraron dosis diarias de distintas vitaminas (vitamina C y E) y minerales (óxido de zinc y óxido cúprico, además de  $\beta$ -caroteno, con las que se alcanzó una descenso en la probabilidad de evolución de la enfermedad de hasta un 34%, en los pacientes con estados más avanzados de la misma (AREDS, 2001). Estudios posteriores trataron de proponer nuevas alternativas de tratamiento en esta misma línea, añadiendo luteína y zeaxantina, y / o ácidos grasos omega-3, para comprobar si mejoraban o no la formulación anterior. Los resultados obtenidos no aportan pruebas sólidas de una mejora en los resultados obtenidos, aunque sí que se percibió un menor efecto perjudicial al sustituir el  $\beta$ -caroteno por luteína y zeaxantina, gracias a su menor incidencia en el desarrollo de cáncer de pulmón (Chew et al., 2013).

Existen 3 ensayos clínicos muy recientes dirigidos al estudio de amiloide- $\beta$  para tratar la AMD:

- MRZ-99030, desarrollado como gotas para los ojos, es un dipéptido diseñado para modular la agregación de amiloide- $\beta$ .

- RN6G es un anticuerpo humanizado para prevenir la acumulación de amiloide  $\beta$ -40 y  $\beta$ -42, y se administra mediante inyecciones intravenosas.
- GSK933776 es un anticuerpo monoclonal humanizado destinado a modular los niveles de amiloide- $\beta$ .

## **CÉLULAS MADRE**

Una de las grandes esperanzas tecnológicas y de desarrollo en el campo de la medicina es el uso de células madre en todo tipo de terapias. Aún no posible desplegar todo el potencial que se cree que este tipo de tratamientos podrían tener, aunque se están estudiando numerosas posibles aplicaciones. Desde tratamientos de cáncer, hasta enfermedades como el Parkinson o el Alzheimer, pasando por afecciones cardíacas o médula espinal son algunos de los ámbitos en los que se esperan alcanzar nuevos avances. En el tema que ocupa este apartado, el uso de células que suplan al tejido del EPR afectado por la degeneración propia de las DMAE, es objeto de estudio por parte de la ciencia actual. Teniendo en cuenta que las células que conforman el EPR componen una monocapa sin implicación sináptica, se presupone una menor dificultad a la hora de realizar un trasplante exitoso (Becker et al., 2012). Reponer las células RPE perdidas o degeneradas previniendo la atrofia de los fotorreceptores de forma irreversible, con células RPE derivadas de células madre, representa la vanguardia en la práctica de la medicina regenerativa. Es importante hacer una diferenciación entre dos líneas de investigación hESCs de donantes y el uso de las propias células del paciente (células autólogas) usando iPSC (Buchholz et al., 2009). En cuanto a las células RPE derivadas de hESC, se ha demostrado que liberan el PEDF neuroprotector y los segmentos de fotorreceptores de fagocitosis, funciones cruciales del RPE *in vivo* (Becker et al., 2012). Por otra parte, las células RPE derivadas de células iPS humanas protegen la retina en un modelo de roedores con insuficiencia de RPE y degeneración secundaria de fotorreceptores (Carr et al., 2009). En el año 2015 se presentó un estudio que analizaba las consecuencias de un trasplante de células en retina en un solo ojo de 9 pacientes con DMAE (Schwartz et al., 2015). Los resultados obtenidos proporcionan evidencias de la seguridad de este tipo de trasplantes a medio y largo plazo, así como la supervivencia de las células transplantadas. Además la actividad biológica detectada sugiere la posibilidad de tratar distintas patologías en las que se requiera de células retinianas sanas para sustituir un tejido dañado.

# Conclusiones

1. La DMAE representa uno de los grandes retos a afrontar por la medicina en nuestros días. La falta de un tratamiento capaz de hacer desaparecer la enfermedad o minimizar al máximo las lesiones, hace que esta sea la primera causa de ceguera en las sociedades más avanzadas. El gran número de elementos a tener en cuenta en esta dolencia, lo diverso que son los factores influyentes hasta ahora descubiertos, además de una falta de conocimiento sobre la fisiología implicada y el funcionamiento exacto de la fisiopatología, hacen de esta enfermedad todo un desafío, que requiere de un gran esfuerzo por parte de la investigación científica para poder afrontar con eficacia este problema.
2. El éxito podría pasar por la concienciación de la sociedad en una necesidad de eliminar hábitos dañinos o perjudiciales de sus rutinas. Una dieta pobre en antioxidantes, la exposición permanente a la luz dañina o el tabaquismo, son algunos factores fácilmente prevenibles.
3. Por suerte, la forma más agresiva de la patología es abordable mediante el uso de los anti-VEGF. Este hecho ha mejorado la calidad de vida de muchas personas, permitiéndoles desarrollar su actividad con normalidad, evitando grandes pérdidas de visión. Pese a esto, es importante seguir avanzando en este ámbito, de manera que la ciencia sea capaz de encontrar nuevos tratamientos más eficaces y seguros, que permitan espaciar las dosis, reduciendo su coste y mejorando su seguridad.
4. Otro de los elementos cruciales a la hora de encontrar nuevas alternativas podría ser el uso de sistemas de biología, los cuales podrían no sólo favorecer la motivación de los pacientes a la hora de participar en estudios clínicos, debido a la personalización de estos y unas mejores expectativas en cuanto a resultados, si no que precisamente este enfoque personalizado podría traer consigo una optimización de los tratamientos ya existentes o de las vías en desarrollo, con dosis específicas según el tipo de paciente, duraciones del tratamiento concretas para cada individuo o variaciones en las fórmulas según las vías afectadas por la enfermedad.
5. El avance de la tecnología y la puesta en práctica de terapias de última generación como pudieran ser las relacionadas con las células madre, son altamente esperanzadores. Es posible imaginar a corto medio plazo la implicación de todo tipo de innovaciones tecnológicas al campo de la biomedicina, que de seguro traerán consigo nuevos enfoques y alternativas de tratamiento.



# Bibliografía

Abad, L. La Mácula. Cambios degenerativos. 1ª ed. Barcelona: Glosa; 2007

*Aflibercept (Eylea): Treatment of Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (wAMD)*. 2015.

Al-Zamil, W. M., Yassin, S. A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*, 2017, vol. 12, p. 1313.

Ambati, J., Ambati, B. K., Yoo, S. H., Ianchulev, S., & Adamis, A. P. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv. Ophthalmol.*, 2003, vol. 48, no 3, p. 257-293.

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol*, 2001, vol. 119, no 10, p. 1417.

Arroyo JG. Age-related macular degeneration: Clinical presentation, etiology, and diagnosis. 2018

Bakri, S. J., McCannel, C. A., Edwards, A. O., & Moshfeghi, D. M. . Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* *Ophthalmol* 2008, 246(7), 955-958.

Becker, S., Jayaram, H., Limb, G. A. Astrid. Recent advances towards the clinical application of stem cells for retinal regeneration. *Cells*, 2012, vol. 1, no 4, p. 851-873.

Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmol*. 2016;123(1):51-59.

Blumenkranz, M. S., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Donati, G., Fish, G. E., Haynes, L. A., . & Pournaras, C et al. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch. Ophthalmol*, 2002, vol. 120, no 10, p. 1307-14.

Boyd, K. How is amd diagnosed and treated? American Academy of Ophthalmology. 2020. [Consultado en Mayo 2020] Disponible en <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/amd-treatment>

Boyd, K. How is amd diagnosed and treated? American Academy of Ophthalmology. 2020. [Consultado en Mayo 2020] Disponible en <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/amd-treatment>

Boyd, K. What is macular degeneration? American Academy of Ophthalmology. 2020. [Consultado en Mayo 2020] Disponible en <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>

Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):198-207.

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.

Buchholz, D. E., Hikita, S. T., Rowland, T. J., Friedrich, A. M., Hinman, C. R., Johnson, L. V., et al. Derivation of functional retinal pigmented epithelium from induced pluripotent stem cells. *Stem cells*, 2009, vol. 27, no 10, p. 2427-2434

Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmol*. 2019;126(8):1141-1154.

Carr, A. J., Vugler, A. A., Hikita, S. T., Lawrence, J. M., Gias, C., Chen, L. L., et al. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS one*, 2009, vol. 4, no 12.

Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess*. 2015;19(78):1-298.

Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A., Piao, E., Evans, C., Zlateva, G. et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*, 2010, vol. 10, no 1, p. 31.

Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1460-1469.

Chew, E. Y., Clemons, T. E., SanGiovanni, J. P., Danis, R., Ferris, F. L., Elman, M. et al. Lutein+ zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, vol. 309, no 19, p. 2005-2015.

Chin-Yee, D., Eck, T., Fowler, S., Hardi, A., & Apte, R. S. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Brit J Ophthalmol*, 2016, vol. 100, no 7, p. 914-917.

Chong, V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*, 2016, vol. 30, no 2, p. 270-286.

Chong, V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*, 2016, vol. 30, no 2, p. 270-286.

Cook, H. L., Patel, P. J., & Tufail, A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br. Med. Bull*, 2008, vol. 85, no 1, p. 127-149.

Delfaro, A. Brolucizumab wins FDA approval, introducing extended dosing for wet AMD. *American Academy of Ophthalmology*. 2019. [Consultado en Junio 2020] Disponible en <https://www.aao.org/headline/brolucizumab-wins-fda-approval-introducing-extendi>

Dentchev, T., Milam, A. H., Lee, V. M. Y., Trojanowski, J. Q., Dunaief, J. L. Amyloid- $\beta$  is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Am. J. Ophthalmol*, 2003, vol. 136, no 4, p. 787-787.

Dugel, P. U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G. J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D. M et al. & HAWK and HARRIER : phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol*, 2020, vol. 127, no 1, p. 72-84.

Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat med*, 2003, vol. 9, no 6, p. 669-676.

Ferris III, F. L., Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K. et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmol*, 2013, vol. 120, no 4, p. 844-851.

Friedman, D. S., Katz, J., Bressler, N. M., Rahmani, B., & Tielsch, J. M. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmol*, 1999, vol. 106, no 6, p. 1049-1055.

Gallego-Pinazo, R., Dolz-Marco, R., & Díaz-Llopis, M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012, vol. 87, no 8, p. 247-252

García Layana, A., Zarranz-Ventura, J., Fernández Robredo, P., Recalde, S., & Rodríguez de Córdoba, S. Genética y DMAE: del laboratorio a la consulta. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2011, vol. 86, no 4, p. 101-102.

Gerster, H. The Ageing Macula. *Age and ageing*, 1991, vol. 20, p. 60-69

Goldberg RA, Flynn Jr HW, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am. J. Ophthalmol*. 2012 ;153(2):204-8.

Gonzalez S, Rosenfeld PJ, Stewart MW, Brown J, Murphy SP. Avastin doesn't blind people, people blind people. *Am. J. Ophthalmol*. 2012 ;153(2):196-203.

Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-2816.

Group TS. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(10):1329–1345

Guymer, Robyn H.; Chong, Elaine Wei-Tinn. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust*, 2006, vol. 184, no 9, p. 455-458.

Haddad, S., Chen, C. A., Santangelo, S. L., & Seddon, J. M. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006, vol. 51, no 4, p. 316-363.

Hammond, C. J., Webster, A. R., Snieder, H., Bird, A. C., Gilbert, C. E., & Spector, T. D. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmol*, 2002, vol. 109, no 4, p. 730-736.

Handa, J. T., Rickman, C. B., Dick, A. D., Gorin, M. B., Miller, J. W., Toth, C. A., et al. A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nat com*, 2019, vol. 10, no 1, p. 1-11.

Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2012 ;119(12):2537-48.

Hildebrand, G. D., & Fielder, A. R. Anatomy and physiology of the retina. En *Ped ret*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. p. 39-65.

Hollyfield, J. G., Bonilha, V. L., Rayborn, M. E., Yang, X., Shadrach, K. G., Lu, L., et al. Oxidative damage–induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat med*, 2008, vol. 14, no 2, p. 194-198.

Kanski, J. J. Acquired Macular Disorders. *Clinical Ophthalmology: A Synopsis*. 2<sup>a</sup> ed. UK: Elsevier Limited; 2009.p.334-340

Klaver, C. C., Kliffen, M., van Duijn, C. M., Hofman, A., Cruts, M., Grobbee, D. E., et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* , 1998, vol. 63, no 1, p. 200-206.

Mantel I. Optimizing the Anti-VEGF Treatment Strategy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: From Clinical Trials to Real-Life Requirements. *Transl Vis Sci Technol*. 2015;4(3):6.

Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., Ying, G. S., Jaffe, G. J., Grunwald, J. E. et al. & Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmol*, 2012, vol. 119, no 7, p. 1388-1398.

Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S., & Poltorak, Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB journal*, 1999, vol. 13, no 1, p. 9-22.

Nowak, J.Z. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep*, 2006, vol. 58, no 3, p. 353.

Nusinowitz, S., Wang, Y., Kim, P., Habib, S., Baron, R., Conley, Y. et al. Retinal Structure in Pre-Clinical Age-Related Macular Degeneration. *Curr. Eye Res*, 2018, vol. 43, no 3, p. 376-382.

Reeves BC, Harding SP, Langham J, Grieve R, Tomlin K, Walker J, et al. Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: cohort study for the UK. *Health Technol Assess*. 2012;16(6):I-XII, 1-200.

Ricardo Ruiz de Adana Pérez. Degeneración macular asociada a la edad. Guía Fisterra. 2019 [Consultado en Mayo 2020] Disponible en: <https://www-fisterra-com.us.debiblio.com/guias-clinicas/degeneracion-macular-asociada-edad/>

Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmol*. 2013;120(11):2292-9

Rosales Torres Ana María, Guzmán Sánchez Adrián. Importancia del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) y de sus receptores en el ciclo ovárico: Revisión. *Rev. mex. de cienc. pecuarias* 2012 ; 3( 1 ): 89-111.

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.

Spaide, R. F., & Curcio, C. A. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 2010, vol. 30, no 9, p. 1441.

Schwartz, S. D., Regillo, C. D., Lam, B. L., Elliott, D., Rosenfeld, P. J., Gregori, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet*, 2015, vol. 385, no 9967, p. 509-516.

Țălu, S. D., Țălu, Ș. Use of OCT imaging in the diagnosis and monitoring of age related macular degeneration. *Age Related Macular Degeneration-The Recent Advances in Basic Research and Clinical Care*, Gui-Shuang Y.(ed.) part, 2012, vol. 2, p. 253-272.

Williams, D. F., Yaspan, B., Zhengrong, L. Lampalizumab (anti-factor D) in geographic atrophy: the MAHALO phase II results. En *ASRS*. 2013.

Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1

Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1323-1329.

Yonekawa, Y., Miller, J. W., & Kim, I. K. . Age-related macular degeneration: advances in management and diagnosis. *J. Clin. Med*, 2015, vol. 4, no 2, p. 343-359.

Zipfel, P. F., Lauer, N., Skerka, C. The role of complement in AMD. En *Inflammation and retinal disease: complement biology and pathology*. Springer, New York, NY, 2010. p. 9-24.