



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

Actualización en el tratamiento farmacológico de la degeneración macular asociada a la edad húmeda

Carmen Moreno Díaz
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Óptica y Optometría

Trabajo Fin de Grado

Departamento de Farmacología

“Actualización en el tratamiento farmacológico
de la degeneración macular asociada a la edad
húmeda”

Revisión bibliográfica

Alumna: Carmen Moreno Díaz

Tutora: Marina Sánchez Hidalgo

Vº Bº

Sevilla, Julio 2019

RESUMEN

Introducción: La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa, siendo la primera causa de ceguera legal en países desarrollados. Esta patología se clasifica en atrófica y neovascular, según los signos y síntomas que muestre el paciente, aunque se caracteriza por la pérdida progresiva de visión en campo central, y la aparición de metamorfopsias y foveopsias, entre otras.

Objetivo: El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada del tratamiento farmacológico de la DMAE húmeda o neovascular, profundizando en el mecanismo de acción, posología, vías de administración, indicaciones terapéuticas, las contraindicaciones y principales reacciones adversas de los fármacos utilizados en el manejo de dicha patología.

Metodología: Para realizar la búsqueda se han utilizado bases de datos científicas como Pubmed, Fistera, ClinicalTrials, y diversas guías clínicas y fuentes fiables acreditadas.

Resultados: La DMAE seca o atrófica actualmente no tiene tratamiento terapéutico, por lo que el foco de investigación se centra en el tratamiento de la DMAE neovascular. Éste se basa en inyecciones intravítreas de antiangiogénicos, disminuyendo la neovascularización durante cierto tiempo, y consiguiendo una mejora de visión. La inflamación que se produce es reducida con el uso de corticosteroides, que a veces se usa en combinación con otras terapias. El avance tecnológico ha permitido desarrollar la terapia fotodinámica, que combina el láser con fármacos que se activan con la luz, consiguiendo resultados eficaces y seguros.

Conclusiones: A pesar de que existen opciones terapéuticas que consiguen reducir la neovascularización, la DMAE húmeda actualmente no tiene cura. Existen medidas que pueden ayudar a prevenir la progresión a fases avanzadas de DMAE. Múltiples ensayos clínicos muestran la eficacia y seguridad de nuevos fármacos, que resultan ser prometedores.

Palabras clave: antiangiogénicos, DMAE, neovascularización, tratamiento farmacológico, VEGF.

ABSTRACT

Introduction: Age related macular degeneration (AMD) is a degenerative disease, being the first cause of legal blindness in developed countries. This pathology is classified as dry and wet, according to the signs and symptoms that are shown in the patients, but is also characterized by the progressive loss of vision in the central field, and the appearance of metamorphopsias and photopsias, among others.

Objective: The main objective of the work is to perform an updated literature review of the pharmacological treatment of wet AMD, delving into the mechanism of action, posology, routes of administration, therapeutic indications, contraindications and main adverse reactions of the drugs used in the management of the pathology.

Methodology: Scientific databases such as Pubmed, Fisterra, ClinicalTrials, and various clinical guides and reputable reliable sources have been used to perform the research.

Results: Dry AMD currently has no therapeutic treatment, so the research focus is on the treatment of neovascular AMD. This is based on intravitreal injections of antiangiogenesis, decreasing neovascularization for certain time, and achieving improved vision. The inflammation that occurs is reduced with the use of corticosteroids, which is sometimes used in combination with other therapies. Technological progress has allowed the development of photodynamic therapy, which combines laser with drugs that are activated by light, achieving effective and safe results.

Conclusions: Although there are therapeutic options that reduce neovascularization, wet AMD has no cure. There are measures that can help prevent progression to advanced stages of AMD. Multiple clinical trials show the efficacy and safety of new drugs, which turn out to be promising.

Key words: antiangiogenic, AMD, neovascularization, pharmacological treatment, VEGF.

ÍNDICE

Índice de figuras y tablas	5
Abreviaturas	6
1. Introducción	7
1.1. Concepto de DMAE.....	7
1.2. Epidemiología	7
1.3. Etiología y fisiopatología	8
1.4. Factores de riesgo	10
1.5. Manifestaciones y curso clínico de la enfermedad	12
1.6. Diagnóstico y severidad de la enfermedad	16
2. Justificación y objetivo	18
3. Metodología	19
4. Resultados y discusión.....	20
4.1. Abordaje y objetivo terapéutico en la DMAE	20
4.2. Tratamiento no farmacológico	21
4.3. Tratamiento farmacológico	23
4.3.1. Fármacos anti-VEGF.....	23
4.3.2. Corticosteroides	28
4.4. Tratamiento combinado: Terapia fotodinámica.....	30
4.5. Propuesta de algoritmo de actuación.....	32
4.6. Terapias en investigación.....	33
4.6.1. Anti-VEGF.....	33
4.6.2. Inhibidores de la Tirosina-Quinasa	33
4.6.3. Inmunomoduladores	34
5. Conclusiones.....	36
6. Bibliografía.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Gráfica que muestra la prevalencia de la DMAE a medida que avanza la edad en diferentes países y según el sexo	8
Figura 2. Fisiopatogenia de la DMAE.....	9
Figura 3. Clasificación de los tipos de DMAE y MAE atendiendo a los signos clínicos presentes	15
Figura 4. Ilustraciones del fondo de ojo con imágenes correspondientes de los coriocapilares, la membrana de Bruch, el EPR y los fotorreceptores.....	16
Figura 5. Rejilla de Amsler, AGF y OCT en un paciente con ojo sano.....	17
Figura 6. Rejilla de Amsler, AGF y OCT en un paciente con DMAE exudativa.. ..	17
Figura 7. Dianas farmacológicas en el tratamiento de la DMAE exudativa	21
Figura 8. Figura ilustrativa que muestra una inyección intravítrea y una inyección con ayuda de un depósito yuxtaescleral posterior	30
Figura 9. Propuesta de algoritmo de actuación en el tratamiento de la DMAE	32

TABLAS

Tabla 1. Componentes de la fórmula AREDS junto con función y cantidad empleada .	22
Tabla 2. Criterios de inicio y retirada del tratamiento con fármacos anti-VEGF	23
Tabla 3. Evolución de la AVMC expresada en letras ETDRS en los estudios ANCHOR, MARINA, Horizon y Seven-up, según el tiempo de duración del estudio y el número de inyecciones administradas de Ranibizumab (Lucentis®).....	27
Tabla 4. Tabla comparativa de Eylea®, Lucentis® y Avastin® con respecto a la unión al VEGF, la duración del efecto y la vida media	28
Tabla 5. Visión conjunta de los fármacos anti-VEGF empleados en el tratamiento de la DMAE húmeda.....	31

ABREVIATURAS

	Abreviatura	Significado
A	AGF	Angiografía Fluoresceínica
	AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
	AREDS	Age-Related Eye Disease Study
	ARN	Ácido ribonucleico
	AV	Agudeza Visual
	AVI	Angiografía con verde de indocianina
	AVMC	Agudeza Visual Mejor Corregida
B	BHRE	Barrera Hematorretiniana
C	CATT	Estudio de Comparación de Tratamientos en la DMAE
	CIMA	Centro de Información Avanzada de Medicamentos
D	DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
E	EMA	Agencia Europea del Medicamento
	EPR	Epitelio Pigmentario Retiniano
	ETDRS	Sistema de Medición de Capacidad Visual Estandarizado
F	FDA	Agencia Estadounidense del Medicamento
M	MAE	Maculopatía asociada a la edad
	MPS	Macular Photocoagulation Study
N	NVC	Neovascularización Coroidea
O	OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
P	PDGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
	PIGF	Factor de Crecimiento Placentario
R	RAM	Reacciones Adversas al Medicamento
S	SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
T	TFD	Terapia Fotodinámica
	TKR	Receptor Tirosina Quinasa
	TNF	Factor de necrosis tumoral
V	VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
	VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE DMAE

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es un trastorno degenerativo progresivo y crónico común de la mácula que afecta a personas mayores y presenta una pérdida de la visión central como resultado de un deterioro progresivo de las células y anomalías en la capa de los fotorreceptores y en el epitelio pigmentario retiniano (Gheorghe et al., 2015). Es la primera causa de ceguera legal en países desarrollados y fue Otto Haab quien la describió como entidad clínica por primera vez en 1885, que comunicó la existencia de cambios atróficos y pigmentarios en la región macular en pacientes mayores de 50 años. No obstante, fue Gass quien dio un gran paso hacia un mejor entendimiento de la enfermedad (Cruz González et al., 2012, p. 10).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de la DMAE aumenta con la edad de los pacientes. Ciertos estudios valoran que un 30% de la población mayor de 70 años tiene alguna forma de DMAE, siendo la incidencia mayor en la raza blanca o caucásica y que, en 10 años, podrá llegar al 95% (Fernández, 2017).

A principio de la década de los 90, se realizaron tres grandes estudios con sujetos de raza caucásica de diferentes continentes, con tasas de respuestas altas (75-85%). El análisis de estos trabajos permitió el avance del estudio de la DMAE, y mostró una prevalencia del 0,34% en personas con una edad comprendida entre 55-64 años, del 4,7% entre 75 y 84 años, y del 15,5% en personas mayores de 85 años (Damián et al., 2006).

En estos estudios participaron dos ciudades españolas: Madrid y Santiago de Compostela. El resultado reveló que los sujetos mayores de 60 años mostraban una prevalencia del 4,2% y los mayores de 75 años un 4,6% (Damián et al., 2006). La prevalencia actual (2017) en España está entre el 3-4% llegando al 8,5% en mayores de 80 años (Fernández, 2017).

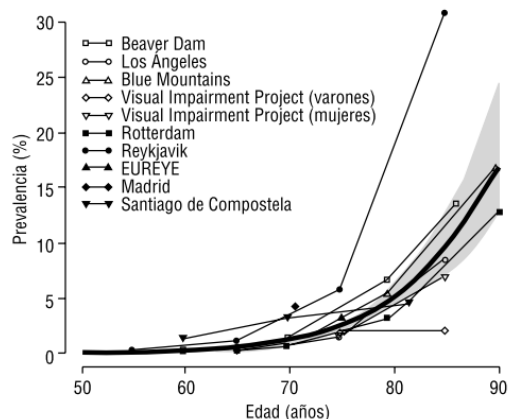


Figura 1. Gráfica que muestra la prevalencia de la DMAE a medida que avanza la edad en diferentes países y según el sexo. Tomada de (Damián et al., 2006)

1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La retina es la capa de ojo que está formada por múltiples láminas de células nerviosas, y se localiza en la parte posterior del ojo. La mácula es una región especializada de la retina, que contiene la mayor población de células nerviosas, llamadas fotorreceptores, importantes para mantener la visión central, y se asientan sobre el epitelio pigmentario retiniano (EPR). Bajo estas capas existe una delgada lámina denominada membrana de Bruch y, bajo esta, se encuentra la coroides, membrana del globo ocular que contiene vasos sanguíneos que nutren a la retina: son la única fuente de oxígeno y nutrientes que provee a la mácula (The Angiogenesis Foundation, 2012).

A día de hoy, no se conoce la causa exacta de la DMAE, pero al envejecer el ojo, los desechos del EPR y de los tejidos circundantes, se acumulan entre la membrana de Bruch y el EPR. Estos desechos forman unos depósitos llamados drusas. Mientras las drusas se acumulan, éstas pueden causar inflamación, y las células inflamatorias son reclutadas por la retina y, junto con el EPR, comienzan a formar factores de crecimiento que causan el crecimiento de los vasos sanguíneos. Este factor de crecimiento se conoce como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La proteína VEGF se difunde en la coroides, estimulando el crecimiento de vasos sanguíneos. Este proceso se denomina angiogénesis. Estos nuevos vasos sanguíneos brotan y crecen a través de la debilitada membrana de Bruch. Los nuevos vasos sanguíneos que crecen tienen pérdidas anormales, de forma que los fluidos y la sangre penetran en las capas de la mácula. Los fluidos se acumulan entre la membrana de Bruch y la capa de fotorreceptores, dañando

los nervios necesarios para la visión. En el caso que permanezca sin tratar, el sangrado puede causar la cicatrización de la mácula y, por tanto, una permanente pérdida de la visión (The Angiogenesis Foundation, 2012).

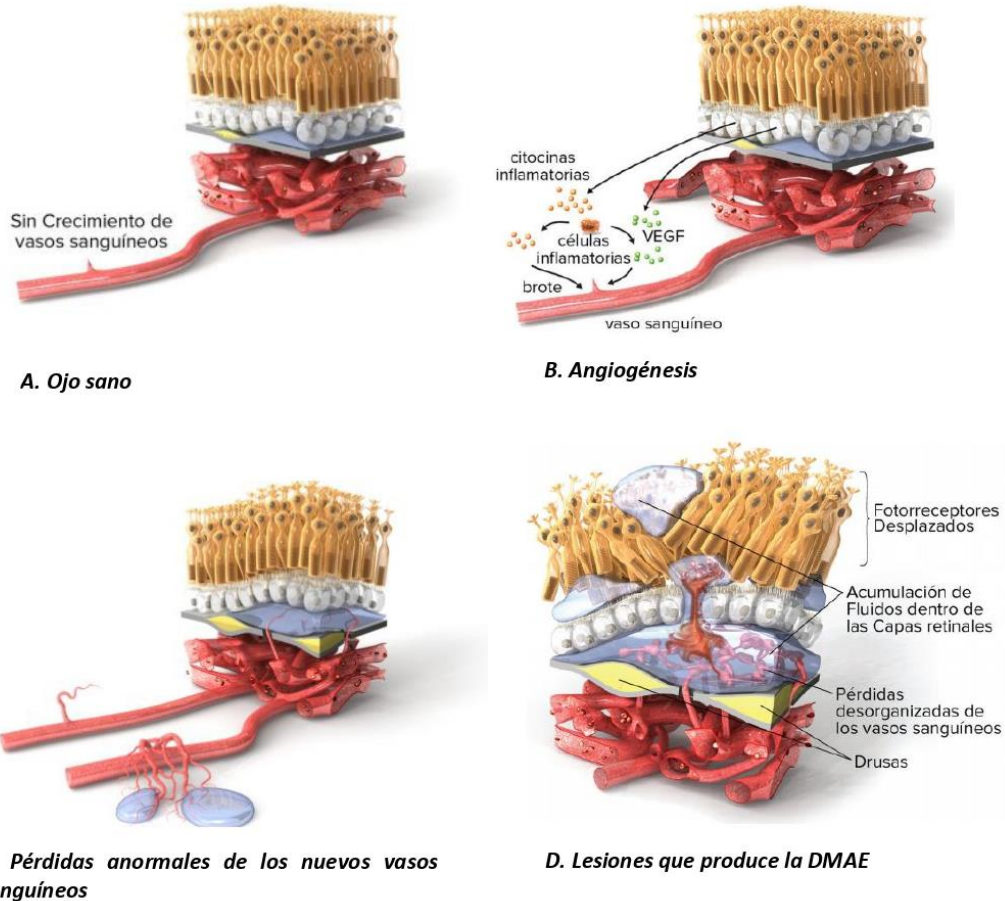


Figura 2. Fisiopatología de la DMAE. Tomada y modificada de The Angiogenesis Foundation (The Angiogenesis Foundation, 2012)

Otras de las causas etiológicas de la DMAE es la disregulación del complemento C3, componente importante de la inmunidad innata, capaz de dar señales de alarma en presencia de patógenos o restos celulares, siendo su principal función la lisis celular y la opsonización del sistema fagocítico. La DMAE presenta un componente genético elevado, que incluye varios polimorfismos destacando, entre ellos, la variante FH-402His en el dominio central de FH, con capacidad de activar al complemento C3. Los mecanismos por los que FH-402His aumentan el riesgo de desarrollar DMAE aún no están claros, pero ciertos estudios afirman que este polimorfismo altera la unión de FH

a sus ligandos, impidiendo que FH actúe en la retina y, en consecuencia, el complemento C3 no sea activado (Zhang et al., 2018).

1.4. FACTORES DE RIESGO

La DMAE es una enfermedad cuya etiopatogenia no es conocida actualmente, pero existen diversos factores de riesgo que aumentan la incidencia de esta patología:

1.4.1. Raza

Según varios estudios, las personas de raza negra y los hispanos tienen menor riesgo de padecer DMAE, comparados con la raza caucásica (Klein, 2011).

1.4.2. Género

La DMAE afecta de forma similar a ambos sexos, aunque ciertos autores hacen referencia al sexo femenino como el sector femenino más afectado, probablemente porque la esperanza de vida en una mujer es mayor que en hombres (Fernández, 2017).

1.4.3. Antecedentes familiares

Existen artículos en los que se afirma una mayor prevalencia de la enfermedad en familias afectadas y en gemelos, además de estar relacionado con polimorfismos genéticos, implicados en las vías del complemento C3 (Arroyo JG, 2018).

1.4.4. Características oculares no retinianas

Aunque no existan datos concluyentes, diferentes autores apoyan la hipótesis de que las personas con iris poco pigmentados tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, así como la hipermetropía (otros autores la consideran un factor protector). El factor de riesgo no retiniano más estudiado es la presencia de cataratas, siendo los resultados contradictorios y poco concluyentes, y que ambas enfermedades están asociadas a la edad, aunque si se ha demostrado que hay una mayor incidencia en ojos intervenidos de cataratas (Cruz González et al., 2012, p. 18,19)

1.4.5. Factores cardiovasculares

Los factores de riesgo cardiovascular que han visto asociados a la DMAE son:

- Hipertensión arterial: La presencia de hipertensión arterial provoca alteraciones en la circulación coroidea, por lo que podría ser agente causal de la DMAE. No obstante, no queda demostrado con exactitud esta asociación (Rusiñol Rodríguez, 2014, pp. 36-7).
- Dislipemia: Ciertos autores afirman que el depósito progresivo de lípidos está involucrado en la anormalidad vascular en la patogenia de la DMAE, ya sea por su relación con la arteriosclerosis, que disminuiría el flujo coroideo, o por su depósito directo en la membrana de Bruch (Rusiñol Rodríguez, 2014, pp. 38-41).
- Aterosclerosis: en la DMAE seca se observan drusas blandas ricas en lípidos, similar al contenido lipídico de las paredes internas de los vasos sanguíneos en la aterosclerosis, por lo que se comprende la importancia de esta enfermedad como factor de riesgo (Quintero Busutil et al., 2014).

1.4.6. Diabetes

Un estudio sobre el índice glucémico muestra resultados en los que índices reducidos de glucemias en pacientes no diabéticos pueden asociarse a un menor riesgo de DMAE y, además, concluyó que existe un incremento de riesgo de DMAE tardía en pacientes con mayores niveles de glucemia. A pesar de los estudios publicados, el papel de la diabetes en la DMAE aún no está claro (Rusiñol Rodríguez, 2014, p. 37).

1.4.7. Factores ambientales

- Tabaco: aunque el mecanismo etiopatogénico no esté aclarado, parece ser que el tabaco promueve cambios vasculares en el ojo, al igual que en el resto de la circulación sistémica. Múltiples estudios afirman una relativa falta de pigmento macular en pacientes fumadores (Rusiñol Rodríguez, 2014, p. 32).
- Alcohol: diferentes estudios muestran que el consumo de alcohol está relacionado con un mayor riesgo de DMAE (Adams et al., 2012)
- Exposición lumínica: diversos estudios han considerado la luz solar como una causa de estrés oxidativo sobre la retina y un factor de riesgo para la aparición temprana de la DMAE. Se ha visto que este efecto estaría producido por la luz visible, sobre todo en relación con la luz azul, más que por la luz ultravioleta (Cruz González et al., 2012, p. 23).

- Dieta: la malnutrición disminuye la ingesta de nutrientes importantes que previenen la DMAE. Además, el incremento de grasa corporal altera los mecanismos de defensa que los antioxidantes poseen en la retina. El pigmento macular central está formado, entre otros, por carotenoides, como la luteína y la zeaxantina, que son protectoras frente al daño oxidativo de la retina. Estos carotenoides se almacenan en el tejido adiposo, por lo que no es de extrañar la ausencia de pigmento macular en obesos, que conducirá a un mecanismo antioxidante deficiente en este tipo de pacientes (Rusiñol Rodríguez, 2014, pp. 41-3). Algunos estudios destacan la importancia de fomentar una dieta que incluya frutas, verduras de hojas verdes, pescado y nueces (Arroyo JG, 2018).

1.5. MANIFESTACIONES Y CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD

El paciente con DMAE puede presentar distintos síntomas en función de la fase de la enfermedad, de forma que, en fases iniciales, la enfermedad puede ser asintomática, y en fases muy avanzadas la ceguera puede llegar a ser irreversible (Gili Manzanaro, 2010).

Se conoce como **MAE** a la maculopatía asociada a la edad, y corresponde a las etapas precoces a la DMAE y se caracteriza por la nula o mínima presencia de drusas de $<63\mu\text{m}$ de diámetro y, a veces, pequeñas drusas intermedias ($63\text{-}124\ \mu\text{m}$) o anomalías del EPR. En algunos pacientes, las células de la retina sufren un desgaste por falta de oxígeno y nutrientes y por la incapacidad de deshacerse de los residuos acumulados, observándose una atrofia geográfica, que no afecta el centro de la fovea en esta fase (García García, 2015).

Según el estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study), la DMAE se clasifica en dos grandes grupos: DMAE seca o atrófica, y DMAE húmeda o exudativa (Lindbland et al., 1999).

La **DMAE seca o atrófica** representa más de 85% del total de casos de degeneración macular y un 10% en personas mayores de 60 años (García García, 2015). Se caracteriza por la acumulación de drusas en la mácula y conlleva una pérdida del epitelio pigmentario retiniano, provocando así una disminución de fotorreceptores y haciendo

que la visión central se nubla gradualmente en el ojo afectado. En la DMAE atrófica se distinguen tres etapas (Palomero y Sánchez, 2015):

- a. Degeneración macular temprana: aparecen drusas de tamaño pequeño y algunas de tamaño mediano. Es una etapa asintomática y no hay pérdidas de visión.
- b. Degeneración macular intermedia: las drusas son de tamaño mediano y, en ciertos casos, una o varias drusas de gran tamaño. Algunos pacientes refieren un punto borroso en el área central de su visión, y es posible que necesiten más luz para realizar ciertas actividades, como leer.
- c. Degeneración macular seca avanzada: las drusas son de gran tamaño y, además, se produce un deterioro de los fotorreceptores y del tejido de apoyo en el área central de la retina. Los pacientes aluden un punto borroso en el centro de su visión que, con el tiempo, puede agrandarse y oscurecerse, opacificando más el campo visual central. La dificultad para leer y reconocer a las personas es de gran importancia.

La sintomatología que caracteriza a la DMAE seca o atrófica (Moreno et al., 2016; Palomero y Sánchez, 2015):

- Principal síntoma: disminución progresiva de la agudeza visual (AV) y no hay mejoras con corrección óptica
- Dificultad para leer
- La distorsión de las figuras o metamorfopsia es, según algunos autores, la primera alteración visual que precede a la aparición clínica de la maculopatía.

En este tipo de DMAE, son característicos ciertos hallazgos en el fondo de ojo (Arias-Barquet et al., 2009):

- Drusas duras: son lesiones retinianas profundas de color amarillento y bien delimitadas. Estas drusas representan el estadio más precoz de la DMAE atrófica.
- Drusas blandas: son lesiones retinianas de color amarillento que tienen los bordes menos definidos que las drusas duras y son mayores en tamaño que éstas.

- Drusas calcificadas: drusas blandas en fase de reabsorción por degeneración parcial de las células del EPR localizadas sobre ellas.
- Desprendimiento drusenoide del EPR: es la unión de drusas blandas, que en ocasiones simula la forma de un desprendimiento del EPR.
- Acúmulos de pigmento: indican más severidad de las lesiones y suelen observarse junto a las drusas blandas.
- Atrofia del EPR: fase final de esta forma de la enfermedad, a la que se llega por degeneración de las células de EPR sobre las drusas.

La **DMAE húmeda, exudativa o neovascular** representa aproximadamente el 10% del total de casos, y se trata de una forma avanzada de DMAE, caracterizada por el crecimiento de membranas neovasculares coroideas que invaden el espacio subretiniano, provocando exudación y hemorragia (Alcaras Borrajo et al., 2012). Las lesiones neovasculares son la causa de pérdidas graves de agudeza visual en la mayor parte de los pacientes con esta patología (Cruz González et al., 2012, p. 32). La salida de fluidos puede causar daño en los fotorreceptores, formándose puntos ciegos en el centro del campo visual (escotomas centrales absolutos). En ciertas ocasiones, un paciente con DMAE seca puede evolucionar a esta fase (Focada Melero, 2009). Este tipo de DMAE suele ser bilateral, aunque asimétrica. Según algunos autores, la DMAE exudativa podría clasificarse según el tipo de NVC (neovascularización coroidea):

- Neovascularización tipo 1: la NVC se localiza por debajo del EPR, y no hay signos de infiltración hacia el espacio subretiniano. Es el tipo más común de NVC en la DMAE. La disfunción de la barrera hematorretiniana externa (BHRE) permite la acumulación de fluido y hemorragias tanto intrarretinianas como subretinianas.
- Neovascularización tipo 2: se localiza en el espacio subretiniano, por encima del EPR lesionado.
- Neovascularización tipo 3: existe desprendimiento seroso del EPR con edema retiniano quístico asociado o no al fluido subretiniano (Fernández, 2017).

En la DMAE húmeda, los pacientes refieren los siguientes síntomas:

- Pérdida brusca y progresiva de la AV y que no mejora con corrección óptica

- El paciente refiere con visión borrosa en el centro del campo visual, y una pérdida de la visión con zonas oscuras, también conocidas como escotomas
- Dificultad para la lectura
- Metamorfopsias
- Fotopsias
- Micropsias y macropsias: hacen que el paciente perciba las imágenes con menor o mayor tamaño (Palomero y Sánchez, 2015)

En relación a la clínica en este tipo de DMAE, se puede hallar en el área macular:

- Desprendimiento de retina exudativo
- Desprendimiento seroso del epitelio pigmentario retiniano
- Hemorragia intrarretiniana
- Hemorragia subretiniana
- Hemorragia bajo el epitelio pigmentario retiniano (sub-EPR)
- Exudados lipídicos

Según la localización, las membranas neovasculares coroideas se pueden clasificar en (Arias-Barquet et al., 2009):

- Membranas subfoveales: que afectan al centro de la fóvea.
- Membranas yuxtafoveales: aparecen entre 1 y 200 micras del centro de la fóvea.
- Membranas extrafoveales: A más de 200 micras del centro de la fóvea.
- Membranas yuxtapapilares: que aparecen junto al disco óptico.

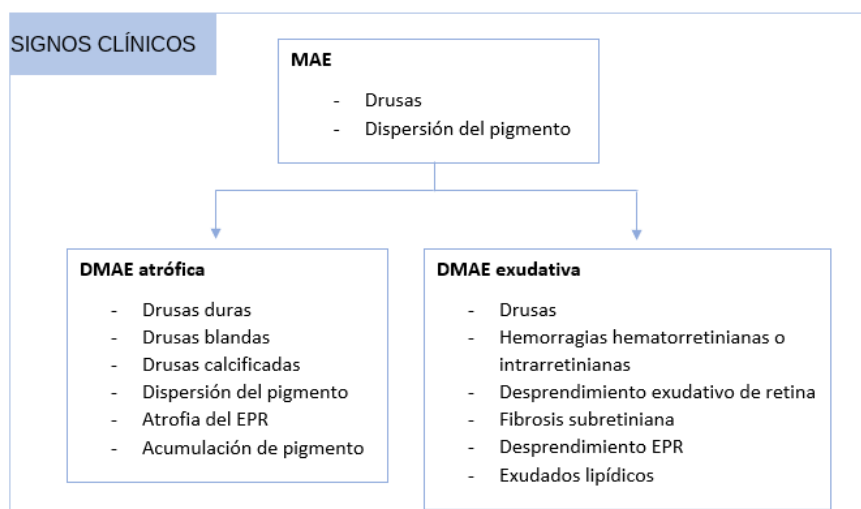
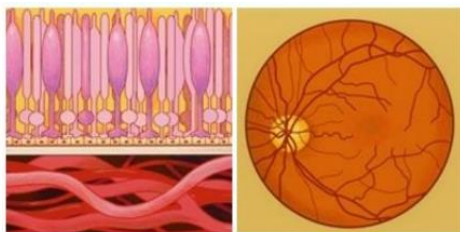


Figura 3. Clasificación de los tipos de DMAE y MAE atendiendo a los signos clínicos presentes. Tomada y modificada de (Arias-Barquet et al., 2009)

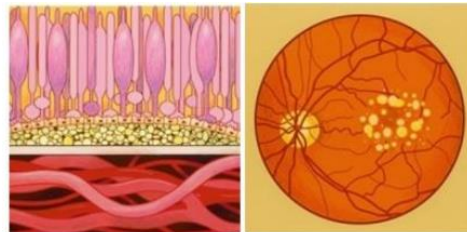
1.6. DIAGNÓSTICO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

Los síntomas descritos en el apartado anterior no son suficientes para realizar un diagnóstico de la enfermedad. Existen pruebas sencillas, como la rejilla de Amsler, en la que se pueden detectar tanto los escotomas como las metamorfopsias, destacando la importancia de la detección temprana de la patología a través de esta prueba, y que no es posible mediante un examen oftalmoscópico del fondo de ojo, o una prueba de agudeza visual (Midená y Vujosevic, 2015).

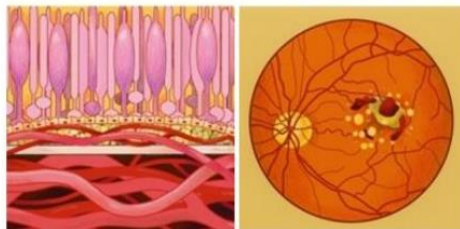
Al realizar una exploración de fondo de ojo, se presta especial atención a la zona macular: el color de la imagen del fondo del ojo, la posible presencia de drusas, exudados o hemorragias, observando el grado de afectación y determinando el tipo de DMAE: húmeda o seca.



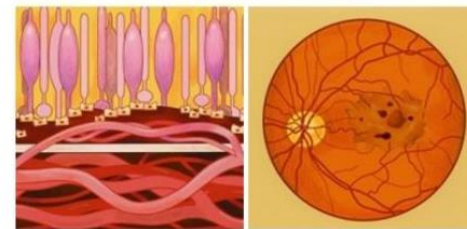
A. Fondo de ojo en un paciente sano



B. Existencia de drusas debido a una DMAE no exudativa con depósitos entre el EPR y la membrana de Bruch



C. Neovascularización coroidal debido a DMAE exudativa con roturas en la membrana de Bruch y la entrada de vasos en el espacio subretiniano



D. DMAE neovascular avanzada con pérdida de fotorreceptores

Figura 4. Ilustraciones del fondo de ojo con imágenes correspondientes de los coriocapilares, la membrana de Bruch, el EPR y los fotorreceptores. Tomada y modificada de Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment (Ho y Regillo, 2011)

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una técnica diagnóstica no invasiva, basada en el principio de la interferometría. Este sistema permite obtener imágenes de alta resolución de la mácula, por lo que se ha convertido en la técnica idónea para diagnósticos precoces en DMAE (Khaouly Alonso y Saideh, 2012).

A diferencia de la OCT, la Angiografía Fluoresceínica (AGF) es un método diagnóstico invasivo que permite obtener imágenes del fondo de ojo tras la administración intravenosa de fluoresceína, identificando la neovascularización coroidea y, por tanto, el diagnóstico de la DMAE exudativa (Gili Manzanaro, 2010).

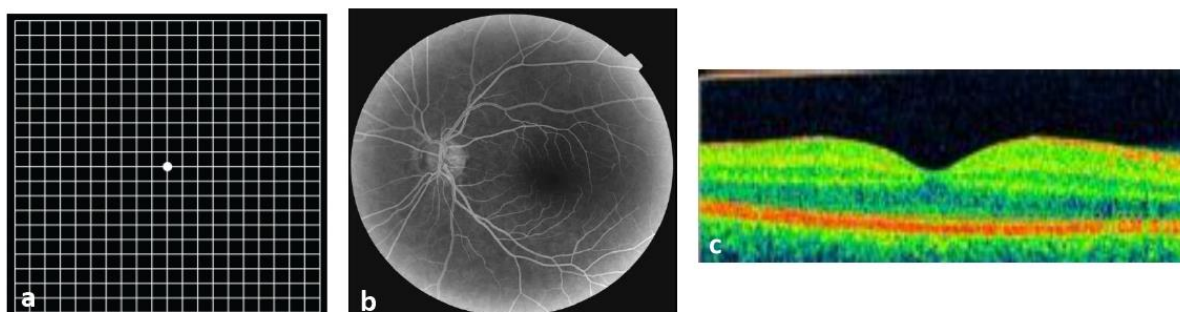


Figura 5. Rejilla de Amsler (a), AGF (b) y OCT (c) en un paciente con ojo sano. Tomada y modificada de "Degeneración Macular Asociada a la Edad. El papel del óptico-optometrista" (Gili Manzanaro, 2010)

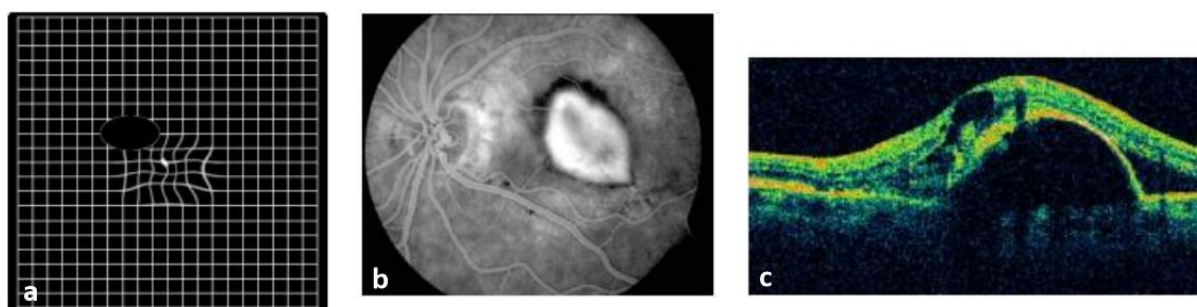


Figura 6. Rejilla de Amsler (a), AGF (b) y OCT (c) en un paciente con DMAE exudativa. Tomada y modificada de "Degeneración Macular Asociada a la Edad. El papel del óptico-optometrista" (Gili Manzanaro, 2010)

La administración intravenosa de un colorante (verde de indocianina) (AVI) permite la realización de fotografías del fondo de ojo, usando unos filtros próximos al infrarrojo, siendo posible el estudio de la vascularización y las patologías coroideas. Se trata de una prueba invasiva y requiere dilatación pupilar (Gili Manzanaro, 2010).

No obstante, es importante destacar la posibilidad de error en el diagnóstico con varias patologías que presentan síntomas y signos similares a la DMAE (Arias-Barquet et al., 2009; Calderón Rodríguez, 2014):

- DMAE atrófica: debe establecerse con patologías que cursen con drusas o alteraciones del complejo EPR-coriocapilar. Entre ellas, destacan distrofias como

las drusas autosómicas dominantes o la distrofia coroidea areolar central o distrofias retinianas.

- DMAE neovascular: Debe establecerse con enfermedades en las que exista desprendimiento de retina exudativo en el área macular, con sangrado intra o subretiniano o con exudación lipídica profunda. En concreto, se destaca las siguientes: coroidopatía central serosa en pacientes mayores de 50 años, oclusiones venosas de la retina antiguas, telangiectasias yuxtafoveales, hemorragias por macroaneurismas o tumores, y otras causas de membranas neovasculares (miopías magnas, estrías angiodes, coroiditis, traumatismos).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Desde hace varios años, la DMAE ha adquirido gran relevancia, ya que es la principal causa de ceguera en mayores de 65 años en los países industrializados junto con el glaucoma y la retinopatía diabética.

Sin embargo, la DMAE va unida al proceso natural del envejecimiento, por lo que se recomienda el control de algunos factores de riesgo para prevenir esta enfermedad. Otro inconveniente es la inexistencia de un tratamiento para frenar el curso de la enfermedad, pero si se puede detener la progresión de la DMAE por medio de los procedimientos terapéuticos adecuados, aunque el verdadero éxito se encuentra en la detección temprana de la enfermedad. Por este motivo, el papel que juegan los ópticos-optometristas es crucial: saber detectarlo, evitando que el paciente sufra una pérdida de visión, informar al paciente sobre la importancia de seguir el tratamiento y las revisiones, y derivar al oftalmólogo cuando sea oportuno (Calderón Rodríguez, 2014).

Por todo ello, el objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el tratamiento preventivo y terapéutico de la DMAE, proporcionando información del tratamiento farmacológico actual y de las medidas no farmacológicas complementarias que conlleven a una mejora de la salud de los pacientes afectados por DMAE. Para ello, se valorará los mecanismos de acción, la posología, las indicaciones terapéuticas, las contraindicaciones y principales reacciones adversas de los fármacos utilizados en el manejo de dicha patología.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo bajo el título “Actualización en el tratamiento farmacológico de la DMAE húmeda” trata de una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones influyentes en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Para ello, se realizó una búsqueda en artículos de acceso libre y gratuito para la Universidad de Sevilla.

La búsqueda tuvo lugar desde noviembre de 2018 hasta el 30 de mayo de 2019, usando las palabras claves “DMAE”, “DMRE”, “treatment”, “macular” y “degeneration”, y con filtros de búsqueda desde hace 15 años. Para asegurar la calidad de la revisión, se recurrió a PubMed, motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos más amplia que existe: MEDLINE, producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

Una vez establecida la búsqueda en PubMed, se prefirió realizar la búsqueda de artículos por secciones ya que, a pesar de ser la misma temática, era necesario profundizar en ciertos aspectos de forma más específica para conseguir trabajar de forma más ordenada.

1. Para obtener información acerca de la epidemiología, se buscaron las palabras “epidemiology”, “prevalence”, “incidence”, y “DMAE”. Los resultados obtenidos de la búsqueda se ordenaron de más recientes a menos, con un filtro de 10 años.
2. Los factores de riesgo constituyen una parte esencial de este trabajo. Para su obtención, se utilizaron las palabras “risk”, “factors”, “DMAE” y, una vez establecidos todos los factores, se buscó individualmente cada uno usando el conector “and”, consiguiendo resultados más fiables.
3. Se consideró relevante para abarcar sobre el tratamiento de la DMAE, comprender la fisiopatología de esta enfermedad. En su búsqueda, se usaron las palabras “physiopathology”, “pathology”, “physiology”, y “DMAE”.
4. Para la búsqueda del tratamiento, al igual que en los apartados anteriores y usando las palabras “treatment” y “DMAE”, se localizó el tratamiento actual para esta patología. Una vez establecidas las principales líneas de tratamiento, se buscó individualmente cada fármaco, con ayuda de la página web de la Agencia

Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el Centro de Información Avanzada de Medicamentos (CIMA) (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2017), y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (European Medicines Agency, 2019). Estas páginas nos han aportado información acerca de la posología, el mecanismo de acciones, las principales reacciones adversas y las vías de administración.

Algunas terapias se encuentran en investigación, por lo que ha sido necesario la búsqueda de ensayos clínicos (finalizados o en proceso) en la página web de *Clinical trials* (Medicine, 2019). Ha sido de ayuda las guías clínicas del tratamiento y seguimiento en pacientes con DMAE, disponibles en *Fisterra* (Fisterra, 2019) y en la *Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)* (Sociedad Española de Retina y Vítreo, 2019).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA DMAE

El tratamiento de la DMAE es diferente según la fase de la enfermedad. Actualmente, la DMAE seca o atrófica no tiene tratamiento terapéutico, aunque se ha demostrado que con la ingesta de antioxidantes se reduce la probabilidad de progresión de la DMAE. Esto quiere decir que los mayores esfuerzos terapéuticos se centran en la DMAE exudativa, ya que es responsable de la pérdida de gran parte de la visión, por lo que el objetivo principal del tratamiento será reducir la neovascularización, aunque a día de hoy no tiene cura (López et al., 2009).

En general, el principal objetivo terapéutico en la DMAE exudativa será la inhibición de la angiogénesis y se podrá realizar mediante 4 vías (Figura 7):

1. Inhibir la síntesis del VEGF
2. Bloqueo del VEGF
3. Bloqueo del receptor
4. Bloqueo de la tirosina quinasa

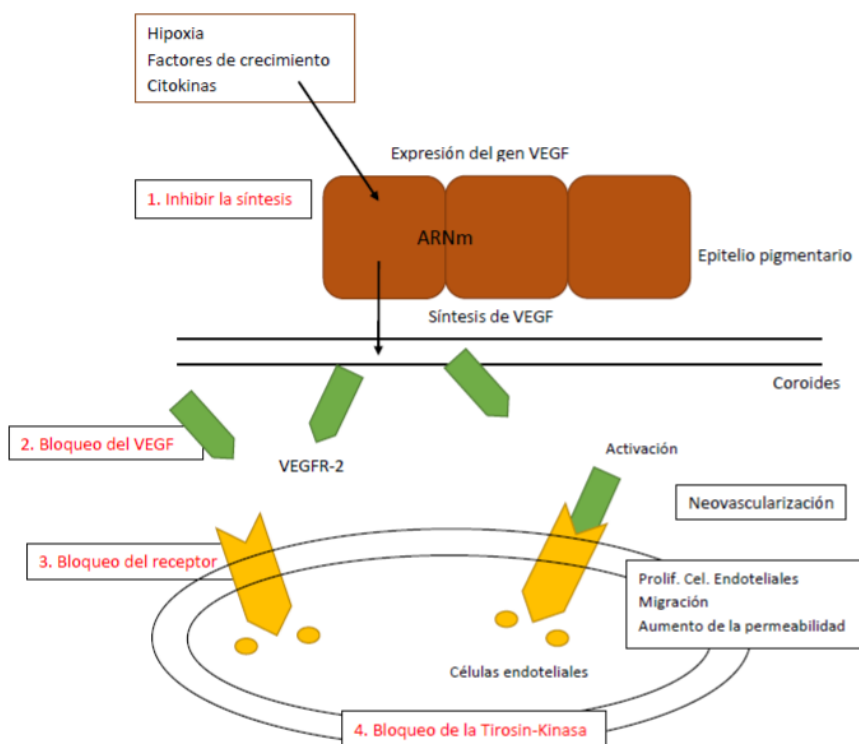


Figura 7. Dianas farmacológicas en el tratamiento de la DMAE exudativa. Tomada y modificada de (Cortés Valdés et al., 2007, p. 305)

4.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La retina es un tejido con una alta demanda de oxígeno y, por tanto, muy sensible a los efectos del estrés oxidativo. Por este motivo, algunos estudios incorporan suplementos vitamínicos orales con alta cantidad de antioxidantes en su ensayo para la evaluación de la prevención de la DMAE, obteniendo como resultado la **fórmula AREDS** (Chew et al., 2013).

La formulación AREDS no restaura la visión perdida, sino que se trata de un tratamiento profiláctico: un suplemento dietético que puede beneficiar a aquellos que estén en alto riesgo de progresión a fases avanzadas de DMAE. En el estudio de *Chew et al.* la primera fórmula contenía las vitaminas E y C, betacarotenos y zinc, demostrando la disminución en el desarrollo de la DMAE avanzada y de la pérdida de visión moderada. En la segunda parte del estudio, se añade luteína y zeaxantina (carotenoides que se acumulan en la retina) y ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) a la fórmula original, y se confirma la disminución aún mayor del riesgo de desarrollar DMAE avanzada (Fernández-Araque et al., 2017).

Tabla 1. Componentes de la fórmula AREDS junto con su función y cantidad empleada. Información obtenida de (Chávez Pardo et al., 2008) (Fernández-Araque et al., 2017)

Compuesto	Función	Fórmula AREDS	Fórmula AREDS2
Vitamina E	Retrasar el envejecimiento celular que se produce por la oxidación, de forma que protege a las células y previene las enfermedades crónicas	400 UI	400 UI
Vitamina C	Actúa sobre el sistema inmunitario	500 mg	500 mg
Betacarotenos	Actúan combinados con otras sustancias, manteniendo la función depurativa del óxido nítrico en las células	15 mg	--
Zinc y cobre	Minerales con propiedades antioxidantes	80 mg Zn 2 mg Cu	25 mg Zn 2 mg Cu
Luteína	Carotenos con dos funciones: actuar como filtro azul, y como antioxidante limitando el estrés oxidativo resultante del metabolismo y de la luz	--	10 mg
Zeaxantina		--	2 mg
Ácidos grasos omega-3	Forman parte de la capa de células nerviosas de la retina y son esenciales para el mantenimiento de los fotorreceptores	--	350 mg DHA
		--	650 mg EPA

Se recomienda que este tratamiento con vitaminas antioxidantes para pacientes con DMAE exudativa en uno o ambos ojos sean tratados bajo supervisión de un especialista (Arroyo JG, 2018). Hay que destacar que como profesionales sanitarios se debe insistir en la importancia de los hábitos saludables: no fumar, no ingerir alcohol, consumo de frutas y verduras, así como la práctica de ejercicio moderado.

Existe la posibilidad de someter a los pacientes a **procedimientos quirúrgicos**: existen dos técnicas. La primera enfocada en eliminar la neovascularización y la sangre acumulada bajo la retina y la segunda, translocación macular, basada en trasladar la fóvea a una zona de EPR alejado del área donde se encuentra la neovascularización (Chávez Pardo et al., 2008).

La **fotocoagulación láser** tiene como objetivo la destrucción de la neovascularización por medio de la energía térmica liberada de los pigmentos oculares cuando estos reciben la luz del láser. El inconveniente que presenta esta técnica es que también

destruye los coriocapilares, el EPR y los fotorreceptores. El grupo *Macular Photocoagulation Study (MPS)* publicó una guía que contiene procedimientos para reducir los efectos colaterales de la fotocoagulación (Hawkins et al., 2009) (Chávez Pardo et al., 2008).

En casos de hemorragias submacular masivas como consecuencia de la forma exudativa, la técnica que se realiza es la **vitrectomía**. También en algunas membranas neovasculares yuxtapapilares, cuya extensión no afecte la zona avascular foveal.

Por otro lado, la **termoterapia transpupilar**, aún se encuentra en investigación, y se desarrolló inicialmente para tratar los melanomas de la coroides. Esta técnica utiliza un láser con temperatura no coagulante en la parte externa de la retina y en la coroides (Chávez Pardo et al., 2008).

4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

4.3.1. Fármacos anti-VEGF

Es importante tener en cuenta los criterios de inicio y retirada del tratamiento anti-VEGF antes de comenzar la terapia antiangiogénica. El tratamiento no se iniciará en pacientes con procesos oftalmológicos inflamatorios activos o procesos infecciosos agudos, y embarazadas.

Tabla 2. Criterios de inicio y retirada del tratamiento con fármacos anti-VEGF. Información tomada de (Alcaras Borrajo et al., 2012)

Inicio del tratamiento en pacientes	Retirada del tratamiento en pacientes
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 50 años con DMAE exudativa que no esté en fase cicatricial o disciforme de la enfermedad.• Con membranas neovasculares sub/extra/yuxtafoveal o con presencia de líquido intra o subretiniano en OCT y confirmada disminución de AV.	<ul style="list-style-type: none">• Sin respuesta al tratamiento.• Con resistencia al tratamiento y en los que la terapia combinada tampoco ha funcionado.• Con rotura del EPR sin asociación a líquido subretiniano.• Con importante componente fibrótico/atrófico central que impide una mejora de la agudeza visual a pesar de la respuesta inicial.• Con efectos adversos sistémicos y oculares graves.• Rechazo del paciente

El profesional valorará individualmente el balance beneficio/riesgo del tratamiento con fármacos anti-VEGF en pacientes que presenten:

- Hemorragias subretinianas subfoveales mayores de 2 diámetro papilar.
- Coexistencia de otras patologías oculares que causen déficit visual severo: glaucoma terminal, retinopatía diabética, trombosis de vena retiniana, atrofia óptica...
- Antecedentes de ictus
- Coagulopatías.

El principal factor desencadenante de la angiogénesis es la hipoxia, liberándose factores angiogénicos: VEGF, produciéndose vasodilatación y aumentando la permeabilidad en los vasos adyacentes, provocando un aumento de la liberación de factores de crecimiento (Cortés Valdés et al., 2007, p. 303). Por lo tanto, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el principal desencadenante de la NVC en la DMAE neovascular, de forma que las terapias anti-VEGF son la pieza clave del tratamiento actual (Tabla 5) (Fraga Fuentes et al., 2015).

Pegaptanib de sodio (Macugen®). Es el primer antiangiogénico estudiado en los ensayos clínicos para el tratamiento de la DMAE. Es un conjugado de un oligonucleótido del ácido ribonucleico (ARN) y un grupo polietilén glicol, lo que aumenta su efectividad prolongando su vida media. Actúa de forma selectiva frente al VEGF, previniendo la unión de este con sus receptores VEGFR-1 y 2. Se administra por inyección intravítrea cada 6 semanas durante un año en el ojo afectado. La dosis recomendada es de 0,3 mg de Pegaptanib (Cortés Valdés et al., 2007).

Este fármaco es tolerado muy bien por humanos, con una vida media intravítrea de 10 días. El estudio *VISION* demostró la seguridad y la eficacia de Pegaptanib de sodio intravítreo para el tratamiento de la DMAE húmeda, además está aprobado como tratamiento para esta enfermedad por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) (Eandi et al., 2016) (Tabla 5). También está indicado para la retinopatía diabética proliferante, edema macular diabético, quístico y asociado a trombosis venosas, mejorando la AV, reduciendo el

grosor retiniano, disminuyendo las necesidades del láser y la regresión de la neovascularización (Cortés Valdés et al., 2007, p. 309).

Sin embargo, después de la inyección, se han observado casos de elevación transitoria de la presión intraocular (PIO) en pacientes tratados con Macugen. Por ello, se debe realizar un seguimiento de los pacientes por si hubiera hemorragia del vítreo y endoftalmitis en las dos semanas posteriores a la inyección. Es importante que los pacientes comuniquen inmediatamente cualquier síntoma que sugiera alguna de estas condiciones. Asimismo, si el paciente no muestra un beneficio con el tratamiento (pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual) en la visita de las 12 semanas, se aconseja el aplazamiento o la suspensión de la terapia con Pegaptanib de sodio (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2017).

Bevacizumab (Avastin®). Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Se une con al VEGF-A impidiendo la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, y evitando la estimulación de la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la exudación vascular consiguiente, evitando la progresión de la DMAE neovascular. Los recientes ensayos clínicos realizados incluyen a bevacizumab entre las opciones terapéuticas de primera línea en pacientes con DMAE exudativa (Abel Jr, 2007).

Este fármaco ha demostrado ser eficiente en pacientes mayores de 50 años con DMAE neovascular, pero se encuentra en uso *“off-label”*, es decir, no está aprobado ni por la FDA ni por la EMA para el tratamiento de esta patología, siendo su principal empleo en el tratamiento del carcinoma colorrectal metastásico asociado con el 5-fluorouracilo y ácido folínico (Tabla 5). Según el estudio de comparación de tratamientos en la DMAE (CATT), el motivo de que bevacizumab esté fuera de indicación es por el menor coste de este respecto a Ranibizumab (50\$ frente a 2000\$, respectivamente). La dosis puede variar entre 1,25 mg en 0,05 ml a 2,5 mg en 0,1 ml y se administra por inyección intravítrea (Arias Barquet et al., 2014).

Los estudios CATT e IVAN mostraron que, a pesar de que este fármaco este fuera de indicación, los resultados obtenidos fueron similares a Ranibizumab (Lucentis®), aunque los efectos secundarios son mayores en Bevacizumab, por lo que el uso de este fármaco se basa en un acuerdo legal entre el médico y el paciente, en el que a través de un consentimiento informado, el paciente habrá entendido los beneficios y los factores de riesgo que supone el uso de este fármaco fuera de indicación (Eandi et al., 2016).

Estos estudios mostraron que Avastin® produce los mismos efectos adversos que Lucentis®, aunque en un pequeño porcentaje mayor el primero respecto al segundo (Arias-Barquet et al., 2009).

Ranibizumab (Lucentis®). Se trata de un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, que actúa bloqueando todas las isoformas de VEGF-A, con una afinidad 5-10 veces más alta que la del bevacizumab. Está aprobado para el tratamiento de la DMAE húmeda (Tabla 5). La dosis recomendada es de 0,5 mg (0,05 ml) 1 vez al mes por administración intravítrea. Es importante tomar la PIO a los 30 minutos de la inyección, revisar fondo de ojo a los 2 y 7 días e informar al paciente de la posible aparición de síntomas o signos de endoftalmitis y la importancia de acudir al oftalmólogo (Cortés Valdés et al., 2007, p. 310).

Para evaluar la seguridad y eficacia de Ranibizumab se llevaron a cabo los estudios MARINA y ANCHOR, y para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia a largo plazo, los estudios *Horizon*, *Seven-up* y *Secure*. Estos comprobaron que hay una mejora de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) al año y a los dos años tras haber sido administrado el fármaco. Sin embargo, a partir del tercer año se produce una disminución de la misma (Tabla 1) (Benlloch Fornés y Ribas Alarcón, 2017).

Los acontecimientos adversos notificados más frecuentes incluyen hemorragia de la conjuntiva, cuerpos flotantes, dolor en los ojos, aumento de la PIO y de la inflamación del ojo. Las reacciones adversas graves, tales como la endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarros de retina, el aumento de PIO y catarata traumática ocurren de forma minoritaria (Palomero y Sánchez, 2015).

Tabla 3. Evolución de la AVMC expresada en letras ETDRS en los estudios ANCHOR, MARINA, Horizon y Seven-up, según el tiempo de duración del estudio y el número de inyecciones administradas de Ranibizumab (Lucentis®). Tomada y modificada de (Benlloch Fornés y Ribas Alarcón, 2017)

Estudios	Tiempo	Nº inyecciones	AVMC (Letras ETDRS)
ANCHOR	12 meses	12	+11,3
MARINA	12 meses	12	+7,2
	24 meses	12	+6,6
HORIZON	4 años	4,4	-7,0
SEVEN-UP	De 5 a 6 años	6,8	-11,7
	De 6 a 7 años	6,8	-12,8
	Más de 7 años	6,8	-19,6

A pesar de la eficacia que demuestran Bevacizumab y Ranibizumab, los investigadores se centraron en evitar la administración mensual, intentando disminuir los posibles efectos secundarios. Así, se comienza a comercializar Eylea® (Benlloch Fornés y Ribas Alarcón, 2017).

Aflibercept (Eylea®). Es una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor análogo soluble, uniéndose a VEGF-A y al factor de crecimiento placentario (PlGF) con mayor afinidad que sus receptores naturales y, por lo tanto, inhibiendo la unión y acción de estos receptores para el VEGF (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2017). La pauta de tratamiento durante los tres primeros meses es una inyección intravítrea de 2 mg de Aflibercept y, posteriormente, una inyección cada dos meses. El seguimiento de este modelo de tratamiento lo lleva a cabo el estudio *Clear-It 1*, en el que se comprueba que el grosor central de la retina disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones neovasculares se redujo.

En los ensayos *VIEW 1* y *2* se comparó la seguridad y la eficacia de Eylea® frente a Lucentis® y Avastin®. El cambio de bevacizumab o Ranibizumab a Aflibercept no supuso una mejora de la AVMC de los pacientes que participaron en este estudio, pero sí una disminución del grosor central de la retina (Benlloch Fornés y Ribas Alarcón, 2017).

Tabla 4. Tabla comparativa de Eylea®, Lucentis® y Avastin® con respecto a la unión al VEGF, la duración del efecto y la vida media. Tomada y modificada de (Benlloch Fornés and Ribas Alarcón, 2017)

	Eylea®	Lucentis®	Avastin®
Unión a VEGF	80 veces más rápida en Eylea®		
Vida media del fármaco (días)	7,1	4,75	8,25
Duración del efecto (días)	80	30	27-38

Los efectos secundarios más comunes de Eylea® (que no afecta a más de 5% de los pacientes) incluyen hemorragia conjuntival, dolor ocular, riesgo de cataratas, desprendimiento del cuerpo vítreo, cuerpos flotantes, y el aumento de la PIO. Existe un mayor riesgo de inflamación del endotelio y desprendimiento de retina, como puede ocurrir con cualquier inyección intravítrea. Además, Eylea® está contraindicada para las personas con infecciones oculares o en el contorno de los ojos, inflamación intraocular activa, o hipersensibilidad conocida a Aflibercept.

4.3.2. Corticosteroides

Los corticosteroides actúan inhibiendo la acción de la fosfolipasa A2, inhibiendo la síntesis del ácido araquidónico, que es el responsable de la síntesis de leucotrienos y de prostaglandinas, los cuales son el origen de los fenómenos inflamatorios que van a dar lugar a una serie de situaciones patológicas a nivel ocular como la vasodilatación capilar o el edema retiniano (Hernández-Ortega, 2003).

Además del efecto antiinflamatorio, los corticoides reducen la permeabilidad de las células endoteliales de la coroides y de la barrera hematorretiniana externa, inhibiendo la expresión del VEGF. Pueden ser administrados por diferentes vías, pero cuando se desea que actúen a nivel ocular hay que tener en cuenta que existen dos barreras anatómicas (la barrera hematoacuosa y la barrera hematorretiniana) que limitan la difusión del fármaco (Arias Barquet et al., 2014; Cortés Valdés et al., 2007; Gómez-Ulla y López Gálvez, 2007; Hernández-Ortega, 2003):

Triamcinolona acetónido (Trigon®). Se trata de un corticosteroide de tipo glucocorticoide sintético con intenso efecto antiinflamatorio, que se emplea en varias enfermedades con edema macular (retinopatía diabética, obstrucción venosa, síndrome

de Irvine-Gass,)), y que se utiliza de forma aislada, consiguiendo beneficios de 1 a 6 meses de tratamiento, por lo que solo se recomienda este fármaco combinado con la Terapia Fotodinámica (TFD). Es un corticosteroide de larga duración que, debido a su presentación farmacológica en forma de suspensión y a su insolubilidad en agua, se libera lentamente.

Por un lado, los corticosteroides intravítreos estabilizan la barrera hematoretiniana, mejoran la función del EPR, aumentan la oxigenación de las zonas isquémicas y suprimen la inflamación y la proliferación celular intraocular, pero, por otro lado, y aunque las complicaciones generales son prácticamente inexistentes, hay que vigilar la aparición de posibles complicaciones locales como la hipertensión ocular, cataratas e incluso endoftalmitis.

La clave está en que el uso de este fármaco sólo debe utilizarse en situaciones límite o especiales en las que las alternativas de tratamiento habitual para la DMAE húmeda no hayan sido capaces de dar la respuesta esperada.

Acetato de anecortave (Retaane®). Este fármaco es una cortisona sintética que ha demostrado tener propiedades antiangiogénicas en diversos modelos experimentales de angiogénesis. Los ensayos clínicos en pacientes con DMAE exudativa han demostrado un excelente historial de seguridad tanto para el acetato de anecortave como para la administración de este combinado con TFD, sin efectos adversos clínicamente relevantes. Principalmente, se usa en estudios para disminuir la NVC en la DMAE húmeda.

A diferencia de los fármacos nombrados anteriormente, la vía de administración de Retaane® se realizó con ayuda de un depósito yuxtaescleral posterior, de forma que la dosis completa llega a la región macular y directamente a la superficie escleral (Figura 8). De esta forma, no conlleva ningún riesgo de endoftalmitis, desprendimiento de retina o aumento de la PIO debido a que el globo no se ha penetrado durante la administración.

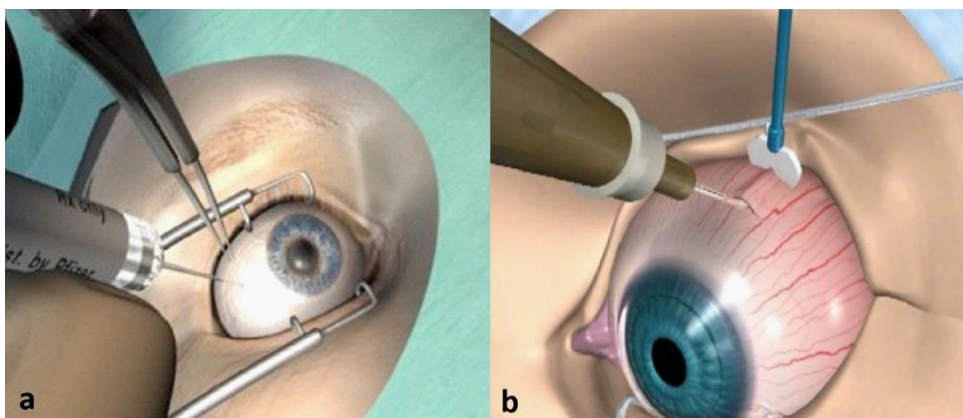


Figura 8. Figura ilustrativa que muestra una inyección intravítrea (a) y una inyección con ayuda de un depósito yuxtaescleral posterior (b). Tomada y modificada de (Augustin, 2006)

4.4. TRATAMIENTO COMBINADO: TERAPIA FOTODINÁMICA




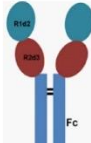
La **terapia fotodinámica (TFD)** combina un fármaco: veteporfin (Visudyne®) con estimulación de láser de onda roja. Esta terapia es más eficaz cuando el crecimiento de los vasos sanguíneos y la filtración en la fovea están bien definidas, y tan solo ocurre en el 25% de casos de DMAE húmeda. Por lo tanto, esta terapia será efectiva mientras el proceso de neovascularización esté en proceso, y no cuando haya cicatrizado.

Veteporfin es un fármaco con características fotosensibles con capacidad de unión a los neovasos y que, al recibir la luz del láser, se activa, destruyendo los vasos sanguíneos anormales y consiguiendo una disminución de la pérdida de visión. El proceso de esta terapia consiste en la inyección de Visudyne® en el brazo y, durante 20 minutos aproximadamente se aplicará el láser, siendo relativamente indoloro.

Hay que tener en cuenta que este fármaco se activa con la luz, por lo que los pacientes no deberán exponerse al sol durante 1-2 semanas tras el tratamiento.

Aunque esta terapia muestra efectos positivos, ha sido desplazada por los antiangiogénicos como tratamiento de primera línea, ya que los pacientes muestran mejor AV tras la inyección de estos (Palomero y Sánchez, 2015).

Tabla 5. Visión conjunta de los fármacos anti-VEGF empleados en el tratamiento de la DMAE húmeda

Fármaco	Indicación terapéutica	Mecanismo de acción	Posología y vía de administración	RAM más frecuentes	Observaciones
 Macugen®	DMAE neovascular	Se dirige específicamente a la isoforma VEGF-A165, reduciendo la neovascularización, el tamaño del exudado y el crecimiento de la lesión	0,3 mg cada 6 semanas Inyección intravítrea	Cefaleas, aumento de la PIO, fotofobia, cataratas, irritación ocular, desprendimiento del cuerpo vítreo, midriasis, queratitis puntiforme, aumento del lagrimeo	Si no hay mejora al pasar 12 semanas de tratamiento, suspenderlo.
 Avastin®	DMAE exudativa con uso "off-label"	Se une al VEGF, y produce la regresión de la neovascularización, disminución del espesor central foveal y mejora de la AVMC.	1.25 mg cada 4 semanas Inyección intravítrea	Aumento del lagrimeo, neutropenia febril, leucopenia, cefaleas, hipertensión, tromboembolismo, disnea, rinitis, diarrea, náuseas, insuficiencia ovárica, dermatitis	Actualmente, no está indicado para el tratamiento de la DMAE, se trata de un fármaco con uso "off-label".
 Lucentis®	DMAE, edemas maculares y neovascularización coroidea miópica	Se une a todas las isoformas VEGF-A	0,5 mg cada 4 semanas Inyección intravítrea	Cefaleas, nasofaringitis, vitritis, desprendimiento del vítreo, irritación ocular, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, prurito ocular, artralgia	Hasta ahora, es el fármaco más utilizado para el tratamiento de la DMAE.
 Eylea®	DMAE, edemas maculares y neovascularización coroidea miópica	Se une a VEGF-A, B y PlGF, reduciendo el grosor de la retina y el tamaño de la lesión.	3 primeras dosis: 2 mg cada 4 semanas Posteriormente: 2 mg cada 8 semanas Inyección intravítrea	Hemorragia conjuntival, dolor ocular, desprendimiento EPR, cataratas, desprendimiento vítreo, aumento lagrimeo	Su unión a VEGF es 80 veces más rápida que el resto de los fármacos, además de tener el efecto más duradero.

4.5. PROPUESTA DE ALGORITMO DE ACTUACIÓN

1. Se presenta un paciente con manifestaciones típicas de DMAE



2. Realización de la historia clínica y diagnóstico con Rejilla de Amsler, OCT y AGF. ¿Es DMAE?



Considerar otras patologías



3. Según los signos encontrados, establecer el tipo de DMAE que presenta el paciente

DMAE seca o atrófica

DMAE húmeda o neovascular

Seguimiento: semestral

Seguimiento: mensual

Tratamiento terapéutico

MNVC extrafoveal → Fotocoagulación láser / Antiangiogénicos

Hemorragia submacular masiva → Vitrectomía

MNVC Yuxta/foveal → Terapia fotodinámica (TFD) / Inyecciones intravítreas de antiangiogénicos (1ª elección)

Signos clínicos:

- Drusas
- Hemorragias
- Desprendimiento EPR
- Exudados lipídicos

Signos clínicos

Tratamiento preventivo: Fórmula AREDS2

- Drusas
- Atrofia del EPR
- Acumulación del pigmento

Pegaptanib de sodio (Macugen®) **Ranibizumab (Lucentis®)** **Bevacizumab (Avastin®)** **Aflibercept (Eylea®)**

Figura 9. Propuesta de algoritmo de actuación en el tratamiento de la DMAE

4.6. TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

4.6.1. Anti-VEGF

Los resultados obtenidos con los fármacos antiangiogénicos en pacientes con DMAE húmeda han conseguido que los investigadores se fijen en ellos para mejorar tanto la seguridad, como la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la DMAE húmeda (Rodríguez Guanare, 2015) (Medicine, 2019):

Conbercept. Es una proteína de fusión recombinante, diseñada como un receptor señuelo con alta afinidad por todas las isoformas de VEGF y factor de crecimiento placentario (PIGF). Se asemeja a aflibercept, aunque las diferencias estructurales consiguen que conbercept aumente la tasa de asociación del VEGF al receptor.

Los estudios preclínicos han mostrado que Conbercept posee fuertes efectos antiangiogénicos mediante la unión con alta afinidad y neutralización de todas las isoformas de VEGF y PIGF.

Actualmente se encuentra en desarrollo un estudio: el NCT02098720, que se encuentra en fase II, en el que se evalúa la seguridad y eficacia parcial del conbercept en pacientes con DMAE neovascular cuyo principal objetivo es determinar el porcentaje de pacientes que ganen ≥ 19 letras durante un periodo de 6 meses. Aún no se conocen los resultados.

4.6.2. Inhibidores de la Tirosina-Quinasa

Las tirosinas quinasas son un conjunto de enzimas que se encargan de la transducción de señales a través de la autofosforilación. Si se encuentran asociadas al receptor, se denominarán receptores de tirosina quinasa (TKR). Entre los subtipos de TKR se encuentran el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). En el ojo, estos factores de crecimiento se unen a sus receptores de la superficie celular, activándose el TKR, y desencadenando una cascada de fosforilación cuya finalidad es la propagación de la transducción de señales en la célula. De esta forma, los fármacos encargados de bloquear la acción de la tirosina quinasa reciben el nombre de inhibidores de la tirosina quinasa (Jackson et al., 2017). Entre los que actualmente se están investigando en ensayos clínicos se incluyen los siguientes:

Vatalanib. Es una pequeña molécula que interactúa reversible y competitivamente en el sitio de unión del dominio de ATP del receptor de tirosina-quinasa para inhibir la autofosforilación, de forma que se trata de un potente inhibidor de tirosina-quinasa que se administra por vía oral. Ha sido ampliamente investigado, demostrando resultados prometedores en pacientes con cáncer colorrectal en los primeros ensayos. Se dirige a todos los VEGFR conocidos, y PDGFR. Finalizó un estudio de fase I/II (identificador: NCT00138632) que buscaba evaluar la tolerabilidad y seguridad de 3 meses de tratamiento con comprimidos diarios de vatalanib junto a la terapia fotodinámica (TFD) en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a DMAE, aunque los resultados no han sido publicados (Medicine, 2019) (Rodríguez Guanare, 2015).

Pazopanib. Es un inhibidor de la tirosina quinasa, el cual se dirige al VEGF, al PDGF, c-kit (receptor del factor de células madre), y al receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). Al bloquear estos receptores diferentes, se espera que los pericitos y células endoteliales que forman la neovascularización coroidea (NVC) en la membrana puedan ser destruidos. Actualmente concluyeron 4 estudios fase II: el NCT00612456 evaluaba la seguridad a los 28 días de la presentación en gotas oftálmicas y fue extendido a 5 meses (identificador: NCT00733304). En este ensayo participaron 70 pacientes mayores de 50 años con DMAE húmeda, y consistió en administrar a 3 diferentes grupos las siguientes dosis de Pazopanib: 5 mg/ml tres veces al día, 2 mg/ml tres veces al día, y 5 mg/ml una vez al día. El primer grupo consiguió mejoras en la AVMC desde el día 29 de tratamiento, aunque hubo casos de síndrome coronario agudo y cataratas. No se observó adelgazamiento de la retina. Los investigadores afirman que es necesario seguir estudiando este fármaco como terapia para la DMAE húmeda (Danis et al., 2014) (Medicine, 2019).

Sunitinib (Sutent®). Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa y está autorizado para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer neuroendocrino pancreático. Sutent® es un potente inhibidor de la angiogénesis, siendo casi 3 veces más efectivo que bevacizumab (Jackson et al., 2017).

4.6.3. Inmunomoduladores

La sobreexpresión del factor de necrosis tumoral (TNF) producida principalmente por las células T y los monocitos, se ha encontrado en las membranas neovasculares de ojos con

DMAE neovascular. Varias líneas de investigación sugieren que las interacciones entre TNF y sus receptores son importantes para la regulación de las actividades celulares del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Por otra parte, la expresión de varios factores de apoptosis en células del EPR en enfermedades como el DMRE están reguladas por el TNF. Así, un fármaco que interfiera con las interacciones de TNF y su receptor puede significar un enfoque terapéutico en la DMAE húmeda, concretamente (Rodríguez Guanare, 2015):

Infliximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF, con indicación terapéutica para la artritis reumatoide, espondiloartropatías, enfermedad inflamatoria del intestino y psoriasis durante la última década. Se han realizado ensayos que han informado sobre la notable eficacia de la administración intravenosa de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria ocular no infecciosa refractaria a la terapia inmunomoduladora tradicional, con un alto índice de control de la inflamación ocular y efectos adversos mínimos. El estudio se encuentra en fase I (NCT00695682) administrando de forma intravítrea infliximab (0.5 mg/0.05mL) en pacientes con DMAE neovascular para evaluar seguridad y tolerabilidad.

5. CONCLUSIONES

A partir de la información que se ha recopilado en este trabajo, se puede concluir que:

1. La DMAE es un trastorno degenerativo y es la mayor causa de ceguera legal en los países desarrollados. Según los signos y síntomas, la DMAE se clasifica en atrófica o seca y neovascular o húmeda, siendo esta última el único tipo de DMAE con tratamiento terapéutico.
2. Se ha demostrado que las inyecciones intravítreas de anti-VEGF y el uso de corticoides disminuye la progresión de la neovascularización y consigue mejorar la agudeza visual en las formas exudativas de DMAE. El número de fármacos utilizados es reducido, por lo que se ha tenido que recurrir a algunos fármacos de uso *off label*, que demuestran en múltiples ensayos clínicos su eficacia y seguridad.
3. La formulación AREDS no restaura la visión perdida, pero sirve como complemento dietético para prevenir la progresión a fases avanzadas de DMAE. Existen métodos quirúrgicos que disminuyen la neovascularización, y una terapia combinada, la terapia fotodinámica, consiguiendo resultados eficaces.
4. Los datos que aportan los ensayos clínicos sobre las terapias en investigación resultan ser prometedoras, destacando la importancia de continuar los estudios de estas nuevas terapias para conseguir mejorar el tratamiento de esta patología.
5. El papel que desempeña el óptico-optometrista para la detección temprana de esta patología, el cumplimiento terapéutico, tener una vida saludable, evitando el alcohol, tabaco y dietas ricas en grasas, son factores clave para conseguir el éxito de la terapia, mejorando la calidad de vida del paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abel Jr R. Degeneración macular asociada a la edad: ranibizumab/bevacizumab. *Med Integr* 2007;896-905. doi:10.1016/b978-84-458-1911-1.50084-1.
- Adams MKM, Chong EW, Williamson E, Aung Z, Makeyeva GA, Giles GG, et al. The Melbourne Collaborative Cohort Study 2012. doi:10.1093/aje/kws004.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información de medicamentos 2017. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (accedido 6 de mayo de 2019).
- Alcaras Borrajo M, Antolín García D, Bañuelos Bañuelos J, Bécares Martínez J. Criterios de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa. 2012.
- Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, Boixadera-Espax A, García-Layana A, Gómez-Ulla-de-Irazazábal F, Monés-Carilla J, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: Treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). vol. 84. Sociedad Española de Oftalmología; 2009.
- Arias Barquet L, Armadá Maresca F, Boixadera Espax A, García Layana A, Gómez-Ulla-Irazazábal F, Monés-Carilla J, et al. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Guías de Práctica Clínica de la SERV 2014.
- Arroyo JG. Age-related macular degeneration: Clinical presentation, etiology, and diagnosis. 2018.
- Augustin A. Anecortave acetate in the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2006;1:237-46.
- Benlloch Fornés JI, Ribas Alarcón M. Influencia del tratamiento de los anti-VEGFS en DMAE. Lo que todo óptico-optometrista debe conocer 2017.
- Calderón Rodríguez V. Actualización de las pruebas para el diagnóstico clínico y la detección precoz de la DMAE. Universitat D'Alacant, 2014.
- Chávez Pardo I, González Varona D, de Miranda Remedios DI. Macular degeneration related to age. *Rev Arch Médico Camagüey* 2008;12:0-0.
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, SanGiovanni JP, Kurinij N, et al. Long-Term Effects of Vitamins C and E, β -Carotene, and Zinc on Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1604-1611.e4. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.021.
- Cortés Valdés C, Arias Puente A, Encinas Martín JL, García Feijoó J. Farmacología ocular: LXXXIII ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. Sociedad Española de Oftalmología; 2007.
- Cruz González F, Hernández Galilea E, González Sarmiento R. Estudio clínico y genético de la degeneración macular asociada a la edad. Universidad de Salamanca; 2012.

Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria* 2006;38:51-7. doi:10.1157/13090016.

Danis R, McLaughlin MM, Tolentino M, Staurengi G, Ye L, Xu CF, et al. Pazopanib eye drops: A randomised trial in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2014;98:172-8. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303117.

Eandi CM, Alovici C, De Sanctis U, Grignolo FM. Treatment for neovascular age related macular degeneration: The state of the art. *Eur J Pharmacol* 2016. doi:10.1016/j.ejphar.2016.03.002.

European Medicines Agency. EMA: European Medicines Agency 2019. <https://www.ema.europa.eu/en> (accedido 5 de mayo de 2019).

Fernández-Araque A, Giaquinta Aranda A, Laudo Pardo C, Rojo Aragüés A, Fernández-Araque A, Giaquinta-Aranda A, et al. Los antioxidantes en el proceso de patologías oculares. *Nutr Hosp* 2017;34:469. doi:10.20960/nh.420.

Fernández S. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y calidad de visión. 2017.

Fisterra. Fisterra: Atención Primaria de Salud en la Red 2019. <https://www.fisterra.com/info/acerca-de-fisterra/> (accedido 30 de mayo de 2019).

Focada Melero E. Oftalmología. Guía MIR las claves la Prep., 2009, p. 480.

Fraga Fuentes MD, Domínguez Fernández MJ, González del Valle F, Núñez Sánchez A, Lara Medina J, Valenzuela Gámez JC, et al. Protocolo de uso de agentes antiangiogénicos y corticoides intravítreos en patología ocular 2015.

García García MA. Degeneración macular asociada a la edad (Dmae). Guía clínica optométrica, a partir de estudios basados en la evidencia 2015.

Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. *Rom J Ophthalmol* 2015;59:74-7.

Gili Manzanaro P. Degeneración Macular Asociada a la Edad. El papel del óptico-optometrista. 2010.

Gómez-Ulla F, López Gálvez MI. Considerations about intravitreal triamcinolone use. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82:327-9.

Hawkins BS, Bressler NM, Reynolds SM. Macular Photocoagulation Study (MPS). *Arch Ophthalmol* 2009;127:725. doi:10.1001/archophthalmol.2009.101.

Hernández-Ortega M. Intraocular steroids. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2003;78:523-4.

Ho AC, Regillo CD. Age-related Macular Degeneration Diagnosis and Treatment. 2011.

Jackson TL, Boyer D, Brown DM, Chaudhry N, Elman M, Liang C, et al. Oral tyrosine kinase inhibitor for neovascular age-related macular degeneration: A phase 1 dose-escalation study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:761-7. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1571.

Khaouly Alonso S, Saideh. Utilidad de la tomografía de coherencia óptica (OCT) previa a la cirugía de cataratas en el diagnóstico de maculopatías. *Recer (Dipòsit la Recer Catalunya)* 2012.

Klein R. Race/Ethnicity and Age-Related Macular Degeneration. AJOPHT 2011;152:153-4. doi:10.1016/j.ajo.2011.02.016.

Lindbland A, Kassoff A, Kieval S, Mehu M, Buehler J, Eglow M, et al. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. Control Clin Trials 1999;20:573.

López A, Miguel OC, García N, Sanchez OC, Nieto JC. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Revisión etiopatogénica y terapéutica . Actuación del óptico- optometrista en la detección primaria y el seguimiento terapéutico . 2009;731:20-6.

Medicine NL of. Clinical Trials 2019. <https://clinicaltrials.gov/> (accedido 30 de mayo de 2019).

Midena E, Vujosevic S. Metamorphopsia: An Overlooked Visual Symptom. Ophthalmic Res 2015;55:26-36. doi:10.1159/000441033.

Moreno JMR, Cabrera López F, Layana AG, García J, Luis A, Barquet A. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. 2016.

Palomero A, Sánchez E. Tratamiento y seguimiento de a degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Universidad Complutense, 2015.

Quintero Busutil M, Perea Ruíz CA, Padilla González CM, Rojas Rondón I, Rodríguez Masó S, Luis Goytisolo I. Functional capacity and quality of life in elderly patients with macular degeneration and low vision. Rev Cuba Oftalmol 2014;27:332-49.

Rodríguez Guanare ML. Pharmacological Future Perspectives in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD) Neovascular. Part 1: Drugs in Clinical Trials. Rev Soc Colomb Oftalmol 2015;48:68-82.

Rusiñol Rodríguez E. Epidemiología y cuantificación de los factores de riesgo cardiovascular en la DMAE exudativa. Universitat Autònoma de Barcelona, 2014.

Sociedad Española de Retina y Vítreo. SERV - Sociedad Española de Retina y Vítreo 2019. <https://serv.es/> (accedido 30 de mayo de 2019).

The Angiogenesis Foundation. Una explicación ilustrada de la DMAE húmeda. 2012.

Zhang J, Li S, Hu S, Yu J, Xiang Y. Association between genetic variation of complement C3 and the susceptibility to advanced age-related macular degeneration: a meta-analysis 2018. doi:10.1186/s12886-018-0945-5.