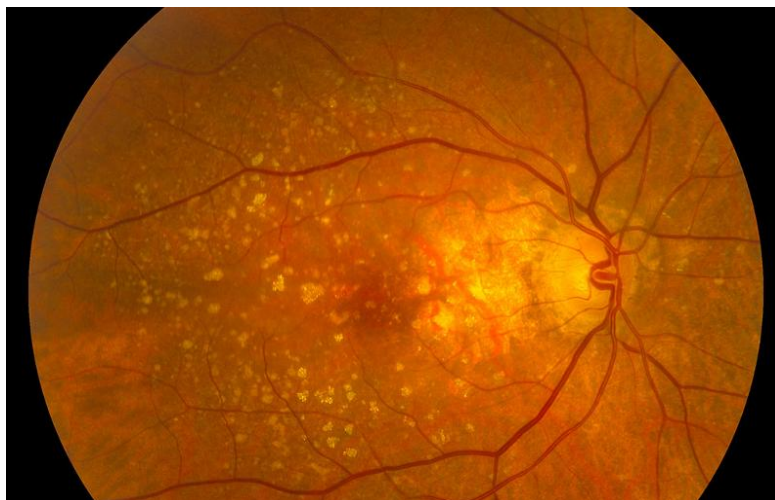




**ATROFIA GEOGRÁFICA DE LA RETINA
SECUNDARIA A DEGENERACIÓN MACULAR
ASOCIADA A LA EDAD: FÁRMACOS EN
INVESTIGACIÓN**



ANA NAVARRO FERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



**TRABAJO DE FIN DE GRADO
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**



**Atrofia geográfica de la retina secundaria a
degeneración macular asociada a la edad:**

Fármacos en investigación

Revisión bibliográfica

Departamentos de Farmacología y Oftalmología

Tutores: María Álvarez de Sotomayor Paz

Estanislao Gutiérrez Sánchez

Ana Navarro Fernández

3 de Julio de 2017. Facultad de Farmacia. Sevilla

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad es una enfermedad retiniana de origen multifactorial que actualmente es la principal responsable de la pérdida de visión que afecta a la población mayor de 50 años en países desarrollados. Se considera un problema de salud pública, pues su incidencia global es del 30% y aumenta con la edad de los pacientes. Solo en España la prevalencia está entre el 3 y el 4%, alcanzando el 8.5% en mayores de 80 años.

Las pruebas diagnósticas como la tomografía de coherencia óptica, la autofluorescencia o la angiografía fluoresceínica han permitido conocer mejor la fisiopatología de la enfermedad, haciendo posible la clasificación de la misma.

Entre los tipos de degeneración macular se encuentran la forma seca o atrófica, que afecta a 9 de cada 10 casos de la enfermedad; y la forma exudativa o neovascular. La forma atrófica evoluciona más lentamente mientras que la neovascular avanza de forma rápida y agresiva, presentándose en ambos casos síntomas que incluyen metamorfopsias y pérdida de visión indoloras, alteraciones en la percepción de los colores y del tamaño de los objetos, aumentos en la sensibilidad al deslumbramiento y dificultad para la adaptación a la oscuridad.

Actualmente la mayor preocupación se centra en la forma atrófica, cuya incidencia es mayor y para la cual no existe aún un tratamiento efectivo. Mientras que la degeneración macular exudativa puede ser tratada con inyecciones oculares, terapia fotodinámica y cirugía láser con el fin de detener el crecimiento de neovasos y retrasar la pérdida de visión, el tratamiento de la degeneración macular atrófica sigue siendo desconocido. Para la búsqueda del mismo las líneas de investigación se basan en la fisiopatología de la enfermedad, aunque no está clara. Así, se están ensayando nuevos fármacos entorno a seis vías fisiopatológicas principales: la inflamación, el estrés oxidativo, el ciclo visual, la circulación coroidea, la neuroprotección del epitelio retiniano y la terapia basada en células madre.

Todavía ninguno de los fármacos con resultados positivos se ha lanzado al mercado, pero se espera que así sea en un futuro próximo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
Tipos de DMAE	5
Epidemiología.....	7
Factores de riesgo	7
Diagnóstico.....	9
Tratamiento.....	10
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
1. AGENTES ANTIINFLAMATORIOS	12
2. AGENTES ANTIOXIDANTES	17
3. MODULADORES DEL CICLO VISUAL	19
4. AGENTES POTENCIADORES DE LA PERFUSIÓN COROIDEA	22
5. AGENTES NEUROPROTECTORES	24
6. TERAPIA BASADA EN CÉLULAS MADRE	29
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	31

INTRODUCCIÓN

La retina es un tejido neuronal que forma parte del sistema nervioso central. Por ello, desde un punto de vista funcional, nos referimos a ella como retina neurosensorial. La retina está formada por una serie de capas de las cuales la más externa es el epitelio pigmentario retiniano (EPR). El EPR está formado por células que no se dividen ni se regeneran y que se encuentran fuertemente unidas. Estas células, al ser las mismas durante toda la vida, son las primeras en sufrir envejecimiento. Además, son las más activas del organismo desde el punto de vista metabólico. Su función principal es la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores (Fernández, 2017).

Las células que permiten a la retina desempeñar su función visual son los fotorreceptores, encargados de recibir y transmitir estímulos luminosos. Existen dos tipos de fotorreceptores: los conos y los bastones. La mayor concentración de conos, especializados en visión cromática y fina, se encuentra en la mácula mientras que los bastones, que se ocupan de la visión en condiciones de baja luminosidad, se encuentran en la retina periférica. La mácula, concretamente la fóvea, se localiza en la zona central de la retina y corresponde con la zona de mayor visión.

Para clasificar las posibles lesiones retinianas podríamos distinguir entre aquellas que afectan el área macular respetando la retina periférica y aquellas que involucran a la retina periférica sin dañar la mácula. Entre las lesiones que afectan a nivel macular se encuentra la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (Quiroz-Mercado, 1996).

La DMAE es una enfermedad por la cual se sufre una pérdida gradual, indolora y bilateral de la visión central.

Tipos de DMAE

La DMAE se puede clasificar en DMAE no exudativa o seca y en DMAE exudativa o húmeda.

La degeneración macular **exudativa** aparece cuando proliferan nuevos vasos coroideos a través de defectos de la membrana de Bruch en el espacio virtual situado bajo el EPR. La fuga a partir de estos vasos eleva la retina y el EPR y los distorsiona (metamorfopsia), produciendo visión borrosa. En general, los síntomas se inician de manera gradual, pero a veces la hemorragia a partir de las membranas neovasculares origina pérdida aguda de la visión. Dichas membranas se tratan con terapia fotodinámica o con inyección intraocular de antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (Fauci y Harrison, 2009).

En los primeros estadios de la maculopatía **no exudativa** se produce un pleomorfismo celular del EPR. Tiene lugar una reducción de tamaño de los núcleos y se observa una acumulación de un pigmento llamado lipofuscina en el citoplasma. Estos acúmulos tienden a depositarse entre el EPR y la membrana de Bruch dando lugar a lo que se conoce como drusas, cuyo aspecto oftalmoscópico es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillentas congregadas en la mácula (Figura 1). Con el tiempo estas lesiones se agrandan, proliferan y confluyen. El EPR sufre un desprendimiento delimitado (Figura 2) y se atrofia, lo que provoca una pérdida de visión al interferir en la función de los fotorreceptores. Las áreas de atrofia confluyen en una placa de bordes definidos e irregulares que puede alcanzar un tamaño de uno a tres diámetros papilares. El área mínima para que se considere atrofia geográfica (AG) es de 175 micras (Bird et al., 1995).

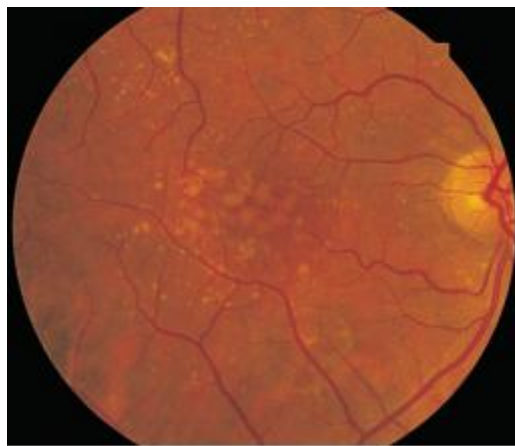


Figura 1. Acumulación de drusas dentro de la mácula. Su aspecto es el de depósitos subretinianos amarillentos y dispersos (Fauci y Harrison, 2009).

Los pacientes con AG suelen ser asintomáticos o manifestar dificultades para la adaptación a la oscuridad, la sensibilidad al contraste y al deslumbramiento y alteraciones en la percepción de los colores y el tamaño de los objetos. Además la AG crea déficits visuales profundos e irreversibles (escotomas). Sin embargo, la agudeza visual (AV) puede no verse significativamente comprometida hasta que la lesión alcance la fóvea (Holz et al., 2014). Esto es debido a que la pérdida de AV es lenta y progresiva y se inicia en la zona perifoveal (Biarnés, 2016). Por ello, no solo hay que evaluar la AV sino también la sensibilidad al contraste, la visión cromática o las metamorfopsias para determinar la calidad visual del paciente.

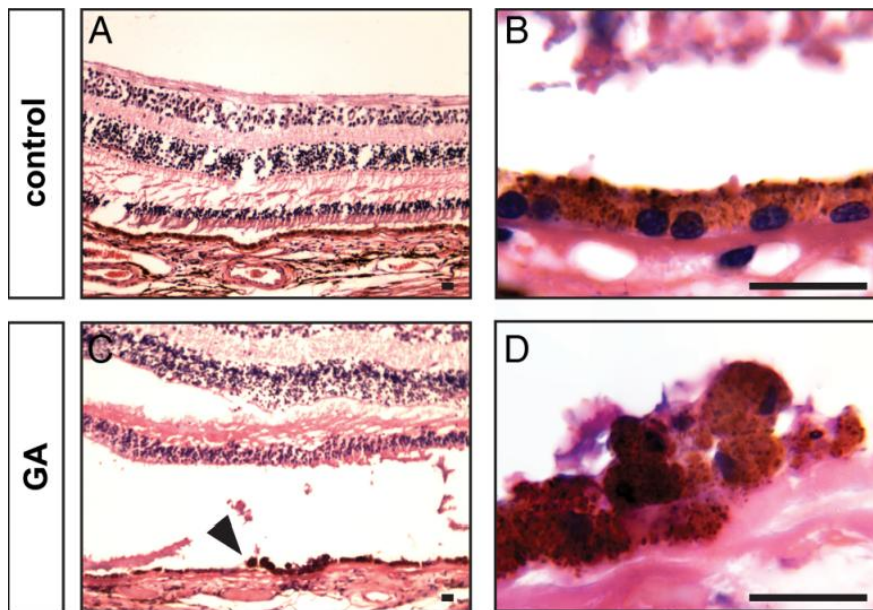


Figura 2. Características de la AG en muestras humanas. La retina sana se caracteriza por la presencia de una capa de células de EPR (A y B), mientras que la retina en casos de AG presenta muerte celular del EPR y desprendimientos de la membrana basal (C y D). El EPR está hinchado. La punta de la flecha indica la zona de transición (Hanus et al., 2016).

Epidemiología

La DMAE es la tercera causa de ceguera mundial, con una prevalencia del 8,7% del total de población ciega (Cruz, 2012). Su incidencia aumenta a partir de los 40 años, siendo de un 15% entre los 65 y los 74 años, de un 25% entre los 75 y los 84 y de un 30% en mayores de 85 años (Leeuwen et al., 2003; Cruz, 2012). La prevalencia actual en España se encuentra entre el 3 y el 4% alcanzando el 8.5% en mayores de 80 años.

Tanto la DMAE atrófica como la neovascular son más frecuentes en la población blanca. El 86% de las DMAE son de tipo atrófico y el 14% exudativas (Fernández, 2017). La prevalencia de la AG es del 3,5% en individuos mayores de 75 años (Augood et al., 2006) y aproximadamente el 11% de los pacientes con DMAE atrófica eventualmente progresa a la forma exudativa a los 4 años (McCarthy et al., 2012) , concretamente la AG se asocia con la DMAE neovascular en 1 de cada 4 casos, con un 43,5% de compromiso foveal temprano (Sikorav et al., 2017).

Factores de riesgo

La etiopatogenia de la DMAE es controvertida. Además de la **edad**, el otro factor de riesgo demostrado es el **tabaquismo**, cuya importancia se relaciona con su papel sobre el estrés oxidativo, potenciado por la menor densidad de antioxidantes como la luteína y el β -caroteno en individuos fumadores, así como la inducción de hipoxia, la generación de especies reactivas

de oxígeno y el deterioro del flujo sanguíneo coroideo. El estrés oxidativo puede inducir la necrosis programada de las células del EPR así como inflamación crónica, dando lugar a una respuesta inmune patológica típica de la de DMAE. Además, el tabaco provoca la aparición de la enfermedad a edades más tempranas (Tomany et al., 2004). El riesgo de aparición disminuye cuanto antes se abandone la adicción, encontrándose una relación inversamente proporcional entre el riesgo de DMAE y el tiempo sin fumar (Delcourt et al., 1998). El riesgo de padecer DMAE atrófica es entre 5 y 7 veces mayor en individuos fumadores con respecto a sujetos que nunca han fumado.

Aunque todavía no se han podido evidenciar para considerarlas factores de riesgos, existen una serie de circunstancias íntimamente relacionadas con la enfermedad que están presentes en un alto porcentaje de los enfermos. Son las siguientes:

- *Etnia*: se ha puesto de manifiesto la menor incidencia de la enfermedad en individuos de raza negra o hispanos con respecto a los caucásicos (Biarnés, 2016). Ha sido formulada la hipótesis de la posible acción protectora de la melanina coroidea (Cruz, 2012).
- *Género*: se observa un mayor riesgo para las mujeres que para los hombres, posiblemente asociado a la pérdida del factor protector de los estrógenos con la vejez (Cruz, 2012).
- *Colesterol*: se estudió la posible influencia de la presencia de arterioesclerosis así como la acumulación de lípidos como factores responsables de la disminución de flujo sanguíneo coroideo (Friedman, 2000).
- *Dieta*: una dieta rica en grasas de origen vegetal supone un mayor riesgo de DMAE (Seddon et al., 2001) mientras que los antioxidantes podrían desempeñar un papel protector y preventivo (Smith et al., 1999).
- *Genética*: los familiares directos de personas que sufren DMAE tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad (Seddon et al., 1997), de que aparezca a una edad más temprana y de que evolucione hacia sus formas avanzadas (Assink et al., 2005). Esto justifica la búsqueda de los genes asociados. Entre los genes que presentan al menos una asociación positiva con la enfermedad se encuentran: ABCA4, Fibulin 6, CX3CR1, HLA genes, VEGF, ELOVL4, SOD2, PON1, VLDLR, TLR4, LRP6, Fibulin 5, ACE, APOE, CST3 y MMP9 (Haddad et al., 2006).

Aquellos que han demostrado una evidencia significativa en el desarrollo de la enfermedad son:

- Gen del factor H del complemento (CFH): se relaciona con la DMAE en todas sus fases (Despriet et al., 2006). La presencia del polimorfismo CFHY402H supone el doble de probabilidades de padecer DMAE avanzada, siendo ligeramente mayor el riesgo de sufrir la forma atrófica (Zarepari et al., 2005).
- Gen de la susceptibilidad a la MAE tipo 2 (ARMS2/LOC387715): localizado en el cromosoma 10q26, es el segundo locus de mayor importancia en la etiopatogénesis de la DMAE (Rivera et al., 2005).
- Serin peptidasa 2 de alto requerimiento de temperatura (HTRA1): su papel en la patología degenerativa se puso de manifiesto cuando, al marcar inmunológicamente anticuerpos HTRA1, se registró una intensa tinción en las drusas de pacientes con DMAE (Yang et al., 2006).
- Factor de crecimiento endotelial tipo A (VEGF A)
- Receptor del factor de crecimiento endotelial (VEGFR)
- Factor B del complemento (CFB)

Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico hay que evaluar el EPR, que es la estructura que se ve afectada en el desarrollo de la enfermedad. El estado del EPR puede ser estudiado a través de la imagen de **autofluorescencia** de fondo de ojo con luz azul (AF), ya que es capacidad intrínseca de la retina emitir luz en el espectro de longitudes de onda que va de los 500 a los 700 nm al ser estimulada por una luz de onda corta. El componente del ojo con esta capacidad es la lipofuscina. La **lipofuscina** se acumula como un subproducto de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. Es un generador de radicales libres que causa daño celular dando lugar a efectos tóxicos sobre el EPR. El contenido en lipofuscina aumenta con la edad, aproximadamente a los 70 años, puede ocupar alrededor del 20-30% del espacio citoplasmático libre de la célula. Uno de los componentes fluoróforos de la lipofuscina es el piridinio bisretinol (AE2), que ataca selectivamente a la mitocondria y libera citocromo C y factor inductor de la apoptosis. La acumulación excesiva de lipofuscina (drusas) lleva a la pérdida de retina neurosensorial, que implicará una deficiencia visual (Delori et al., 2001). Parece ser que con el tiempo las drusas van desapareciendo y dejan como vestigio las áreas de atrofia características de la enfermedad. Como consecuencia, el estudio de la AF pondrá de manifiesto zonas de elevada fluorescencia, que corresponden a las drusas, y otras zonas atróficas hipoautofluorescentes (Figura 3).

Otra forma útil de detectar la enfermedad es a través de la **tomografía de coherencia óptica (OCT)**, que nos permite obtener una sección transversal de la retina a partir de la cual

podemos determinar los cambios en el grosor de la misma y en las estructuras adyacentes. Los cambios del EPR relacionados con las drusas son adelgazamientos del mismo que se alternan con áreas de mayor grosor. En el caso de la DMAE atrófica, el adelgazamiento de la retina y la hipopigmentación del epitelio hacen que el haz de luz penetre en mayor magnitud y que se produzca una mayor reflexión en dicha capa.

Por su parte, la **angiografía fluoresceínica (AGF)** consiste en la instilación de un colorante, la fluoresceína sódica, con el fin de evaluar la circulación retiniana.

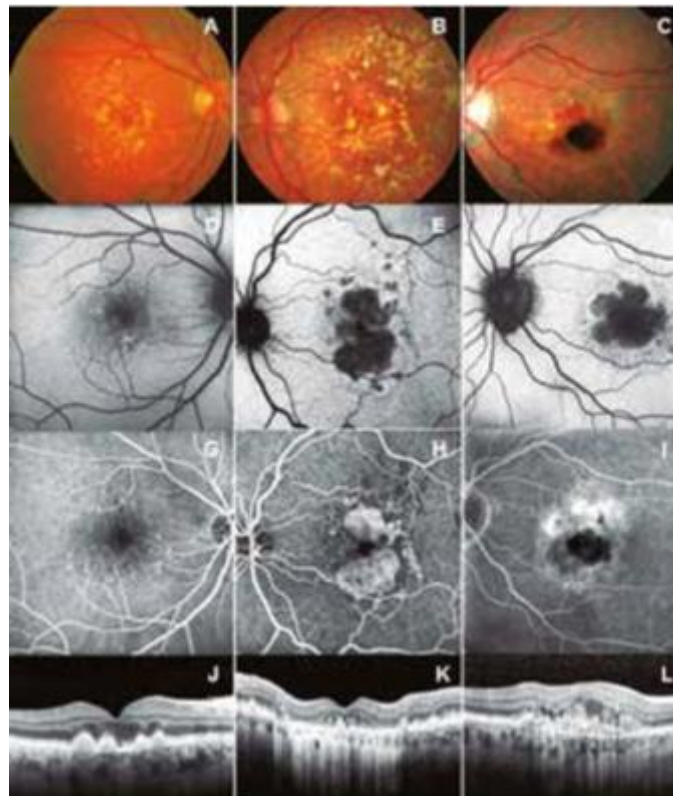


Figura 3. De columna izquierda a derecha, pacientes con DMAE intermedia, AG y DMAE neovascular, respectivamente. Las filas muestran las imágenes capturadas mediante retinografía (primera fila), AF (segunda), AGF (tercera) y OCT (cuarta). El paciente con AG muestra un área de despigmentación en la retinografía (B), correspondiente a la zona sin epitelio pigmentario de la retina, cuya extensión es más claramente identificable en la AF (E) o la AGF (H); la falta de EPR se evidencia en la OCT (K) (Biarnés, 2016).

Asimismo la **oftalmoscopia** directa e indirecta y la **retinografía** pueden ser útiles en la exploración del fondo de ojo para detectar los primeros signos de enfermedad.

Tratamiento

Aunque la fisiopatología de la DMAE no está clara, hay muchos factores patogénicos que subyacen en la enfermedad, lo que hace que no existan terapias efectivas puesto que no se

conoce con certeza exacta la etiología de la enfermedad. Actualmente los tratamientos diseñados están más enfocados a frenar la pérdida de visión que a mejorarla. Hasta ahora no se ha conseguido un tratamiento capaz de curar la enfermedad o de revertir su curso. De hecho, no existe ningún tratamiento para la DMAE seca y la mayoría de las investigaciones están dirigidas al tratamiento de la forma exudativa (Nowak, 2006).

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica con el fin de:

- Resaltar la importancia de la forma atrófica de la DMAE como principal causa de ceguera en países desarrollados.
- Identificar las dianas terapéuticas de los fármacos en fase de investigación para el tratamiento de la AG.
- Analizar el desarrollo de diferentes fármacos en fase investigación cuyo fin es prevenir la enfermedad o evitar su progresión.

METODOLOGÍA

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se llevó a cabo una primera búsqueda generalizada de los fármacos que se encuentran en fase de desarrollo o que han sido evaluados como candidatos para el tratamiento de la AG. Para ello se utilizaron como palabras clave: *geographic atrophy* junto con *treatment*, *therapy* y *developing drugs*. Estos términos se introdujeron tanto en inglés como en español, aunque la mayoría de la información obtenida procede de fuentes en inglés. Dichas fuentes se localizaron empleando el buscador de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, el cual daba acceso a base de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, Scopus, Springer Protocols, Medline y Web of Science, fundamentalmente.

Una vez localizados los fármacos principales, se procedió de la misma manera a la búsqueda de cada uno de ellos de forma individual. Para que la información fuera reciente se limitó la búsqueda, siempre que fue posible, al período de tiempo comprendido entre 2010 y la actualidad, dándole prioridad a la información más novedosa.

Finalmente para apoyar la información encontrada y poner de manifiesto el estado de investigación de todos los fármacos, se localizaron todos los ensayos clínicos referentes a la AG en los que éstos se encuentran involucrados. Para ello se hizo una búsqueda en la web ClinicalTrials.gov utilizando como palabras clave el *nombre del fármaco* seguido de *geographic*

atrophy o de *non exudative AMD*. Todos estos ensayos se encuentran referenciados a lo largo del texto por su número de registro, el cual se compone de las siglas NCT seguidas de ocho números identificativos de cada uno.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo primario sería identificar la causa principal subyacente de la AG para así fijar una diana a la que dirigir el tratamiento con el fin de prevenir la enfermedad. Aunque la etiología sigue siendo desconocida, una mejor comprensión de la fisiopatología ha permitido desarrollar nuevas terapias potenciales dirigidas a las características clave de la AG con el fin de, al menos, retardar la progresión de la misma y la pérdida de visión.

La detención de la enfermedad requiere la intervención sobre múltiples vías moleculares. Para ello, y en función de la patogénesis de la misma, los agentes terapéuticos en estudio se han dividido las siguientes categorías principales: agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, moduladores del ciclo visual, agentes potenciadores del flujo sanguíneo coroideo, neuroprotectores y terapia basada en células madre (Hanus et al., 2016; Holz et al., 2014; Patel y Eichenbaum, 2015). A continuación se exponen todos los fármacos indicando entre paréntesis la institución que está llevando a cabo el estudio de cada uno de ellos.

1. AGENTES ANTIINFLAMATORIOS

Se cree que la inflamación crónica juega un papel importante en la patogénesis de la DMAE. Los depósitos de drusas extracelulares, situados entre el EPR y la membrana de Bruch, contienen restos de EPR (incluida la apolipoproteína E) y proteínas inflamatorias, tales como componentes del complemento y activadores del complemento. Esto sugiere la participación de la inflamación en la patogénesis temprana de la DMAE no exudativa.

La acumulación de drusas junto con el estrés oxidativo puede dañar las células del EPR o incluso provocar la muerte de las mismas, dando lugar a una respuesta inflamatoria sostenida que provoca la progresión de la DMAE.

Los agentes anti-inflamatorios (Tabla 1) atacan o inhiben una variedad de proteínas implicadas en el proceso inflamatorio inmunológico, como mTOR (una proteína de proliferación celular vital) y la cascada del complemento (una familia de proteínas proinflamatorias / inmunológicas innatas). Se ha demostrado que los polimorfismos en la vía del complemento están asociados con la DMAE. La activación de la vía del complemento conduce a la lisis de células objetivo y a la liberación de quimioquinas,

que a su vez pueden reclutar células inflamatorias y aumentar la permeabilidad vascular. Atendiendo a esto, la inhibición de la vía del complemento hiperactivo y otras vías inflamatorias representa un enfoque terapéutico viable para detener la DMAE y la AG. Los fármacos en fase de investigación clínica para la patología en cuestión se indican a continuación.

- **Sirolimus** (National Eye Institute)

También llamado rapamicina, el sirolimus es un agente inmunosupresor de amplio espectro de acción que actúa inhibiendo la inflamación, la angiogénesis, la fibrosis y la hiperpermeabilidad. Los efectos antiinflamatorios pueden mostrar beneficios en la atenuación de la activación precoz del complemento y en la formación de drusas (Holz et al., 2014). Su mecanismo de acción consiste en inhibir la ruta mTOR, que regula procesos tales como el crecimiento celular, la supervivencia o la autofagia.

Un estudio de fase I / II (NCT00766649) reclutó a 11 participantes mayores de 55 años para evaluar la seguridad del sirolimus en pacientes con AG. Los participantes recibieron una inyección subconjuntival de 440 µg de sirolimus en el ojo de estudio, al inicio y cada 3 meses después. La tasa de cambio en el área de AG fue evaluada mediante la observación del fondo del ojo a los 24 meses. Este estudio clínico mostró que las inyecciones de sirolimus no disminuyeron la tasa de crecimiento del área de atrofia (Wong et al., 2013).

- **Acetato de glatiramer** (Copaxone®) (The New York Eye & Ear Infirmary)

Agente inmunomodulador entre cuyas funciones se encuentran la inducción de las células T supresoras y la regulación de las citoquinas inflamatorias. Se diseñó un ensayo en fase I (NCT0054133) para probar su seguridad y eficacia en la prevención de la progresión de la AG o para evitar la progresión de la DMAE seca a la DMAE neovascular. El reclutamiento de participantes se ha suspendido sin resultados publicados aún (Hanus et al., 2016).

- **Acetonido de fluocinolona** (Iluvien®) (Alimera Sciences)

Es un fármaco que contiene corticoides con un claro objetivo antiinflamatorio. Se administra como un implante intravítreo de 3.5 x 0.37 mm que se inserta en la cámara posterior y que libera, según la dosis administrada, 0.2 ó 0.5 µg de fármaco al día proporcionando un efecto terapéutico sostenido durante 2-3 años

(Buschini et al., 2015; Kuppermann, 2012). Se inició un ensayo clínico en fase II en pacientes con AG bilateral (NCT00695318). En este estudio cuarenta participantes recibieron el fármaco en uno de los ojos mientras que el otro sirvió como control. El ensayo finalizó en 2015 pero los resultados todavía no están disponibles (Sacconi et al., 2017).

Algunos de los agentes antiinflamatorios ensayados tienen como diana al sistema del complemento. El sistema del complemento es un complejo constituido por más de 30 proteínas plasmáticas y de membrana, en el cual la activación enzimática secuencial de sus componentes genera una cascada biológica que permite una respuesta inmune natural o inespecífica y promueve la inflamación y la destrucción de microorganismos. El sistema se activa por tres posibles vías: la clásica, la alternativa y la de las lecitinas. El sistema del complemento está relacionado con la patogénesis de la DMAE. En primer lugar, varios componentes del complemento incluidos C3, C5b-9, CFB y CFH, se han detectado en las drusas y en las lesiones degenerativas. En segundo lugar, se ha observado que los niveles de C3a, C3d y C5a están aumentados en los pacientes que padecen la enfermedad. Además, los polimorfismos en los genes que codifican a estos componentes aumentan el riesgo de desarrollar degeneración macular. Por todo ello, los fármacos inhibidores de este sistema parecen unos buenos candidatos terapéuticos (Xu y Chen, 2016).

- **Lampalizumab** (Hoffmann-La Roche)

Es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante que se administra mediante inyección intravítrea y está dirigido al factor D, que es la enzima limitante de la velocidad en la vía alternativa del complemento (Holz et al., 2014). Recientemente se ha completado un estudio (MAHALO) (NCT01602120) que investiga la seguridad, tolerabilidad y evidencia de actividad de lampalizumab como un posible tratamiento para AG. Este estudio en fase II mostró una tasa de reducción del 20,4% en el área de progresión de AG a los 18 meses en pacientes con DMAE seca previa, que habían recibido una inyección intravítrea de 10 mg del fármaco, versus pacientes sham (tratamiento simulado). Se descubrió que aquellos pacientes que resultaron positivos para el biomarcador del factor del complemento I (CFI) experimentaron un descenso de hasta el 44% en la tasa de progresión de la lesión. Este biomarcador podría ayudar a identificar a los

pacientes con más posibilidades de responder con éxito al tratamiento con lampalizumab (Hoffmann-La Roche, 2013).

Actualmente este fármaco está siendo evaluado en dos ensayos en fase III en pacientes con AG: Spectri (NCT02247531) y Chroma (NCT02247479). Spectri tiene previsto finalizar a finales de 2017 y Chroma en 2018. Si son aprobados, Lampalizumab podría convertirse en el primer tratamiento potencial para la AG aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (Leng, 2017).

- **Eculizumab** (Alexion Pharmaceuticals)

Fue el primer inhibidor del complemento aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome urémico. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que interrumpe la cascada del complemento inhibiendo la activación de C5, impidiendo así la formación y la liberación de la anafilotoxina o péptido del complemento C5a cuya función es inducir la liberación de mediadores inflamatorios.

Un ensayo en fase II, el estudio COMPLETE (NCT00935883), evaluó la eficacia y la seguridad de la administración intravítrea de eculizumab en pacientes con AG. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la tasa de crecimiento de la lesión entre el grupo placebo y el grupo control, ni siquiera entre el grupo que recibió una alta dosis del fármaco (900 mg), con un crecimiento de 0.17 mm, y el que recibió una dosis baja (600 mg), con 0.16 mm. Sí se observaron mejoras en la AV medida en condiciones de baja luminancia. (Yehoshua et al. 2014).

- **ARC-1905** (Zimura®) (Ophthotech Corporation)

Aptámero pegilado que inhibe la activación de la vía alternativa del complemento bloqueando la escisión del factor C5 en los fragmentos C5a y C5b. Los aptámeros son oligonucleótidos de cadena sencilla sintéticos, más pequeños que los anticuerpos y generalmente no provocan una respuesta inmune. Un ensayo de fase II/III se está llevando a cabo actualmente para evaluar la eficacia del fármaco en pacientes con AG. La fecha estimada de finalización es Diciembre de 2018 (NCT02686658). (Hawksworth et al., 2017).

- **LFG316** (Novartis Pharmaceuticals)

Es un anticuerpo completamente humano con alta afinidad para C5, que puede prevenir su escisión con el fin de inhibir la cascada de activación del

complemento. El estudio en fase II para la forma atrófica (NCT01527500) en el que se administró una dosis vía intravítrea de 20 mg de LFG316 durante 18 meses, se completó en 2015 y los resultados aún no se han publicado (Xu y Chen, 2016).

- **POT-4** (Potentia/Alcon)

Es un péptido cíclico compuesto por 13 aminoácidos derivados de compstatina. El POT-4 se une de forma reversible a C3 e impide su activación proteolítica a C3a y C3b, así como la posterior liberación de todas las anafilatoxinas de la cascada, e impide la formación de un complejo de ataque a la membrana. Como inhibidor de C3, POT-4 inhibe las tres vías principales de activación del complemento. POT-4 tiene una liberación lenta debido a la formación de un gel intravítreo que forma un depósito, lo que proporciona una liberación sostenida del fármaco y una inhibición prolongada del complemento.

Se ha demostrado su efecto sobre la DMAE neovascular, sin embargo su eficacia en la forma seca todavía es desconocida (Xu y Chen, 2016; Yehoshua et al., 2011).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
Sirolimus	Inhibición de mTOR	Inyección subconjuntival	NCT00766649	Inefectivo
Acetato de glatiramer (Copaxone®)	Inducción de células T supresoras Regulación negativa citoquinas inflamatorias	Subcutánea	NCT00541333	Suspendido
Acetonido de fluocinolona (Iluvien)	Supresión de la inflamación mediada por glucocorticoides	Implante intravítreo	NCT00695318	Sin resultados publicados
Lampalizumab	Inhibición del factor D	Inyección intravítrea	NCT01602120	Reducción del área de la lesión
			NCT02247531	Fase III en curso
			NCT02247479	Fase III en curso
Eculizumab	Inhibición C5	intravenosa	NCT00935883	Mejora de la AV
ARC1905 (Zimura®)	Inhibición de C5	Inyección intravítrea	NCT02686658	En curso
LFG316	Inhibición de C5	Intravítrea	NCT01527500	Sin resultados publicados

POT-4	Inhibición de la activación proteolítica de C3	Intravítrea	Sin ensayos en AG	
-------	--	-------------	-------------------	--

Tabla 1. Agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la AG (Hanus et al., 2016; Meleth et al., 2011; Yehoshua et al., 2011)

2. AGENTES ANTIOXIDANTES

Se ha sugerido que el estrés oxidativo puede ser un componente crítico en la patogénesis de la DMAE. La retina es particularmente susceptible al estrés oxidativo debido a su alto consumo de oxígeno, a la alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados y a la exposición a la luz. Este estrés está causado por las especies reactivas de oxígeno y puede inducir la necrosis programada de las células del EPR, degenerándolo, así como inflamación crónica, dando lugar a una respuesta inmune patológica típica de la de DMAE.

Los fármacos en desarrollo con un papel antioxidante se exponen a continuación y están recogidos en la [Tabla 2](#).

- **OT-551** (National Eye Institute)

Es una hidroxilamina disustituida que ejerce un papel protector sobre el EPR. OT-551 se convierte por esterasas oculares a TEMPOL-H (TP-H), el metabolito activo que es antioxidante y un potente eliminador de radicales libres. En estudios en animales, la terapia tópica ha dado lugar a una excelente biodisponibilidad ocular, con niveles significativos de TP-H en la retina. Se demostró que el fármaco OT-551 posee además propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas (Yehoshua et al., 2011; Gupta et al., 2012). Además puede activar al factor de transcripción Nrf-2, que regula una gran número de genes incluyendo aquellos que codifican enzimas antioxidantes (Zarling et al., 2015).

OT-551 administrado como gotas oftálmicas, ha sido examinado en dos ensayos clínicos: OMEGA (OT-551 Multicenter Evaluation of Geographic Atrophy) y otro llevado a cabo por Othera Pharmaceuticals. El ensayo OMEGA (NCT00485394) investigó el efecto que tenía la administración de soluciones oftálmicas al 0.3 y al 0.45 % de OT-551 en participantes con AG. Sin embargo OT-551 no parecía reducir la progresión del área afectada, pero sí resultó exitoso en la reducción de la pérdida de visión y en la conservación de la AV (Zarling et al., 2015). Por su parte,

el ensayo realizado por Othera Pharmaceuticals (NCT00306488), estudió los efectos producidos al administrar una gota del agente en investigación tres veces al día en el ojo del estudio, sin encontrar efectos significativos en la reducción de la tasa de crecimiento de la lesión atrófica (Wong et al., 2010).

- **Ensayo AREDS2** (Age-Related Eye Disease Study 2) (National Eye Institute)

El estudio previo de **AREDS** (NCT00000145) en fase III demostró que los suplementos nutricionales que contenían vitamina C (500 mg), vitamina E (400 UI), β -caroteno (15 mg), zinc (80 mg) y cobre (2 mg), reducían el riesgo de progresión de la DMAE seca a una etapa más avanzada en aproximadamente un 25%. Estas altas dosis de vitaminas antioxidantes y zinc no pueden ser proporcionadas con una dieta normal ni con un multivitamínico. Esta fórmula no permite recuperar la visión pero puede resultar beneficiosa para los pacientes en fase avanzada de AG con alto riesgo de progresión (Fernández, 2017).

El ensayo **AREDS2** (NCT00345176) surge con el fin de comprobar si la adición de luteína y zeaxantina (carotenoides) y/o ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω 3 (ácido docosahexaenoico [DHA] + ácido eicosapentaenoico [EPA]), podía mejorar la formulación AREDS. Un objetivo secundario fue probar los efectos de la eliminación de β -caroteno y reducir la dosis de zinc de la formulación original.

Este ensayo a gran escala incluyó a más de 4000 participantes, con edades comprendidas entre 50 y 85 años y con un riesgo de progresión de la enfermedad moderado-alto. El estudio determinó que la luteína y la zeaxantina juntas parecían ser una alternativa más segura y eficaz al β -caroteno. Los análisis de los participantes tras 12 años de seguimiento en el ensayo concluyeron que aquellos individuos con la ingesta más alta de ácidos grasos ω 3 tenían un 30% menos de posibilidades de desarrollar los estadios avanzados de la enfermedad, tanto en su forma neovascular como en su forma atrófica (Hanus et al., 2016; Mary y Chew, 2014).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
OT-551	Eliminación de radicales libres	Tópica	NCT00306488	Inefectivo
			NCT00485394	Conservación de la AV
AREDS2	Suplemento nutricional antioxidante	Oral	NCT00345176	Reducción del riesgo de desarrollo de DMAE avanzada

Tabla 2. Agentes antioxidantes para el tratamiento de la AG (Hanus et al., 2016; Yehoshua et al., 2011)

3. MODULADORES DEL CICLO VISUAL

Otra estrategia para tratar la AG es interferir en el ciclo visual normal para disminuir la acumulación de metabolitos tóxicos como lipofuscina y AE2. Como se ha comentado, la lipofuscina es el componente principal de las drusas y el AE2 causa fototoxicidad en las células del EPR.

Por otra parte, se generan oxisteroles como subproductos del ciclo visual resultantes de la peroxidación del colesterol, esteroides y ácidos grasos. Un exceso de acumulación de oxisteroles da lugar a la muerte de los fotorreceptores y de las células epiteliales, lo que también resulta atrayente de macrófagos inductores de la inflamación.

Como consecuencia de estos hechos, el ciclo visual ha sido propuesto como diana potencial para el tratamiento de la DMAE no exudativa. Los fármacos con dicha diana se exponen a continuación y están recogidos en la [Tabla 3](#). El mecanismo de acción de los mismos se refleja en la Figura 4.

- **Fenretinida** (Sirion Therapeutics, Inc.)

Fenretinida tiene una estructura similar al retinol. El retinol (vitamina A) es necesario para el desarrollo del ciclo visual ya que pasará a 11-cis-retinal que unido a la opsina forma la rodopsina, pigmento visual. El retinol es reciclado y regenerado por el EPR. Sin embargo, en individuos predispuestos al desarrollo de DMAE, el proceso de reciclaje se ve comprometido, resultando en la acumulación de subproductos tóxicos de vitamina A, como lipofuscina y AE2, que preceden a la atrofia del tejido ocular.

El retinol entra en el ojo como un complejo ternario con proteína de unión al retinol (RBP) y transtiretina (TTR), que es la forma en la que es absorbido por el epitelio. El mecanismo de acción de la fenretinida consiste en competir con el retinol por la unión a la RBP, de forma que el complejo fenretinida-RBP se elimine de la circulación debido a su pequeño tamaño, reduciendo así la entrega de vitamina A al ojo y la acumulación de toxinas en el EPR. Así se regula eficazmente el metabolismo del fotorreceptor, reduciéndolo (Charters, 2011).

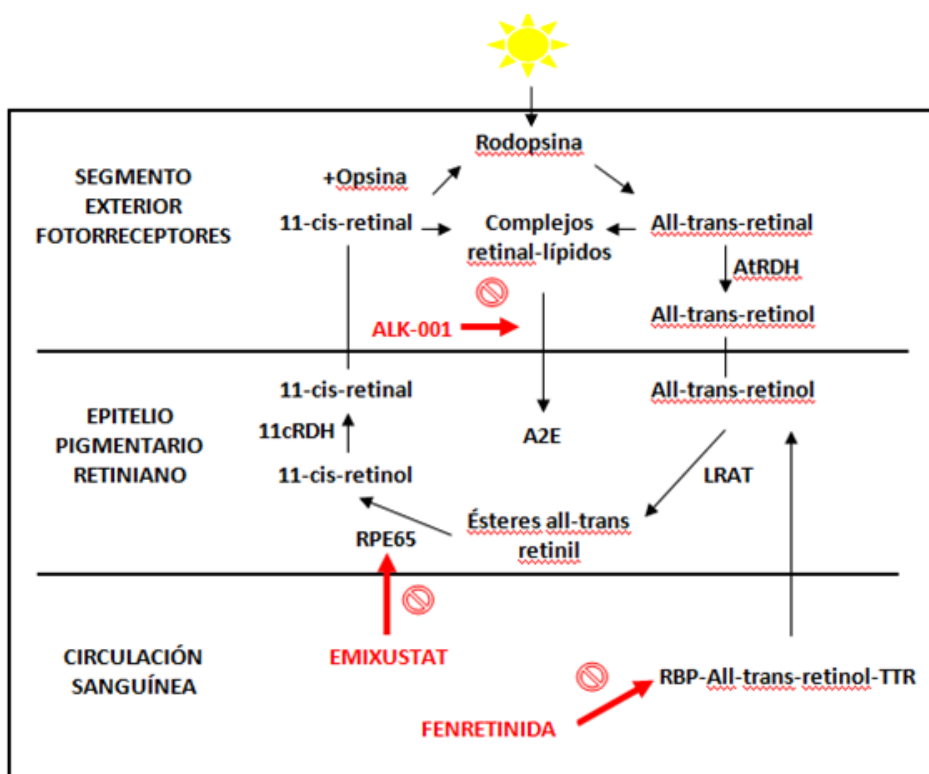


Figura 4. Esquema de los mecanismos de acción de los moduladores del ciclo visual.

Se llevó a cabo un estudio de 2 años (NCT00429936) en el que 59 pacientes recibieron placebo, 47 pacientes recibieron una dosis diaria de 100 mg de fenretinida y 47 pacientes recibieron una dosis diaria de 300 mg del compuesto. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes que recibieron cualquiera de las dosis de fenretinida tenían aproximadamente la mitad del riesgo de progresar a DMAE húmeda a los 2 años en comparación con los que recibieron placebo. El tamaño de la lesión atrófica entre los pacientes en el grupo de 300 mg se mantuvo estable entre 12 meses y 24 meses. Además, la RBP se redujo más del 60% en el 43% de los pacientes en el grupo de 300 mg. El crecimiento medio de la lesión respecto al valor basal fue del 30% en el grupo de 300 mg y del 50% en el grupo placebo. Los pacientes con disminución del tamaño de la lesión perdieron

seis letras de AV entre 12 meses y 24 meses mientras que los pacientes del grupo placebo perdieron once letras a los 24 meses (Mata et al., 2013).

- **Emixustat (ACU-4429) (Acucela Inc.)**

Es un compuesto no retinoide que modula directamente la biosíntesis de los cromóforos visuales a través de la inhibición de la proteína isomerasa 65 específica del EPR (RPE65) con el objetivo de disminuir la tasa de procesamiento de vitamina A en el ciclo visual. RPE65 convierte all-trans retinol a 11-cis-retinol para que pueda volver a entrar en el ciclo visual. En el ciclo visual el proceso de transducción de la señal luminosa se basa en la activación de la rodopsina por la luz. La forma del retinol unido a opsina es el 11-cis-retinal, que es el responsable de la absorción de la luz. En presencia de luz, el 11-cis-retinal pasa a la conformación all-trans y activa a la rodopsina. Emixustat, al inhibir a la isomerasa impide que se forme el 11-cis-retinal, necesario para que se una a la opsina y forme rodopsina para iniciar un nuevo ciclo de activación (Hanus et al., 2016; Charters, 2013).

Dado que actúa como un inhibidor enzimático, tiene un efecto más prolongado que otros fármacos que actúan reduciendo la disponibilidad de precursor. Los efectos secundarios relacionados con la dosis son la discromatopsia y la adaptación tardía a la oscuridad, lo cual se esperaba al alterar el metabolismo de los bastones. El efecto farmacológico es reversible al cesar la administración del fármaco y el metabolismo vuelve a su estado basal una o dos semanas después de su interrupción (Gupta et al., 2012; Charters, 2013).

Un estudio de fase II multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, evaluó la seguridad, tolerabilidad y los efectos farmacodinámicos de Emixustat (NCT01802866). Setenta y dos sujetos recibieron aleatoriamente una dosis diaria oral de Emixustat o de placebo durante un máximo de 90 días. Este ensayo finalizó en 2016 confirmando la actividad del Emixustat como regulador del ciclo visual, pero se desconoce si efectivamente contribuye a la reducción de la progresión de la lesión.

- **ALK-001 (Alkeus Pharmaceuticals, Inc.)**

Es una molécula de vitamina A modificada, deuterada en la posición C20 (Holz et al., 2014). El deuterio es un isótopo de hidrógeno estable, seguro y no radiactivo que se ha utilizado ampliamente en estudios metabólicos y clínicos humanos. Se

ha sugerido que la síntesis no enzimática de AE2 en la retina implica la división del enlace C20-H del retinaldehído. La incorporación de deuterio puede estabilizar el enlace C20-D e inhibir la producción de A2E. Esto a su vez ralentizará la formación de lipofuscina y apoptosis de células del EPR.

La demostración de la eficacia de los derivados deuterados de la vitamina A en modelos animales requirió la sustitución completa de las formas naturales de vitamina A por sus análogos deuterados, lo cual produjo una reducción del 80% en la acumulación de AE2 después de tres meses de tratamiento. Queda por demostrar si la eficacia preclínica puede traducirse en eficacia clínica en seres humanos manteniendo en una dieta estándar de vitamina A. Si se requiere el reemplazo completo de la vitamina A natural por su análogo C20-D, puede ser necesaria una eliminación completa de los alimentos que sean fuente de esta vitamina, lo cual resultaría inalcanzable. Es por esto que el fármaco se encuentra actualmente en fase preclínica, habiéndose completado únicamente la fase I (NCT02230228).

A pesar de estas limitaciones, ALK-001 representa un enfoque potencialmente atractivo como inhibidor de la formación de productos tóxicos retinianos ya que además no presenta los efectos secundarios típicos de otros inhibidores (Petrukhin, 2013).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
Fenretinida	Competición con el retinol por la unión a RBP	Oral	NCT00429936	Reducción de la progresión de la lesión y de la pérdida de AV
Emixustat	Inhibición de la isomerasa RPE65	Oral	NCT01802866	Sin resultados publicados
ALK-001	Análogo de la vitamina A	Oral	NCT02230228	Sin resultados publicados

Tabla 3. Moduladores del ciclo visual.

4. AGENTES POTENCIADORES DE LA PERFUSIÓN COROIDEA

La circulación coroidea satisface todas las necesidades metabólicas de la retina así como también se ocupa de eliminar los desechos de la misma.

Los estudios clínicos sugieren que el flujo sanguíneo coroideo está comprometido en los sujetos que padecen DMAE. Como consecuencia, los residuos metabólicos se acumulan en los fotorreceptores, en la membrana de Bruch y en las células del EPR. Este hecho presagia un alto riesgo de progresión hacia AG, por tanto, la mejora de dicho flujo sanguíneo podría ser una estrategia adecuada para evitar el avance de la enfermedad.

Los fármacos de este grupo se exponen a continuación y están recogidos en la [Tabla 4](#).

- **MC - 1101** (MacuCLEAR, Inc.)

Es un agente tópico que tiene como objetivo restaurar la función del EPR a través de sus efectos antioxidantes y vasodilatadores (Yehoshua et al., 2011). El efecto secundario más común es la hiperemia transitoria, la cual es esperable dado el mecanismo de acción del fármaco (Ralston et al., 2009).

Según un estudio (NCT01013376) llevado a cabo en 31 sujetos, de los cuales 11 presentaban DMAE no exudativa y 20 estaban sanos, el MC-1101 fue bien tolerado y se observaron aumentos modestos en el flujo sanguíneo 30, 60 y 120 minutos después de la dosificación en los pacientes afectados. Los resultados de este estudio no se encuentran publicados oficialmente (Holz et al., 2014).

- **Trimetazidina** (Institut de Recherches Internationales Servier)

Es un agente antiisquémico que se suele utilizar como tratamiento profiláctico de la angina de pecho, ya que se cree que tiene un efecto citoprotector en condiciones isquémicas gracias a que disminuye la acumulación de glutamato, así como para tratar las pérdidas de AV y de campo visual de origen vascular. Su objetivo principal sería frenar el avance de la DMAE seca (Cohen et al., 2012).

Se inició un ensayo clínico de fase III con el fin de comparar los efectos de la administración oral de 2 comprimidos diarios de liberación modificada de 35 mg de trimetazidina (TMZ) con la administración de placebo durante un período de 3 a 5 años en pacientes con alto riesgo de padecer DMAE avanzada (ISRCTN99532788) (Corbe, 2009). En este estudio se tomaron como criterios de evaluación la aparición de un área de atrofia mayor de 1/3 diámetros de disco y el número y área de las drusas y de las lesiones del EPR. Solo el 16% de los pacientes tratados con TMZ desarrollaron este área de atrofia, aunque los resultados no son válidos desde el punto de vista estadístico como para considerar la TMZ como fármaco efectivo (Cohen et al., 2012; Taskintuna, 2016).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
MC-1101	Vasodilatador	Tópica	NCT01013376	Aumento del flujo sanguíneo coroideo
Trimetazidina	Disminución de la acumulación de glutamato	Oral	ISRCTN99532788	Inefectivo

Tabla 4. Agentes potenciadores de la perfusión coroidea

5. AGENTES NEUROPROTECTORES

La pérdida de visión que tiene lugar en la AG se debe a la muerte de los fotorreceptores, por lo que un tratamiento lógico sería prevenir la apoptosis de los mismos (Buschini et al., 2015). Cuando la retina se encuentra en una situación de estrés, su tendencia natural es activar vías alternativas con el fin de prolongar o retrasar su destrucción. La activación de estas vías es crucial para retrasar la muerte celular de los fotorreceptores a causa de la lesión. En esta línea surge la propuesta de buscar agentes neurotróficos o de supervivencia (Chinsky et al., 2012).

Para ser considerado neuroprotector, el agente debe cumplir los siguientes requisitos (Saylor et al., 2009):

- Sus receptores deben estar en los tejidos diana: sin receptores específicos en las células ganglionares de la retina el agente neuroprotector no podrá actuar a dicho nivel.
- La penetración en la retina debe ser óptima a niveles farmacológicos: es necesario que el fármaco sea capaz de atravesar las barreras estructurales oculares para actuar a nivel retiniano.
- Capacidad de producir cambios intracelulares que interrumpan los mecanismos programados de muerte celular.
- Demostración de eficacia similar en los ensayos clínicos.

Entre los agentes neuroprotectores en estudio se encuentran (Tabla 5):

- **Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF) (Neurotech)**

Pertenece a la familia IL-6. La IL-6 es una citoquina con un papel en la inflamación, hematopoyesis, angiogénesis, diferenciación celular y supervivencia neuronal. En la retina, la IL-6 es sintetizada por las células de Müller y por el EPR. Tras sugerir la

posible función neuroprotectora de la IL-6 en lesiones oculares, se demostró que la inyección intravítrea de la misma en una situación de daño isquémico aumentaba la supervivencia de las células ganglionares de la retina. Surge así la hipótesis de la capacidad de la IL-6 para preservar los fotorreceptores (Chong et al., 2008).

CNTF surge como potenciador de la supervivencia de las células retinianas y demuestra ser efectivo como inhibidor de la apoptosis de las células epiteliales. De hecho, ha mostrado resultados prometedores atenuando la progresión de la degeneración retiniana en modelos animales (Wong et al., 2017). Neurotech desarrolló un sistema de liberación sostenida que libera CNTF durante un año o más. Para crear este sistema se recurrió a tecnología de encapsulamiento celular, creando el implante NT-501. Este implante se desarrolla mediante el encapsulamiento de alrededor de 2×10^5 células del EPR humanas, manipuladas para producir grandes cantidades de este agente neurotrófico, en un dispositivo que mide aproximadamente 6 mm x 1 mm cuya membrana es semipermeable, lo que permite que CNTF pueda difundir desde dicho dispositivo (Emerich y Thanos, 2008). El implante ha demostrado seguridad y eficacia en la secreción localizada del fármaco sin necesidad de inmunosupresores.

NT-501 fue evaluado para pacientes con AG en un ensayo de fase II de 12 meses de duración (NCT00447954) demostrando una eficacia insuficiente. A pesar del aumento del espesor macular, de $6,42 \text{ mm}^3$ al inicio hasta $7,22 \text{ mm}^3$ a los 12 meses después, demostrado mediante OCT, y de la estabilización de la AV mejor corregida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el área de la lesión atrófica ni en la sensibilidad en campo visual entre el grupo tratado y el grupo control (Zhang et al., 2011; Wong et al., 2017). Esto puede atribuirse a una falta de comprensión en el mecanismo causal de la enfermedad. Además, para que sea posible una acción exitosa de fármacos novedosos como el CNTF, es crucial comprender las correlaciones entre los mecanismos de enfermedad animal y humana.

Actualmente hay estudios clínicos en curso para evaluar el NT-501 como posible tratamiento del glaucoma y de la telangiectasia macular.

- **Brimonidina** (Allergan, Irvine, CA)

La brimonidina es un agonista altamente selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos, que se encuentran en la retina y en la cabeza del nervio óptico de

animales, fundamento del papel neuroprotector que ejerce. Sin embargo, los estudios todavía tienen que confirmar la presencia de estos receptores en la cabeza del nervio óptico humano. La estimulación de los receptores α_2 parece intervenir en la activación neuroprotectiva ya que tiene como resultado la atenuación del daño en el nervio óptico.

Cuando se produce daño isquémico, la administración sistémica de brimonidina rescata del 26 al 33% de la población de las células ganglionares de la retina, mientras que la administración tópica previene la pérdida del 55% con una duración del efecto de 21 días.

El mecanismo de acción de la brimonidina no se conoce completamente. Por ejemplo, la degeneración del nervio óptico en ratas conduce a la acumulación de niveles elevados de excitotoxinas intracelulares como aspartato y glutamato. La activación de los receptores α_2 adrenérgicos por la brimonidina reduce los niveles de glutamato. Otros estudios determinan que la administración intravítrea de brimonidina en ratas tiene como resultado una elevación de los factores neurotróficos, los cuales son importantes para preservar las células ganglionares retinianas. Por último, parece que la activación por brimonidina de receptores α_2 está relacionada con la regulación de las vías de señalización de supervivencia celular y de los genes antiapoptóticos tales como Bcl - 2 y BCL - X_L (Saylor et al., 2009). Todo ello pone de manifiesto que las propiedades neuroprotectoras de brimonidina son probablemente multifactoriales.

Un estudio aleatorizado en fase II (NCT00658619) evaluó la eficacia de la brimonidina en 119 pacientes con AG bilateral. Los pacientes se dividieron en tres grupos (200 ó 400 μ g de fármaco administrado y un grupo control) y se les inyectó una matriz polimérica biodegradable de brimonidina. El implante liberaba el fármaco al tejido retiniano durante un período de 3 meses. Dado que los resultados fueron equívocos, un segundo estudio (NCT02087085) está en marcha con una muestra más grande para evaluar el efecto de la brimonidina en pacientes con AG hasta un seguimiento de 24 meses (Sacconi et al., 2017).

- **Tandospirona (AL-8309B)** (Alcon Research Ltd., Ft. Worth, TX)

Es un agonista selectivo del receptor de serotonina 5-HT_{1A} que se encuentra en fase de desarrollo como una solución oftálmica tópica para uso en AG (Yehoshua et al., 2011). Aunque los agonistas de 5-HT_{1A} se han usado principalmente para tratar la ansiedad y la depresión, esta clase de compuestos es conocida por su

actividad protectora de células en situaciones de isquemia del sistema nervioso. Debido al posible papel neuroprotector de la activación del receptor 5-HT1A, se inició la búsqueda de un agonista específico de dicho receptor. Sobre esta base surge la tandospirona. Este fármaco fue investigado en un ensayo clínico en fase III (NCT00890097) conocido como Evaluación de Tratamiento de Atrofia Geográfica (GATE) en pacientes con DMAE seca (Jaffe et al., 2015). Los pacientes incluidos, que tienen 55 años o más y padecen únicamente AG, recibieron una gota de una solución oftálmica (1,75%, 1,0%, o placebo) dos veces al día en el ojo de estudio durante 2 años. El estudio finalizó con un resultado desfavorable, ya que la administración de la tandospirona no ralentizó el crecimiento de la lesión (Taskintuna et al., 2016).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
CNTF	Potenciador de la supervivencia e inhibidor de la apoptosis	Intravítrea	NCT00447954	Aumento del espesor macular Estabilización de la AV
Brimonidina	Agonista selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos	Intravítrea	NCT02087085	En curso
Tandospirona	Agonista selectivo del receptor 5-HT1A	Tópica	NCT00890097	Inefectivo

Tabla 5. Agentes neuroprotectores

Además de estos fármacos, se ha propuesto otro grupo de agentes protectores cuya diana es el péptido β -amiloide (Tabla 6). El péptido β -amiloide, el componente proinflamatorio mayoritario de las placas características de la enfermedad de Alzheimer, está también presente en las drusas y se ha relacionado con la degeneración de los fotorreceptores y de las células epiteliales. Además, es un conocido activador del sistema del complemento, desempeñando así un papel inflamatorio que contribuye también, a su vez, a la progresión de la enfermedad. Atendiendo a este hallazgo, la búsqueda de inhibidores de dicho péptido también podría ser una posible vía de tratamiento de la enfermedad.

- **MRZ-99030** (Merz Pharmaceuticals GmbH)

Actualmente está en fase de estudio para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, de glaucoma y de la DMAE seca. Es un dipéptido que contiene D-triptófano y ácido 2-amino-2-metilpropiónico que actúa como modulador de la agregación del péptido β -amiloide. Su objetivo principal es prevenir la formación de especies β -amiloideas oligoméricas tóxicas solubles. La buena tolerabilidad local y biodisponibilidad tópica en los tejidos diana en modelos animales hacen que MRZ-99030 sea un firme candidato para el tratamiento no invasivo de las retinopatías asociadas con el péptido β -amiloide (Parsons et al., 2015). Se ha llevado a cabo un ensayo clínico que valora su eficacia en pacientes con glaucoma pero aún no se han desarrollado estudios en casos de AG.

- **GSK933776** (GlaxoSmithKline)

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido a la región N-terminal de A β para impedir su unión al receptor y modular los niveles de este péptido. (Volz y Pauly, 2015).

El anticuerpo se encuentra actualmente en un estudio en fase II diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de este tratamiento en 184 pacientes con AG. El estudio evalúa el cambio en el área de atrofia después de administrar infusiones intravenosas anti-A β de 3, 6 y 15 mg/kg de concentración. En este estudio, en el que se tomaron medidas a los 6, 12 y 18 meses desde el inicio del tratamiento (NCT01342926). Se desconoce su efectividad ya que los resultados de este estudio no se encuentran publicados.

- **RN6G** (Pfizer)

RN6G es un anticuerpo monoclonal humanizado destinado a prevenir la acumulación de amiloide β -40 y β -42 y conservar fotorreceptores y el EPR. Se han llevado a cabo ensayos en ratones con DMAE en los cuales la administración intraperitoneal de RN6G tuvo como resultado una reducción de los niveles de A β . Los estudios de seguridad y tolerabilidad en pacientes con DMAE seca no mostraron efectos adversos severos (NCT00877032). En estos estudios la administración del fármaco fue vía intravenosa, apareciendo dolores de cabeza e iritis como principales efectos secundarios.

Actualmente no se han publicado resultados que confirmen la eficacia en RN6G en pacientes con atrofia geográfica (NCT01577381). La investigación se está

centrando en mejorar la farmacocinética del fármaco con el fin de aumentar su concentración intraocular (Volz y Pauly, 2015).

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYO CLÍNICO	RESULTADOS
MRZ-99030	Modulador de la agregación del péptido β -amiloide	Tópica	Sin ensayos en AG	
GSK933776	Modulador de los niveles de concentración del péptido β -amiloide	Intravenosa	NCT01342926	Sin resultados publicados
RN6G	Prevención de la acumulación del péptido β -amiloide	Intravenosa	NCT01577381	Sin resultados publicados

Tabla 6. Agentes moduladores del péptido β -amiloide

6. TERAPIA BASADA EN CÉLULAS MADRE

La terapia basada en células madre representa un nuevo enfoque terapéutico emergente mediante el cual se pueden tratar enfermedades degenerativas de la retina. El descubrimiento de células madre pluripotentes humanas aumentó las posibilidades de desarrollar novedosos tratamientos para enfermedades para las cuales aun no existía cura.

Debido a que aún no se conoce un tratamiento farmacológico efectivo para la AG, el trasplante celular representa una solución atractiva contra dicha patología. La base de esta terapia sería reemplazar las células del EPR por otras sanas, lo que en teoría podría revitalizar los fotorreceptores degenerados y restaurar la función macular.

En principio, hay dos tipos de células madre: embrionarias (hESC) o inducidas (iPSC). Las hESC son células madre pluripotentes derivadas de la masa celular interna del blastocisto, una célula embrionaria sin diferenciar. Según las condiciones de cultivo estas células pueden mantener un fenotipo sin diferenciar y crecer indefinidamente o madurar hacia una población celular concreta, como células del EPR o fotorreceptores. Por su parte, las células iPSC son células adultas que han sido genéticamente reprogramadas para convertirse en pluripotentes.

Sin embargo, aunque estas células son funcionalmente idénticas a las células del EPR no lo son desde el punto de vista genético. Por ello, aunque las células trasplantadas se

integren en la retina huésped, solo un pequeño número de ellas expresa la función de fotorreceptor. Esto dificulta aún más el proceso y hace necesario distinguir cuál sería la fase precursora óptima para el trasplante.

Otro problema que se plantea es que, aunque lo ideal sería utilizar células autólogas iPSC para evitar el rechazo inmunológico, éstas podrían resultar inmunogénicas durante el proceso de reprogramación ya que son portadoras de genes relacionados con la DMAE.

La metodología para llevar a cabo el trasplante también plantea ciertas complicaciones. En principio se pensó trasplantar las células en suspensión, sin embargo, el nivel de integración y supervivencia de las mismas era muy pobre. Por ello se pensó en trasplantar una lámina de células pero, mientras la suspensión supone una retinotomía muy poco invasiva a través de una aguja fina, el trasplante laminar implica una retinotomía más agresiva que aumenta los riesgos y las complicaciones postoperatorias. Los últimos avances para solventar este problema se están centrando en biogel inyectables de ácido hialurónico como portadores de células retinianas (Kvanta y Grudzinska, 2014).

Se han publicado datos preliminares sobre el primer paciente con AG tratado con células EPR derivadas de hESC (NCT01344993) (Schwartz et al., 2012). Este paciente recibió una inyección subretiniana de 50.000 células en suspensión y se llevó a cabo un seguimiento del mismo durante 4 meses. Hasta ese momento no se observó hiperproliferación, crecimiento anormal o reacción inmunológica. Alentado por este resultado, el estudio tiene previsto incluir a 12 pacientes que recibirán una dosis creciente de hasta 200.000 células. Estos resultados no serán concluyentes ya que el estudio está diseñado para probar la seguridad del procedimiento, pero aún no se ha optimizado el protocolo para evaluar los resultados funcionales.

En resumen, aunque ha habido avances significativos en este campo que han planteado la posibilidad de utilizar esta técnica todavía hay cuestiones determinantes como la gestión del posible rechazo del trasplante, la supervivencia a largo plazo de las células injertadas o la definición de la metodología clínica adecuada que deben abordarse para que el tratamiento exitoso de la AG sea posible.

CONCLUSIONES

- La atrofia geográfica continúa siendo una enfermedad sin tratamiento efectivo que causa elevados índices de ceguera legal a nivel mundial. Solo se han podido establecer recomendaciones preventivas. Es necesario determinar cuál es la etiología principal de la patología para esclarecer la búsqueda de un tratamiento.
- Numerosos compuestos son objeto de ensayos clínicos en el desarrollo de una terapia potencial para la atrofia geográfica. Según la diana terapéutica podemos destacar a aquellos que han demostrado ser firmes candidatos para el tratamiento:
 - Entre los *agentes antiinflamatorios*, el **lampalizumab** es el único fármaco que se encuentra en un ensayo clínico en fase III. Es el que ha obtenido los mejores resultados, llegando a reducir la progresión de la lesión hasta en un 44%. Se espera que su administración como tratamiento de elección sea una realidad en un futuro muy próximo.
 - Entre los *agentes antioxidantes*, el complejo alimenticio **AREDS2** resulta efectivo en la reducción del riesgo de desarrollo de la fase avanzada de la enfermedad.
 - Entre los *moduladores del ciclo visual*, la **fenretinida** reduce la progresión de la lesión y la pérdida de AV.
 - Entre los *agentes potenciadores de la perfusión coroidea*, el **MC-1101** consigue aumentos modestos del flujo sanguíneo coroideo por su acción vasodilatadora, favoreciendo así la eliminación de los productos de desecho.
 - En el grupo de los *agentes neuroprotectores*, el **CNTF** logra un aumento del espesor macular y la estabilización de la AV, aunque no retrasa la progresión de la atrofia.
 - Se espera que la *terapia con células madre* sea una alternativa real y exitosa en un futuro aunque todavía deben salvarse muchos obstáculos para poder desarrollarla.

BIBLIOGRAFÍA

A Phase 2/3 Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura® (Anti-C5 Aptamer) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to Dry Age-Related Macular Degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686658?term=NCT02686658&rank=1>. [Consultado en Junio 2017].

A Pilot Study of the Safety of MC-1101 in Both Normal Volunteers and Patients With Early Dry AMD. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013376>. [Consultado en Mayo 2017].

A Safety and Efficacy Study of Brimonidine Intravitreal Implant in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration (BEACON).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087085?term=NCT02087085&rank=1>. [Consultado en Junio 2017].

A Study Investigating the Efficacy and Safety of Lampalizumab Intravitreal Injections in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration (CHROMA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247479?term=NCT02247479&rank=1>. [Consultado en Junio 2017].

A Study Investigating the Safety and Efficacy of Lampalizumab Intravitreal Injections in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration (SPECTRI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02247531?term=nct02247531&rank=1>. [Consultado en Junio 2017].

A Study of an Encapsulated Cell Technology (ECT) Implant for Patients With Atrophic Macular Degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447954?term=NCT00277134&rank=1>. [Consultado en Mayo 2017].

Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345176?term=NCT00345176&rank=1>. [Consultado en Abril 2017]

An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Lampalizumab in Participants With Geographic Atrophy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01602120>. [Consultado en Junio 2017]

Augood C, Vingerling J, de Jong P, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch. Ophthalmol.* 2006;124(4):529–35.

Assink J, Klaver C, Houwing-Duistermaat J, Wolfs R, van Duijn C, Hofman A et al. Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease. A population-based familial risk study. *Ophthalmol.* 2005; 112(3):482-487.

Biarnés Pérez M. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE). *Epidemiología, clasificación, evaluación y tratamiento. Gac. Optom. y óptica oftálmica.* 2016;519:48–55.

Bird A, Bressler N, Bressler S, Chisholm I, Coscas G, Davis M. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv.*

Ophthalmol. 1995;39(5):367–74.

Buschini E, Fea AM, Lavia CA, Nassisi M, Pignata G, Zola M et al. Recent developments in the management of dry age-related macular degeneration. Clin. Ophthalmol. 2015;9:563–74.

Charters L. Fenretinide slows lesion growth: geographic atrophy. Ophthalmol. Times. 2011;36(8):33–35.

Charters L. How emixustat hydrochloride may help geographic atrophy. Ophthalmol. Times. 2013;38(14):16.

Chinsky ND, Besirli CG, Zacks DN. Retinal neuroprotection in dry age-related macular degeneration. Drug Discov. Today Ther. Strateg. 2012;10(1):e21–e24.

Chong DY, Boehlke CS, Zheng QD, Zhang L, Han Y, Zacks DN. Interleukin-6 as a photoreceptor neuroprotectant in an experimental model of retinal detachment. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008;49(7):3193–200.

Clinical Study to Investigate Safety and Efficacy of GSK933776 in Adult Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01342926?term=NCT01342926&rank=1>.

[Consultado en Junio 2017].

Cohen S-Y, Bourgeois H, Corbe C, Chaine G, Espinasse-Berrod MA, Garcia-Sanchez J et al. Randomized clinical trial France DMLA2: effect of trimetazidine on exudative and nonexudative age-related macular degeneration. Retina. 2012;32(4):834–43.

Corbe C. Effect of trimetazidine MR 35 mg on the emergence of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration. BioMed Cent. 2009 [en línea] [Consultado en Mayo 2017]

Disponible en:

<https://www.isrctn.com/ISRCTN99532788?q=ISRCTN99532788&filters=&sort=&offset=1&totalResults=1&page=1&pageSize=10&searchType=basic-search>

Cruz González F. Estudio clínico y genético de la degeneración macular asociada a la edad. 1ª. Salamanca, ES: Ediciones Universidad de Salamanca; 2012.

Delcourt C, Díaz J, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Arch. Ophthalmol. 1998;116(8):1031–35.

Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001;42(8):1855–66.

Despriet DDG, Klaver CCW, Witteman JCM, Bergen AAB, Kardys I, De Maat MPM et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. JAMA. 2006;296(3):301–9.

Complement Inhibition With Eculizumab for the Treatment of Non-Exudative Macular Degeneration (AMD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00935883?term=NCT00935883&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Efficacy, Safety And Tolerability Study Of RN6G In Subjects With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577381?term=NCT01577381&rank=1>. [Consultado en Junio 2017].

Emerich D, Thanos C. NT-501: an ophthalmic implant of polymer-encapsulated ciliary neurotrophic factor-producing cells. Curr. Opin. Mol. Ther. 2008;10(5):506–15.

Fauci AS, Harrison TR. HARRISON. Principios de Medicina Interna. Vol I. 17^a ed. Mexico, D.F: McGraw Hill Interamericana; 2009.

Fernández Aragón S. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Gac. Optom. y óptica oftálmica. 2017;525:40–9.

Fluocinolone Acetonide Intravitreal Inserts in Geographic Atrophy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00695318?term=NCT00695318&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Am. J. Ophthalmol. 2000;130(5):658–63.

Gupta R, Shorya A, Dave A, Singh HI, Tinwala S. Pharmacologic Treatment of Atrophic Age Related Macular Degeneration : An update. Del J Ophthalmol. 2012;22(4):295–9.

Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. Major Review: The Genetics of Age-Related Macular Degeneration: A Review of Progress to Date. Surv. Ophthalmol. 2006;51(4):316–63.

Hanus J, Zhao F, Wang S. Current therapeutic developments in atrophic age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2016;100(1):122–7.

Hawksworth O, Li X, Coulthard L, Wolvetang E, Woodruff T. New concepts on the therapeutic control of complement anaphylatoxin receptors. Molecular Immunology. 2017.

Hoffmann-La Roche. Roche presents lampalizumab biomarker data from phase II study in advanced form of dry macular degeneration. 2013 [en línea]. [Consultado en Junio 2017]. Disponible en: <http://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2013-11-16.htm>

Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, Van Lookeren M. Geographic atrophy: Clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079–91.

Intravitreal LFG316 in Patients With Age-related Macular Degeneration (AMD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527500?term=NCT01527500&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Jaffe GJ, Schmitz-Valckenberg S, Boyer D, Heier J, Wolf-Schnurrbusch U, Staurenghi G et al. Randomized Trial to Evaluate Tansospirone in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GATE Study. *Am. J. Ophthalmol*. 2015;160(6):1226–34.

Kauper K, McGovern C, Sherman S, Heatherton P, Rapoza R, Stabila P et al. Two-Year Intraocular Delivery of Ciliary Neurotrophic Factor by Encapsulated Cell Technology Implants in Patients with Chronic Retinal Degenerative Diseases. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci*. 2012;53(12): 7484-91.

Kuppermann D. Drug Delivery Implants for Geographic Atrophy. *Retina Today*. 2012;6:65-68.

Kvanta A, Grudzinska MK. Stem cell-based treatment in geographic atrophy: Promises and pitfalls. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):21–6.

Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong P. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur. J. Epidemiol*. 2003;18(9):845–54.

Leng T. Predicting Geographic Atrophy Growth With SD-OCT. *Retina Today*. 2017;12(4):61-2.

Mary EA, Chew EY. AREDS2: Perspectives, Recommendations, and Unanswered Questions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014; 25(3): 186–90.

Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(3):498–507.

McCarthy LC, Newcombe PJ, Whittaker JC, Wurzelmann JI, Fries MA, Burnham NR et al. Predictive Models of Choroidal Neovascularization and Geographic Atrophy Incidence Applied to Clinical Trial Design. *Am. J. Ophthalmol*. 2012;154(3):568–78.

Meleth AD, Wong WT, Chew EY. Treatment for atrophic macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):190–3.

Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol. Rep.* 2006;58(3):353–63.

OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00306488?term=NCT00306488&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Parsons CG, Ruitenbergh M, Freitag CE, Sroka-Saidi K, Russ H, Rammes G. MRZ-99030 - A novel modulator of A β aggregation: I - Mechanism of action (MoA) underlying the potential neuroprotective treatment of Alzheimer's disease, glaucoma and age-related macular degeneration (AMD). *Neuropharmacology*. 2015;92:158–69.

Patel HR, Eichenbaum D. Geographic atrophy: clinical impact and emerging treatments. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2015;46(1):8–13.

Petrukhin K. Pharmacological inhibition of lipofuscin accumulation in the retina as a therapeutic strategy for dry AMD treatment. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* 2013;10(1):e11–e20.

Phase 1 Safety Study of ALK-001 in Healthy Volunteers. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230228?term=NCT02230228&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Pilot Study of the Evaluation of Subconjunctival Sirolimus in the Treatment of Bilateral GA Associated With AMD (SIRGA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00766649?term=NCT00766649&rank=1>. [Consultado en Abril 2017]

Quiroz-Mercado H. *Retina: diagnóstico y tratamiento*. 1ª ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 1996.

Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Human Molecular Genetics*. 2005;14(21):3227–36.

Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(1):69-77.

Safety and Tolerability of Sub-retinal Transplantation of hESC Derived RPE (MA09-hRPE) Cells in Patients With Advanced Dry Age Related Macular Degeneration (Dry AMD).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344993?term=NCT01344993&rank=1>. [Consultado en Mayo 2017].

Safety and Efficacy Assessment Treatment Trials of Emixustat Hydrochloride (SEATTLE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802866?term=NCT01802866&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Saylor M, McLoon LK, Harrison AR, Lee MS. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent: an evidence-based review. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(4):402–6.

Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet.* 2012;379(9817):713–20.

Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1997;123(2):199-206.

Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119(8):1191–9.

Sikorav A, Semoun O, Zweifel S, Jung C, Srour M, Querques G et al. Prevalence and quantification of geographic atrophy associated with newly diagnosed and treatment-naïve exudative age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101(4):438-44.

Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:761-67.

Study of Fenretinide in the Treatment of Geographic Atrophy Associated With Dry Age-Related Macular Degeneration.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00429936?term=NCT00429936&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Taskintuna I, Elsayed M, Schatz P. Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23:13-26.

The OMEGA Study: Use of Eye Drops to Treat Geographic Atrophy Associated With Age-Related Macular Degeneration (Dry AMD).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00485394?term=NCT00485394&rank=1>. [Consultado en Abril 2017].

Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1280-7.

Volz C, Pauly D. Antibody therapies and their challenges in the treatment of age-related macular degeneration. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;95:158–72.

Weekly Vaccination With Copaxone as a Potential Therapy for Dry Age-related Macular Degeneration. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541333?term=NCT00541333&rank=1> . [Consultado en Abril 2017].

Wong FSY, Tsang KK, Lo ACY. Delivery of therapeutics to posterior eye segment: cell-encapsulating systems. *Neural Regen Res.* 2017; 12(4): 576–7.

Wong WT, Dresner S, Forooghian F, Glaser T, Doss L, Zhou M et al. Treatment of geographic atrophy with subconjunctival sirolimus: results of a phase I/II clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2941–50.

Wong WT, Kam W, Cunningham D, Harrington M, Hammel K, Meyerle CB et al. Treatment of geographic atrophy by the topical administration of OT-551: Results of a phase II clinical trial. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(12):6131–9.

Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2016;787:94–104.

Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ et al. Variant of the HTRA1 Gene Increases Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration. *Science*. 2006;314(5801): 992-3.

Yehoshua Z, de Amorim A, Nunes RP, Gregori G, Penha FM, Moshfeghi AA et al. Systemic Complement Inhibition with Eculizumab for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(3):693–701.

Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Albin TA. Current Clinical Trials in Dry AMD and the Definition of Appropriate Clinical Outcome Measures. *Semin. Ophthalmol.* 2011;26(3):167–80.

Zarepari S, Branham KEH, Li M, Shah S, Klein RJ, Ott J et al. Strong association of the Y402H variant in complement factor H at 1q32 with susceptibility to age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77(1):149-53.

Zarling J, Brunt V, Vallerga A, Li W, Tao A, Zarling D et al. Nitroxide pharmaceutical development for age-related degeneration and disease. *Front Genet.* 2015;6(325):1-9.

Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, Birch DG, Halperin LS, Albini TA et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011;108(15):6241–5.