



Degeneración macular asociada a la edad

WEIYE LI

Degeneración macular asociada a la edad

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

tte0001

Degeneración macular asociada a la edad

aut0001

Weiye Li

af0001

*Professor emeritus of Ophthalmology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania
United States*

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Age-Related Macular Degeneration

Copyright © 2022 by Elsevier, Inc. All rights reserved.

ISBN: 978-0-12-822061-0

This translation of *Age-Related Macular Degeneration*, by Weiye Li, was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Age-Related Macular Degeneration*, de Weiye Li, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Degeneración macular asociada a la edad, de Weiye Li

© 2022 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-1382-201-3

eISBN: 978-84-1382-276-1

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:

Ignacio Flores Moreno

Facultativo especialista de área, Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Jorge Ruiz Medrano

Oftalmólogo especialista en retina médica y quirúrgica, Servicio de Oftalmología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B 1.777-2022

Impreso en Italia

*A mi mujer, Xinru, por su ánimo, apoyo y amor. A mi familia,
que comprende el duro y significativo trabajo de escribir este libro.
A mis mentores, la Dra. Katherine Yuen-Tsieu Lao,
el Dr. Tennyson Tiansheng Hu y el Dr. John H. Rockey, que me inspiraron
y guiaron mi camino para ser médico-científico.*

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Índice de capítulos

para0001a	Sobre el autor	xiii
para0002b	Prefacio	xv
para0003c	Agradecimientos	xvii
para0001	CAPÍTULO 1 Visión general y definición de la degeneración macular asociada a la edad	1
para0002	La degeneración macular asociada a la edad como principal causa de ceguera entre la población de edad avanzada.....	1
para0003	La DMAE y su impacto negativo en la calidad de vida.....	2
para0004	La DMAE y su carga socioeconómica para el sistema sanitario.....	3
para0005	La DMAE como enfermedad del complejo neurovascular macular	4
para0006	La DMAE como enfermedad inflamatoria.....	8
para0007	Genética de la DMAE.....	10
para0008	Traducir los avances de la investigación sobre la DMAE en una mejor gestión clínica para los pacientes	11
para0009	Bibliografía.....	12
para0010	CAPÍTULO 2 Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad	17
para0011	Prevalencia e incidencia	17
para0012	Factores de riesgo de la DMAE según diversos estudios epidemiológicos.....	20
para0013	Depósitos drusenoides subretinianos/pseudodrusas reticulares y DMAE	24
para0014	Bibliografía.....	27
para0015	CAPÍTULO 3 Clasificación de la degeneración macular asociada a la edad	31
para0016	Clasificación de la DMAE basada en las drusas y los cambios pigmentarios antes de la era de la OCT	31
para0017	Validación y revisión de la clasificación AREDS de la DMAE en la era de la OCT	34
para0018	Clasificación de drusas y cambios pigmentarios mediante OCT sensible a la polarización.....	34
para0019	Análisis de clasificación de la zona de unión de la AG mediante OCT.....	36
para0020	Análisis de clasificación de consenso de la AG en la era de la OCT.....	39
para0021	La tasa de crecimiento de la AG depende de la localización de la lesión.....	41

para0022	Clasificación de la DMAE asociada a la neovascularización coroidea en la era de la OCT	41
para0023	Bibliografía.....	48
para0024	CAPÍTULO 4 Signos y síntomas de la degeneración macular asociada a la edad	51
para0025	Signos indetectables y detectables de DMAE temprana	51
para0026	Drusas y cambios pigmentarios	54
para0027	Desprendimiento del epitelio pigmentario drusenoidal	57
para0028	Características clínicas de las drusas mediante técnicas de imagen multimodales	59
para0029	Drusas cuticulares.....	62
para0030	Pseudodrusas reticulares/depósitos drusenoides subretinianos.....	63
para0031	DMAE no exudativa.....	63
para0032	DMAE neovascular	66
para0033	Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina asociado con y sin NVC	68
para0034	Desgarro del epitelio pigmentario de la retina.....	71
para0035	Bibliografía.....	73
para0036	CAPÍTULO 5 Diagnóstico de la degeneración macular asociada a la edad	77
para0037	Historia y factores de riesgo de la DMAE	77
para0038	Drusas examinadas mediante técnicas de imagen multimodal	78
para0039	DMAE seca diagnosticada mediante técnicas de imagen multimodal.....	79
para0040	Fotografía del fondo de ojo en color.....	79
para0041	Autofluorescencia del fondo de ojo	80
para0042	Tomografía de coherencia óptica	80
para0043	Diagnóstico de la DMAE neovascular de la era de la FA a la era de la OCT	89
para0044	Diagnóstico de la DMAE húmeda mediante FA y OCT	89
para0045	Bibliografía.....	99
para0046	CAPÍTULO 6 Diagnóstico diferencial de la degeneración macular asociada a la edad	103
para0047	Diagnóstico diferencial de la DMAE seca.....	103
para0048	Diagnóstico diferencial de la DMAE neovascular.....	113
para0049	Bibliografía.....	125
para0050	CAPÍTULO 7 Patogenia de la degeneración macular asociada a la edad	129
para0051	Fisiopatología del complejo neurovascular macular en la DMAE... 129	
para0052	Crisis bioenergética mitocondrial del EPR y estrés oxidativo en la DMAE.....	130

para0053	Hipoxia, estrés oxidativo y disfunción del EPR en la DMAE	133
para0054	Papel del estrés oxidativo y la inflamación en la patogenia de la DMAE.....	134
para0055	Composición y formación de drusas.....	142
para0056	Anomalías pigmentarias y migración del EPR en la DMAE seca ...	146
para0057	Deficiencia de autofagia, degeneración del EPR y muerte celular en la DMAE.....	146
para0058	Bibliografía.....	153

CAPÍTULO 8 Patogenia de la degeneración macular asociada a la edad neovascular 165

para0060	Angiogénesis y formación de NVC	165
para0061	ROS derivadas de la NADPH oxidasa y angiogénesis	165
para0062	Interacciones célula-célula y célula-matriz en la formación de la NVC	168
para0063	VEGF y más allá.....	172
para0064	Bibliografía.....	178

CAPÍTULO 9 Genética de la degeneración macular asociada a la edad 185

para0066	Enfermedades mendelianas y enfermedades complejas.....	185
para0067	Herencia de la DMAE	186
para0068	Genética molecular de la DMAE.....	186
para0069	Métodos de genética molecular de la DMAE	186
para0070	Interpretación de la significación estadística de los GWAS y de los efectos genéticos	188
para0071	La genética de la DMAE en fase inicial y tardía	189
para0072	Genes de la vía del complemento y DMAE.....	191
para0073	Genes relacionados con la inflamación y el sistema inmunitario.....	195
para0074	Otros loci replicados con alto efecto genético en la DMAE.....	198
para0075	Genes mitocondriales y DMAE	201
para0076	Posibles desencadenantes extrínsecos e intrínsecos de la inflamación relacionada con la DMAE	202
para0077	Genética y respuesta a las terapias de la DMAE	205
para0078	Biomarcadores genéticos predictivos de anti-VEGF	206
para0079	Biomarcadores proteómicos para el riesgo de DMAE.....	207
para0080	Bibliografía.....	209

CAPÍTULO 10 Manejo de la degeneración macular asociada a la edad 217

para0082	Manejo de la DMAE seca.....	217
para0083	Educación sobre los factores de riesgo modificables.....	217
para0084	Autocontrol por rejilla Amsler.....	218
para0085	Antioxidantes dietéticos y zinc	218
para0086	Ayudas a la baja visión para la DMAE tardía.....	219

para0087	El telescopio implantable en miniatura.....	219
para0088	Cirugía de translocación macular para la DMAE tardía	219
para0089	Prótesis visuales para la ceguera, incluida la DMAE tardía	220
para0090	Manejo de la DMAE neovascular.....	220
para0091	Vía de señalización VEGF-VEGFR	220
para0092	Agentes anti-VEGF e inhibidores de la tirosina cinasa	222
para0093	Cambio de medicamentos anti-VEGF	226
para0094	Otros tratamientos aprobados por la FDA para la DMAE neovascular	228
para0095	Bibliografía.....	229
para0096	CAPÍTULO 11 Terapia en fase de desarrollo para la degeneración macular asociada a la edad	233
para0097	El proyecto terapéutico para la DMAE seca.....	233
para0098	Inhibición de la inflamación y de la activación del complemento ...	233
para0099	Lampalizumab	233
para0100	Eculizumab	234
para0101	Pegcetacoplan	235
para0102	Inhibidor C5, Zimura (avacincaptad pegol).....	236
para0103	CR2-fH	237
para0104	ANX007	238
para0105	CB2782.....	239
para0106	ALXN1720	239
para0107	HMR59	240
para0108	Danicopan (ACH-4471).....	240
para0109	IONIS-FB-L ₁₉	241
para0110	Neuroprotección.....	242
para0111	Elamipretida	242
para0112	Risufeganib	243
para0113	Fotobiomodulación.....	243
para0114	Tartrato de brimonidina	244
para0115	GAL-101 (MRZ-99030)	245
para0116	RT011	246
para0117	Modulación del ciclo visual.....	247
para0118	ALK-001.....	247
para0119	Inhibición del inflamasoma.....	247
para0120	Kamuvudina	247
para0121	Xiflam	248
para0122	Modulación matricial.....	248
para0123	Doxiciclina	248
para0124	Inhibidor de HtrA1	249
para0125	FHTR2163	249
para0126	Tratamiento con células madre	250

para0127	El proyecto terapéutico para la DMAE neovascular.....	251
para0128	Vías extracelulares del VEGF.....	251
para0129	KSI-301	251
para0130	OPT-302.....	252
para0131	Vías de los inhibidores de la tirosina cinasa	253
para0132	PAN-90806	253
para0133	Vías de activación de Tie-2.....	253
para0134	Faricimab	253
para0135	AXT107	254
para0136	Vías de las integrinas.....	255
para0137	Bibliografía.....	255
para0138	CAPÍTULO 12 Estudios básicos y clínicos de la DMAE en el futuro: más preguntas que respuestas.....	261
para0139	Los modelos epidemiológicos anuncian un futuro difícil	261
para0140	Estrategias basadas en la genética molecular para la prevención y el tratamiento de la DMAE.....	261
para0141	Futura investigación traslacional de la DMAE: aprender de la oncología.....	263
para0142	Antiangiogénesis en el cáncer y la DMAE	263
para0143	Suplementos antioxidantes en el cáncer y la DMAE	264
para0144	Dirigirse al complejo NADPH oxidasa en el cáncer y la DMAE	265
para0145	Inhibidor del inflammasoma NLRP3 en el cáncer y la DMAE	265
para0146	Futura investigación traslacional de la DMAE mediante un enfoque multidisciplinar.....	266
para0147	Bibliografía.....	269
para0002b	Índice alfabético.....	273

Sobre el autor

Weiye Li, MD, PhD

El Dr. Weiye Li, profesor emérito, es cirujano de retina e investigador de la Facultad de Medicina de la Drexel University (Philadelphia, PA). En este libro, el Dr. Li comparte su experiencia y conocimientos como experto de renombre internacional en el estudio de la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Prefacio

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera en las personas de edad avanzada en todo el mundo. La DMAE es una enfermedad macular con manifestaciones heterogéneas y con una compleja heredabilidad genética. En las dos últimas décadas se han realizado importantes avances en la investigación básica y clínica de esta devastadora enfermedad.

Este libro trata de actualizar los conocimientos básicos sobre la genética de la DMAE y la interacción entre los factores genéticos y ambientales en su patogenia. A principios del siglo XXI se completó el Proyecto Genoma Humano, que proporcionó un necesario mapa del genoma humano, sobre el que ya se habían recogido datos de polimorfismo durante años. Los estudios de asociación polimórfica de un solo nucleótido en todo el genoma con cohortes de casos y controles de DMAE descubrieron la asociación de una variante (Y402H) en el gen del factor H del complemento (*CFH*) con la DMAE en fase tardía en 2005.¹ Este descubrimiento abrió la puerta de la genética molecular de la DMAE y señaló la asociación entre el factor de riesgo genético, es decir, el polimorfismo tirosina-histidina, y los mecanismos subyacentes de la DMAE, como la formación de drusas, la activación de la vía alternativa del complemento y la inflamación mediada por el complemento. En los últimos años, se ha investigado en profundidad el vínculo mecánico molecular entre la desregulación del complemento y la patobiología de la DMAE.² Mientras tanto, los estudios epidemiológicos AREDS1 y AREDS2 han revelado que la edad y el tabaquismo son factores de riesgo ambientales importantes para la DMAE. Es de esperar que la interacción entre los factores ambientales, como los suplementos dietéticos en AREDS2, y el genotipo de los pacientes con DMAE sea compleja. Son esenciales futuros estudios en poblaciones más amplias que incluyan diferentes estadios de DMAE, centrados en la identificación de variantes raras y potencialmente muy penetrantes en los genes ya asociados a loci comunes. Los estudios en genética molecular y patobiología molecular han dilucidado los eventos patogénicos clave de la DMAE, que incluyen el estrés oxidativo, la generación de especies radicales de oxígeno, la inflamación, la activación del complemento/inflamasoma, la autofagia disfuncional, la muerte celular programada y la angiogénesis patológica.

El objetivo de este libro es discutir cómo estos logros de la investigación pueden traducirse en una aplicación clínica desde la perspectiva del médico. De nuevo, en menos de dos décadas la tecnología de imagen multimodal, especialmente la tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*), se ha convertido en la prueba auxiliar más frecuente y potente en la práctica clínica de la retina. La OCT ha iniciado una nueva era en la clínica de la DMAE y otras enfermedades de la retina. Hasta la fecha, la OCT ha permitido analizar la retina a nivel celular *in vivo* y validar y revisar la clasificación de la DMAE seca y húmeda.³ A partir del consenso sobre la clasificación y las nomenclaturas, los fenotipos heterogéneos de la DMAE pueden estratificarse con precisión para buscar mejor la interacción geno-fenotipo y las posibles dianas terapéuticas. Sobre la base de una mejor comprensión de los eventos patogénicos, se están desarrollando numerosos enfoques en la línea de

tratamiento de la DMAE. En 2005, la especialidad celebró el éxito de la terapia anti-VEGF intravítrea, adoptada y adaptada de la oncología clínica para la DMAE neovascular.⁴ Esta terapia ha revolucionado el tratamiento de la DMAE neovascular, porque el anti-VEGF no solo puede prevenir la pérdida de visión, sino que también conduce a la mejora de esta. Cabe destacar que el éxito de la terapia anti-VEGF es incompleto en el ámbito clínico, lo que nos ha llevado a buscar objetivos más allá de la angiogénesis impulsada por el VEGF. Por ejemplo, la regulación del complemento/inflamasoma, la neuroprotección, la terapia génica y la terapia celular con células madre nos ayudarán a superar los obstáculos en el tratamiento de la DMAE. Aunque nos enfrentamos a un futuro difícil, más avances en los estudios básicos y clínicos de la DMAE pueden llevarnos a controlar finalmente esta enfermedad que ciega.

El tema de los estudios sobre la DMAE es muy amplio, lo que supera mi capacidad para describirlo de forma exhaustiva. Presento humildemente este libro a los lectores, para hacer algunas observaciones introductorias que pongan en marcha los avances futuros.

Bibliografía

1. Klein RJ. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–389. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1109557>.
2. Calippe B, Augustin S, Beguier F, et al. Complement factor H inhibits CD47-mediated resolution of inflammation. *Immunity*. 2017;46(2):261–272. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.006>.
3. Drexler W. Cellular and functional optical coherence tomography of the human retina: the Cogan lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(12):5339–5351. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-0893>.
4. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331–335.

Agradecimientos

Escribir una monografía sobre la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), una de las principales causas de ceguera irreversible en los ancianos, es una empresa enorme. Durante mis tres décadas en la Drexel University (Philadelphia, PA), la investigación y el trabajo clínico me permitieron ampliar continuamente mi comprensión de las complejidades de la DMAE. Estoy muy agradecido al Dr. Samuel Zigler por sus comentarios críticos y su cuidadosa edición del manuscrito. También aprecio las críticas y los esfuerzos de edición de la Dra. Aparna Ramasubramanian, el Dr. Guotong Xu y el Dr. Jingfa Zhang. Gracias también al equipo de producción de Elsevier, cuyo delicado y duro trabajo ha hecho posible la publicación de este libro.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Visión general y definición de la degeneración macular asociada a la edad

1

La degeneración macular asociada a la edad como principal causa de ceguera entre la población de edad avanzada

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera irreversible en las personas de edad avanzada en todo el mundo.¹ Según la Global Vision Database, entre la población mundial, la tasa de ceguera debida a la DMAE en 1990 y 2010 fue del 5 y el 7%, respectivamente.² En EE. UU. el número de personas que padecen DMAE aumentará en un 50% hasta alcanzar los 2,95 millones en 2020.³ La DMAE es una enfermedad de la retina central que se encuentra en una fase temprana o tardía y que presenta diferentes grados de gravedad (fig. 1.1).⁴ Anteriormente, se creía que este tipo de ceguera se debía predominantemente a una forma de rápida progresión, es decir, la DMAE neovascular o húmeda. Actualmente, se entiende que las etiologías de la discapacidad visual en los pacientes con DMAE consisten tanto en la DMAE húmeda como en una forma avanzada de DMAE seca, es decir, la atrofia geográfica (AG). La pérdida de visión por AG se caracteriza por una progresión gradual debido a la naturaleza sutil del crecimiento de la AG y su escasa asociación con el deterioro de la visión. En la vida real, las lesiones de AG

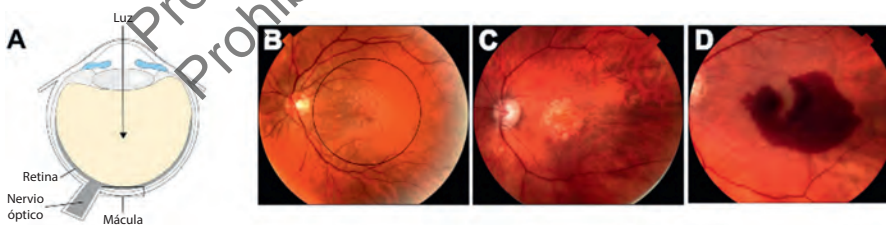


FIGURA 1.1

Espectro de presentación clínica de la DMAE. La mácula es la parte central de la retina (A). Las fotografías clínicas de la retina posterior demuestran las diferentes características de la DMAE: (B) drusas blandas en el polo posterior del fondo de ojo, el círculo negro indica la mácula; (C) atrofia geográfica, fase avanzada de la DMAE seca; (D) DMAE neovascular con hemorragia subretiniana.

Modificado de McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. Mol Immunol. 2015;67(1):43–50. doi: 10.1016/j.molimm.2015.02.032.

que se agrandan pueden permanecer durante años antes de invadir la fovea, el centro de la mácula. Por tanto, una gran parte de la progresión de la AG no es fácil de discernir o cuantificar y la tasa anual de deterioro de la visión debido a la AG puede estar subestimada.

La DMAE es una enfermedad gerontológica grave. Aunque la patogenia que subyace a esta enfermedad humana relacionada con la edad no se conoce por completo, la edad avanzada parece ser el factor de riesgo más importante.⁵ Las pruebas de los estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia de la DMAE aumenta con la edad. En EE. UU., aproximadamente una de cada ocho personas (12,5%) mayores de 60 años tiene algún grado de degeneración macular. En el caso de los mayores de 80 años, uno de cada tres (33%) tiene DMAE. Se previó que el número de personas que viven con degeneración macular alcanzaría los 196 millones en todo el mundo en 2020 y se prevé que aumente hasta los 288 millones en 2040.⁶ En conjunto, el rápido aumento de la incidencia de la DMAE se debe al envejecimiento de la población en todo el mundo. El impacto social y económico de la DMAE es enorme.

La DMAE y su impacto negativo en la calidad de vida

La DMAE consiste en la disfunción y degeneración progresiva de los fotorreceptores de la mácula, que acaba provocando la pérdida de la visión central. Con el aumento de la población de edad avanzada, la DMAE se convertirá en un problema aún más prevalente. A medida que aumenta la incidencia de la DMAE, es importante entender cómo afecta a la función visual y a la calidad de vida (QoL, *quality of life*) de los pacientes. La prueba de la QoL es una medida subjetiva que utiliza medidas de resultados comunicadas por el paciente, normalmente a través de un cuestionario.⁷ Cuando los escotomas centrales se extienden más allá de 20° de diámetro en la fase avanzada de la DMAE, normalmente en ambos ojos, la profunda pérdida de visión central conduce a la discapacidad visual, incluyendo la incapacidad para conducir, leer o reconocer rostros humanos. Esta grave consecuencia tiene un impacto negativo en la autonomía y la calidad de vida de los pacientes.⁸ Entre las funciones visuales centrales, el reconocimiento de caras es una actividad diaria importante. Se sabe que las personas pasan más tiempo mirando las caras que atendiendo a cualquier otro estímulo visual complejo. El reconocimiento de caras es esencial para las interacciones sociales.⁹ Las dificultades en el reconocimiento de caras pueden provocar vergüenza y ansiedad en situaciones sociales, lo que a su vez puede llevar al aislamiento social y a la depresión.¹⁰ Sobre la base de estudios realizados entre 1988 y 2002, 171 personas con DMAE de cinco estudios de cohorte se sometieron a la prueba de la QoL para evaluar el efecto de la DMAE en el reconocimiento de caras.¹¹⁻¹⁵ Estos estudios recogieron una serie de resultados que incluían el reconocimiento de caras familiares, la discriminación de expresiones faciales y los movimientos oculares al ver una imagen de una cara. Los pacientes con DMAE obtuvieron peores resultados en la categorización de expresiones faciales que en las preguntas de sí/no. El reconocimiento de caras familiares y el rendimiento en la detección de expresiones faciales empeoraron con la reducción de la luminancia. Un estudio informó de diferencias significativas en los movimientos oculares con DMAE en comparación con los controles.¹⁴ El profundo deterioro visual de los pacientes con DMAE, como la

incapacidad de reconocer caras, puede conducir a la depresión.¹⁶ La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en los pacientes con DMAE (33,7%). Por otra parte, también se ha encontrado una asociación significativa entre la DMAE y la ansiedad, los trastornos de adaptación y los trastornos somatomorfos.¹⁶

La DMAE también puede desencadenar el desarrollo de múltiples afecciones psiquiátricas. Se ha comprobado que los pacientes con DMAE tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo que los controles sin DMAE,¹⁷ lo que sugiere que esta enfermedad oftalmológica no solo está asociada a la depresión y la ansiedad. La relación entre la depresión, la ansiedad y la DMAE es compleja e implica varias posibilidades. Una hipótesis es que las actividades valoradas están deterioradas entre los pacientes con DMAE con gran pérdida de la función visual, lo que aumenta indirectamente el riesgo de desarrollar sufrimiento afectivo y angustia.¹⁸ Cabe destacar que los pacientes ancianos con DMAE suelen padecer otras enfermedades crónicas. Como resultado, es posible que los individuos con DMAE estén deprimidos no solo por el deterioro de su agudeza visual, sino también por el impacto de sus otras afecciones médicas en la vida diaria. Este hecho pone de manifiesto la importancia del manejo interdisciplinario de los pacientes con DMAE para prevenir el desarrollo de la depresión y la ansiedad.

En la consulta de retina, los pacientes con DMAE húmeda que reciben terapia intravítrea anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) suelen describir estrés físico y psicológico. La mayoría de los estudios sobre la depresión asociada a la DMAE son informes anteriores a la era de la terapia anti-VEGF, que ahora es el pilar del tratamiento de la DMAE húmeda. Esta revolucionaria terapia ha reducido significativamente el riesgo de pérdida de visión central causada por la DMAE húmeda. Esto supone un impacto positivo en los resultados de la visión. Por otro lado, los pacientes necesitan repetidas inyecciones intravítreas a menudo durante muchos años para mantener la eficacia del anti-VEGF. Esto es un acontecimiento estresante con ansiedades anticipadas para muchos pacientes. Se ha informado de que la prevalencia de la depresión y la ansiedad en los pacientes con DMAE húmeda con tratamiento anti-VEGF sigue siendo significativamente mayor que en la población general.¹⁹ Un estudio reciente en el que se utilizaron datos cualitativos y cuestionarios validados mostró que la ansiedad está asociada a las inyecciones intravítreas de anti-VEGF. El origen de la ansiedad está relacionado no solo con el miedo a la inyección, sino también con la preocupación por la eficacia del tratamiento. Los niveles de depresión clínica, no los de ansiedad, son significativamente mayores en asociación con las tres inyecciones iniciales que con las posteriores.

La DMAE y su carga socioeconómica para el sistema sanitario

La DMAE representa el 8,7% de toda la ceguera en el mundo según datos publicados en 2014.⁶ El Global Burden of Disease Study de 2010 informó de un aumento del 160% en los años vividos con discapacidad relacionada con la visión debido a la DMAE entre 1990 y 2010.²⁰ Debido al aumento del envejecimiento de la población y a un impacto cada vez más negativo de los factores de riesgo ambientales para la DMAE, específicamente el tabaquismo y la obesidad, se espera que su incidencia sea

mayor en la década de 2020.⁶ Por ejemplo, se estimó que la DMAE afectaría a casi 200 millones de personas en todo el mundo en 2020. Una parte importante de los pacientes con DMAE de entre 55 y 85 años (entre el 3,5 y el 17,6%) desarrollarán una DMAE en fase avanzada.²¹ Entre las poblaciones de EE. UU. y el Reino Unido, la proporción de pacientes con DMAE neovascular y con AG es prácticamente igual en los pacientes con DMAE tardía.²² Dado que los pacientes con DMAE neovascular requieren múltiples tratamientos anti-VEGF, la demanda de terapia anti-VEGF aumentará continuamente. En la actualidad, el aflibercept, el ranibizumab y el bevacizumab son los agentes anti-VEGF intravítreos utilizados en EE. UU. El aumento de la demanda de estos agentes anti-VEGF hace que el coste del tratamiento de la DMAE sea un serio reto médico y económico. En el año 2000, solo se documentaron 3.000 inyecciones intravítreas cubiertas por Medicare. En 2008, el número de inyecciones aumentó a un millón. En 2013, Medicare cubrió 2,5 millones de inyecciones intravítreas con un coste de más de 300 millones de dólares. La American Academy of Ophthalmology estimó que en 2016 se aplicarían más de seis millones de inyecciones.²³

La DMAE como enfermedad del complejo neurovascular macular

La DMAE afecta a la región central de la retina, es decir, a la mácula. La alteración visual característica de ambas formas avanzadas de DMAE es la pérdida de la visión central (v. fig. 1.1A). La región central del fondo de ojo comprende los fotorreceptores (FR), el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la membrana de Bruch (MBr) y la coroides, específicamente la coriocalilar (CC) (fig. 1.2). Estos tipos celulares se vinculan interdependiente y recíprocamente para formar una entidad multicelular que se ha denominado complejo fotorreceptor/epitelio pigmentario de la retina/membrana de Bruch/coriocalilar (complejo FR/EPR/MBr/CC).²⁴ En este libro lo llamaremos complejo neurovascular macular (CNM), adaptado del concepto de unidad neurovascular del sistema nervioso central (SNC). Nos centraremos en el acoplamiento entre la degeneración de los fotorreceptores y la disfunción de EPR-MBr/CC en la región macular en la DMAE.²⁵ El término unidad neurovascular se ha utilizado con éxito para ilustrar la patogenia en la retinopatía diabética, en la que se estudia el acoplamiento entre la retina neurosensorial y la vasculatura retiniana.²⁶ Según el concepto de unidad neurovascular, debe existir una interfaz entre el SNC y el sistema circulatorio periférico. La barrera física y funcional se sitúa a nivel de las células endoteliales vasculares cerebrales con uniones estrechas. El EPR constituye una monocapa de células con uniones estrechas situadas entre los fotorreceptores y la coriocalilar. La retina neurosensorial forma parte del SNC debido a sus orígenes embriológicos.²⁷ La capa coriocalilar, un sistema capilar poroso, es el lecho vascular periférico que suministra a la retina externa avascular.^{28,29} Entre los fotorreceptores, el EPR y la coriocalilar del complejo neurovascular propuesto, el acoplamiento del EPR de la actividad de los fotorreceptores al flujo sanguíneo corioideo sirve como barrera estructural y funcional de la retina externa.³⁰ La AG, un subtipo de DMAE, es un ejemplo que demuestra que la DMAE se considera una enfermedad del CNM. La AG se caracteriza por la presencia de lesiones atróficas claramente delimitadas de los fotorreceptores, el EPR y la coriocalilar subyacente. Además, un estudio reciente

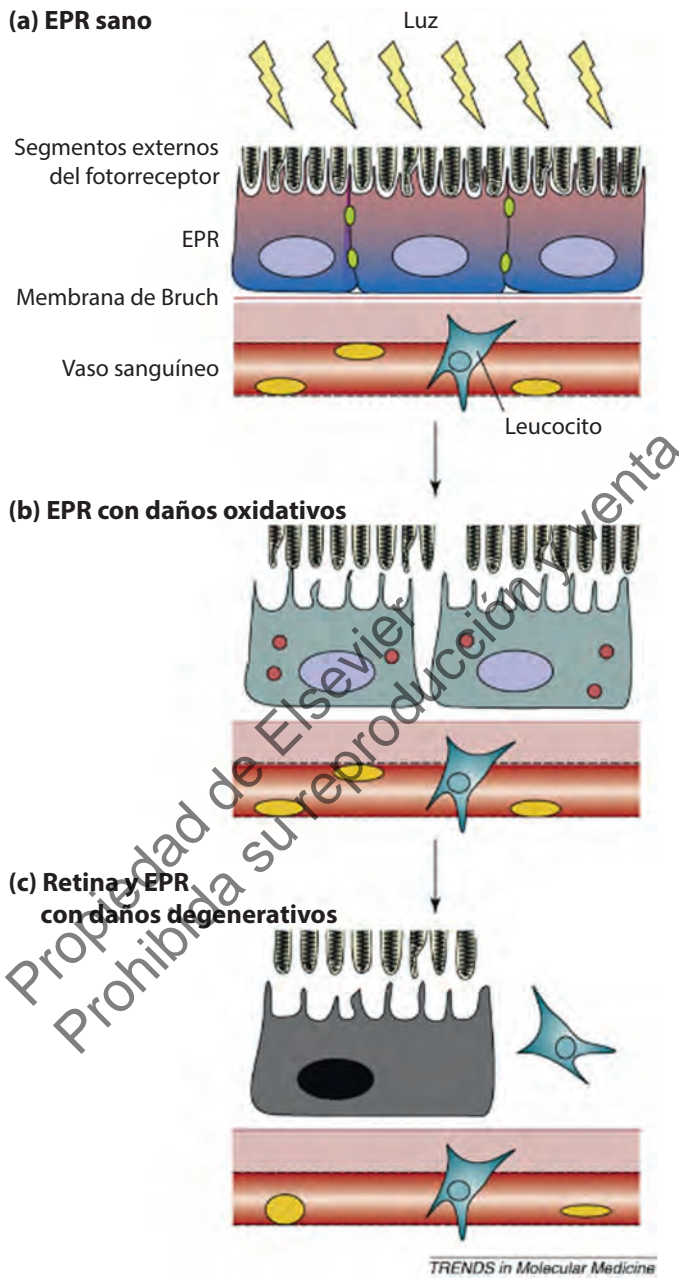


FIGURA 1.2

La DMAE afecta a un complejo histológico del polo posterior del fondo de ojo, que comprende los fotorreceptores, el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la membrana de Bruch y la coroides, especialmente la coriocalar. Esta entidad tisular se denomina complejo fotorreceptor/epitelio pigmentario de la retina/membrana de Bruch/coriocalar (complejo FR/EPR/MBr/CC).³³

Modificado de Kang KH, Lemke G, Kim JW. The PI3K-PTEN tug-of-war, oxidative stress and retinal degeneration. Trends Mol Med. 2009;15(5):191–198. doi: 10.1016/j.molmed.2009.03.005.

en el que se utilizó la angio-OCT de fuente de barrido (*swept source*) demostró una correlación entre los déficits de flujo de la coriocapilaridad alrededor de la AG y los índices de ampliación de la degeneración de los fotorreceptores y la lesión atrófica del EPR.^{31,32}

La íntima relación anatómica entre los fotorreceptores y el EPR se inicia desde el desarrollo embrionario temprano a través del proceso de organogénesis del ojo, que comienza en el día 25 embrionario. A medida que el tubo neural se cierra, las vesículas ópticas permanecen unidas al tubo neural por tallos ópticos compuestos por células neuroectodérmicas. A medida que la vesícula óptica se aproxima a la pared exterior del embrión, las poblaciones celulares de la vesícula óptica se diferencian y se extienden, dando lugar a la invaginación de sus paredes temporal e inferior y a la formación de la copa óptica. Las células neuroectodérmicas de la capa interna de la copa óptica evolucionan como la retina neurosensorial. La diferenciación de la retina neurosensorial comienza en el centro de la copa óptica y se expande gradualmente hacia la periferia. Los fotorreceptores son neuronas situadas en la capa más externa de la retina neurosensorial (fig. 1.3). La diferenciación de los fotorreceptores y de las células gliales en la fóvea se produce simultáneamente. En los diferentes tipos de células, las sinapsis, así como las uniones intercelulares, se establecen a las 15 semanas de gestación. La fóvea se convierte en el punto focal de la retina. La mayor concentración de fotorreceptores se encuentra en la retina central, lo que facilita la visión central y permite una agudeza visual de alta resolución. Por otro lado, el EPR procede de la capa externa de la copa óptica. A las 8 semanas de gestación, el EPR está organizado como una sola capa de células columnares hexagonales adyacentes a la retina neurosensorial en desarrollo. Las células del EPR

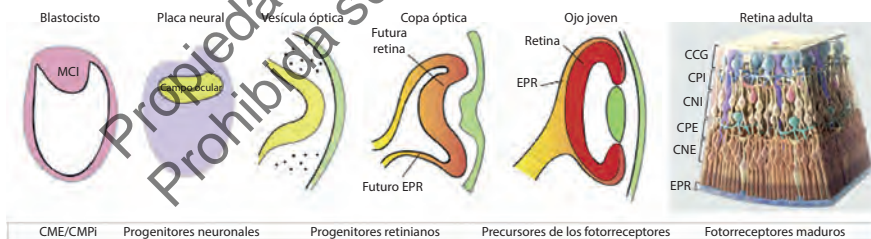


FIGURA 1.3

Demostración esquemática de las distintas etapas del desarrollo del ojo, desde el estadio de blastocisto hasta la retina adulta madura. En etapas muy tempranas, el dominio del campo ocular se especifica a partir de una región de la placa neural. Esta región se extiende lateralmente para formar la vesícula óptica y luego se invagina para formar la copa óptica. Una mayor especificación de esta región da lugar al ojo joven, que contiene una copa óptica de dos capas; en esta fase, la retina neural en desarrollo (*rojo*) se sitúa en la región interna de esta estructura, mientras que el epitelio pigmentario de la retina (EPR) forma la capa externa del EPR (*naranja*). Una mayor diferenciación da lugar a la retina madura que contiene todos los tipos de células de la retina. CME, células madre embrionarias; CMPi, células madre pluripotentes inducidas; MCI, masa celular interna.

Modificado de Jayakody SA, Gonzalez-Cordero A, Ali RR, Pearson RA. Cellular strategies for retinal repair by photoreceptor replacement. Prog Retin Eye Res. 2015;46:31-66. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.01.003.

son células epiteliales polarizadas. Tienen procesos largos y microvellosos en sus superficies apicales que se interdigitan con los segmentos externos de los fotorreceptores. La membrana basal del EPR se convierte en la porción interna de la MBr. La capa externa de la MBr es también una membrana basal, que es depositada por la capa coriocalpilar. De hecho, las células epiteliales pigmentarias embrionarias tienen un profundo impacto en el desarrollo tanto de la coroides como de la retina neurosensorial. Por ejemplo, en el proceso de desarrollo del ojo, el EPR es una de las células madre/progenitoras endógenas clave, que es capaz de diferenciarse en neuronas retinianas superpuestas.^{34,35} Cada vez hay más pruebas de que, en la DMAE, la muerte y la disfunción de los fotorreceptores parecen ser secundarias a la pérdida de células del EPR (v. también cap. 7).

El EPR existe principalmente como barrera de difusión selectiva, pero, a diferencia del concepto clásico de unidad neurovascular, no a nivel del endotelio. Esta es la razón por la que en este libro se utiliza el término de complejo neurovascular en lugar de unidad neurovascular. Sin embargo, el EPR actúa como barrera hematorretiniana externa con la presencia de uniones célula-célula estrechas, lo que es similar a las células endoteliales de la retina que actúan como barrera hematorretiniana interna. Las funciones del EPR son la protección de la retina frente al estrés oxidativo, la facilitación del suministro de nutrientes y la eliminación de residuos, la homeostasis iónica, la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores, la síntesis y la reisomerización del todo-trans-retinal durante el ciclo visual y el establecimiento del privilegio inmunitario ocular. Además, las células del EPR interactúan con otros componentes celulares del complejo neurovascular, como las células gliales neurales, es decir, las células de Müller. Aunque estos dos tipos de células no están en contacto directo, son los principales contribuyentes al conjunto de moléculas secretadas, es decir, el secretoma, en el medio retiniano.³⁶ Los factores tróficos secretados son clave para mantener la integridad estructural y funcional de la retina, ya que regulan las vías celulares responsables de la supervivencia, la función y la respuesta a las lesiones. Sin embargo, estos mismos factores también pueden estar implicados en las patologías de la retina, como consecuencia de la alteración de la función secretora de las células. Las células del EPR están polarizadas y sintetizan y liberan moléculas de forma diferencial a través de la membrana apical o basolateral. Así lo demuestra la secreción de moléculas que regulan la angiogénesis en la retina. El factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) es secretado por la membrana apical del EPR con función antiangiogénica, mientras que el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), un potente factor proangiogénico, es secretado a través de la membrana basolateral del EPR. En las enfermedades vasculares retinianas hipóxicas, las células de Müller disminuyen la secreción de PEDF y aumentan la secreción de VEGF-A, cambiando así el equilibrio angiogénico.²⁴ En la DMAE húmeda, el EPR segrega cantidades excesivas de VEGF-A desde su membrana basolateral, y esto contribuye a la rotura de la barrera hematorretiniana y al crecimiento vascular desde la coriocalpilar subyacente a través de la MBr hacia el nivel del EPR, formando así la neovascularización macular. Los niveles cambiantes de VEGF y PEDF documentados en muestras quirúrgicas de membranas de neovascularización coroidea obtenidas de pacientes con DMAE húmeda aportan pruebas de estos mecanismos.³⁷

En el complejo neurovascular, la interacción neurona-glía es esencial. Las células de Müller son células macrogliales especializadas de la retina que abarcan todo el

espesor de la retina neurosensorial. Además de sus funciones de apoyo y homeostáticas para la retina en general, las células de Müller interactúan estrechamente con los fotorreceptores en la mácula. En primer lugar, las células de Müller forman una estructura de «forma de cono de células de Müller» en la retina central, lo que significa que los fotorreceptores están rodeados por los procesos exteriores de las células de Müller en la pared de la fovea para mantener la configuración de los fotorreceptores. Esta estructura guía la formación de la imagen. En segundo lugar, las células de Müller apoyan de forma crucial la función y la viabilidad de los fotorreceptores, especialmente de los conos. La proporción local entre conos y células de Müller es aproximadamente igual a 1.³⁸ Las células de Müller y los fotorreceptores que unen otras neuronas retinianas de transición representan la unidad funcional más pequeña para el procesamiento de la información visual.³⁹ En tercer lugar, estudios recientes identifican dos ciclos visuales diferentes que regeneran los cromóforos de los fotorreceptores, es decir, los bastones y los conos.^{40,41} El retinal todo-trans derivado de los bastones se recicla a 11-cis-retinal en el EPR, mientras que el retinal todo-trans derivado de los conos es procesado por las células de Müller. Aunque su función fisiológica aún no se ha establecido, el rápido suministro del cromóforo de los conos a través de las células de Müller puede ser fundamental para ampliar el rango dinámico de los conos a la adaptación a la luz y a la oscuridad tras la exposición a la luz.⁴² La disfunción del CNM se ha asociado a la patogenia de la DMAE en relación con el aumento del estrés oxidativo, la desestabilización mitocondrial, la inflamación relacionada con la desregulación del complemento y el estado proangiogénico (v. caps. 7 y 8). Por tanto, el CNM, que está implicado en la DMAE, no solo es una unidad mecánica de la enfermedad, sino también una diana terapéutica para el acoplamiento tanto de la degeneración neuronal como de la disfunción vascular.⁴³

La DMAE como enfermedad inflamatoria

La DMAE es una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado.^{44,45} La existencia de drusas en la retina es una evidencia clínica del proceso inflamatorio. En las fases tempranas de la DMAE puede detectarse clínicamente la acumulación de lipofuscina intracelular en el EPR y su depósito extracelular entre las células del EPR y la MBr (v. caps. 3 y 4). Debido al alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados en los segmentos externos de los fotorreceptores, que son ingeridos constantemente por el EPR, y a la importante exposición a la luz, el EPR es susceptible de sufrir un estrés oxidativo excesivo. Cuando la ingesta continua de los segmentos externos de los fotorreceptores supera la capacidad de las células del EPR que no se dividen y envejecen, la acumulación de un metabolito no degradable, es decir, la lipofuscina, junto con la supresión de la función de las enzimas lisosomales, provoca estrés oxidativo e inflamación.⁴⁶ Aunque los depósitos sub-EPR son de naturaleza heterogénea,⁴⁷ el análisis de la composición de las drusas puede revelar su origen. Las drusas están formadas por lípidos (modificados oxidativamente), proteínas y minerales, en particular proteínas relacionadas con la inflamación.⁴⁸ En las drusas de la retina se detectan varios factores relacionados con la inflamación, como componentes del complemento, inmunoglobulinas, moléculas HLA y proteínas de fase aguda como la vitronectina, el fibrinógeno, la α_1 -antiquimotripsina y las pentraxinas.⁴⁹ Por tanto, es

probable que los componentes de las drusas induzcan una cascada del complemento y mantengan una inflamación de bajo grado, lo que da lugar a un daño celular local en el inicio temprano de la DMAE.

La respuesta inflamatoria en la DMAE se produce en ausencia de infección, por lo que se trata de una inflamación denominada estéril, de bajo grado y de carácter crónico. Este tipo de inflamación responde a elementos derivados del huésped que van desde lípidos o lipoproteínas oxidadas hasta depósitos de agregados proteicos/lipídicos.⁵⁰ Estos estímulos derivados del huésped desencadenan la activación de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) del sistema inmunitario innato (v. caps. 7 y 9). Los receptores tipo Toll (TLR), una familia de PRR, son un ejemplo para explicar la relación entre la activación del sistema inmunitario innato y la patogenia de la DMAE. Los TLR se localizan en la superficie celular o en compartimentos endosomales. La activación de los TLR inicia vías de transducción de señales que determinan el tipo y la duración de la respuesta inflamatoria.⁴⁴ Cuando los TLR reconocen productos del huésped que están mal localizados o parecen no serlo, un cambio en la constitución lipídica de la membrana plasmática del EPR puede forzar a los TLR a entrar en balsas lipídicas permitiendo la activación por proximidad.⁵¹ Alternativamente, el carboxietilpirrol, un modificador del estrés oxidativo, desempeña un papel como ligando endógeno que activa el TLR2 en la DMAE.⁵² La activación de los TLR da lugar al reclutamiento de proteínas de señalización posteriores para orquestar una respuesta proinflamatoria.

La asociación de la DMAE con variantes en los genes del sistema del complemento sirve de nodo inflamatorio en la patogenia de la DMAE. La vía del complemento, como respuesta inflamatoria del huésped, es una parte esencial del sistema inmunitario innato, responsable de eliminar antígenos y patógenos extraños. Las variantes de varios genes que codifican proteínas del sistema del complemento son de especial interés: el factor H del complemento (CFH),⁵³ el factor B del complemento (CFB), el componente 2 del complemento (C2),⁵⁴ el componente 3 del complemento (C3)⁵⁵ y el componente 5 del complemento (C5).⁵⁶ El CFH inhibe la activación de la vía alternativa del complemento.⁵³ El polimorfismo de CFH que da lugar a la conversión de tirosina en histidina en la posición 402 (Y402H) puede estar asociado con hasta el 50% de todos los casos de DMAE,⁵⁷ lo que sugiere un papel crítico de este polimorfismo en el proceso inflamatorio de la DMAE. El C3, la molécula central de la cascada del complemento que incluye las vías clásica, alternativa y de la lectina, se activa por numerosos factores incitadores. En la vía alternativa del complemento, la activación del C3 está bajo el control del CFB y el CFH.⁵⁸ Las pruebas genéticas revelan que tanto el C3 como el CFH son factores que contribuyen a la etiología de la DMAE (v. cap. 9).⁵⁹

Se ha comprobado que otros factores inflamatorios, por ejemplo, las quimiocinas y sus receptores, así como las citocinas inflamatorias, están regulados al alza sistémicamente en el suero o localmente en el tejido ocular de los pacientes con DMAE. Los receptores de las quimiocinas se expresan en las células inmunitarias y en otros tipos de células, como las endoteliales, en respuesta a la ligadura de su quimiocina correspondiente. Las variantes genéticas del receptor de quimiocinas CX3CR1 se han asociado a la DMAE.^{60,61} Se ha encontrado una correlación de los niveles sistémicos de interleucina (IL)-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α con los haplotipos de CFH en pacientes con DMAE.⁶² Los niveles sistémicos de IL-6 también se

han correlacionado con la incidencia y la progresión de la DMAE.^{63,64} Sin embargo, no se han establecido los mecanismos subyacentes por los que las citocinas elevadas sistémica o localmente median la inflamación en la DMAE. Un estudio clínico reciente demostró que, entre las 41 citocinas analizadas en el humor acuoso, solo el oncogén regulado por el crecimiento, la quimiocina derivada de los macrófagos y la proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α son significativamente más elevados en los pacientes con DMAE que en los controles. En este informe, el VEGF del humor acuoso de los pacientes con DMAE no es significativamente diferente del grupo de control.⁶⁵ Los autores sugieren que la DMAE húmeda tiene una patología más localizada, ya que la regulación al alza del VEGF fue documentada previamente por métodos inmunohistoquímicos en la membrana neovascular coroidea.³⁷ No obstante, la DMAE se ha asociado a variantes genéticas de diversas moléculas inflamatorias, lo que sugiere que varias vías inflamatorias pueden conducir a la misma enfermedad clínica (v. cap. 7).

Genética de la DMAE

La importancia de la heredabilidad de la DMAE fue revelada por estudios de gemelos. Las características del fondo de ojo y la pérdida de visión son sorprendentemente similares en gemelos monocigóticos con DMAE, pero no en gemelos dicigóticos.⁶⁶ El avance en la genética molecular de la DMAE es el resultado del Proyecto Genoma Humano. Entonces, los loci novedosos y replicados, como el cromosoma 1q31, en los individuos afectados, se encontraron mediante estudios de vinculación basados en el genoma de toda la familia.⁶⁷ Avanzando, cuatro estudios de asociación de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en todo el genoma con cohortes de casos y controles de DMAE descubrieron la asociación de una variante (Y402H) en el gen CFH con la DMAE en 2005.^{53,59,68,69}

La variante observada es un SNP en el que la timina sustituye a la citosina en el nucleótido 1217 del exón 9, con el consiguiente cambio de tirosina a histidina en la posición aminoacídica 402, es decir, Y402H de la proteína. El gen CFH, situado en el cromosoma 1q25-31, regula una proteína que inhibe la activación de la vía alternativa del complemento. La asociación genética entre CFH y DMAE indica el papel crítico de la activación de las vías alternativas del complemento en la inflamación específica del tejido de la retina externa. Se ha propuesto que las moléculas inflamatorias externas e intrínsecas específicas del tejido se dirigen a las proteínas con variantes genéticas y modifican la función de la vía alternativa del complemento en el medio macular. Este proceso podría contribuir teóricamente a la patogenia inflamatoria en la DMAE. Por otra parte, han surgido mecanismos más complejos para variantes distintas de la CHF a partir de estudios en rápido crecimiento. Se han evaluado otros genes de la vía del complemento y otros genes relacionados con la inflamación y el sistema inmunitario en busca de una posible asociación con la DMAE. Además, uno de los objetivos últimos de los estudios genéticos es identificar a los individuos con alto riesgo de padecer DMAE mediante el uso de datos sobre variaciones genéticas y factores de riesgo ambientales. En el capítulo 9 se comentarán estudios genéticos más detallados sobre la patogenia de la DMAE y sobre el manejo clínico.

Traducir los avances de la investigación sobre la DMAE en una mejor gestión clínica para los pacientes

La discapacidad visual debida a la DMAE afecta a los pacientes, a los cuidadores y a la sociedad de múltiples maneras. Además del coste del tratamiento anti-VEGF, las consecuencias económicas de la discapacidad visual son enormes, incluyendo los costes directos, los costes indirectos y los efectos intangibles relacionados con la discapacidad visual.⁷⁰ La hospitalización de los pacientes con DMAE que son vulnerables a otras enfermedades crónicas es la que más contribuye a los costes médicos directos. Los dispositivos/ayudas de asistencia y los servicios a domicilio representan la mayor parte de los costes directos no médicos. Los costes indirectos derivados de los pacientes y los cuidadores incluyen pérdidas de productividad, cambios de empleo, pérdida de ingresos, mortalidad prematura, etc.²³ Por tanto, la carga de la DMAE se ha convertido en un reto en el cuidado diario de los pacientes.

La DMAE es la principal enfermedad que causa ceguera entre las personas de edad avanzada. Sin embargo, es una suerte que, gracias a los avances de los estudios sobre la patogenia de la DMAE, el tratamiento anti-VEGF se haya integrado con éxito en la práctica clínica para los pacientes con DMAE húmeda. Esta terapia mejora o estabiliza la visión de la mayoría de los pacientes con DMAE húmeda, aunque el resultado a largo plazo debe investigarse más. Los recientes estudios sobre la mecánica de la DMAE han ampliado la visión terapéutica más allá de la terapia anti-VEGF. En cuanto a los mecanismos basados en la inflamación, se están preparando agentes moduladores del complemento, como los inhibidores múltiples del C5, que bloquean la inflamación inducida por la actividad terminal del complemento (v. cap. 11). Centrándonos en los mecanismos basados en la muerte celular, los inhibidores de las vías relacionadas con la muerte celular, es decir, los neuroprotectores, han demostrado proteger los fotorreceptores y las células del EPR de la muerte celular.⁷¹ Estudiando los mecanismos basados en la angiogénesis en la DMAE húmeda, la inhibición de la vía de señalización angiopoyetina-Tie conduce a la supresión de la permeabilidad vascular mediante el estrechamiento de las uniones de las células endoteliales, inhibiendo así el reclutamiento de macrófagos angiogénicos en las lesiones inflamatorias.⁷²

Además de las terapias para la DMAE, todavía hay numerosos retos en la prevención y el manejo de la DMAE. Afortunadamente, se han identificado los principales factores de riesgo ambientales modificables, como el tabaquismo, la obesidad y la dieta. Entre estos factores, el tabaquismo es el principal factor de riesgo de desarrollo de DMAE según los estudios publicados. Una gran parte de los estudios epidemiológicos y de cohortes han mostrado una asociación causal significativa entre el tabaquismo y la DMAE, con un riesgo de dos a tres veces mayor de DMAE en los fumadores actuales en comparación con los que nunca han fumado.⁷³ Estos datos son convincentes porque la asociación entre el tabaquismo y la DMAE muestra un efecto dosis-respuesta, una relación temporal y la reversibilidad del efecto. Un mandato de control del tabaco y de abandono del mismo puede tener efectos beneficiosos para minimizar el riesgo de DMAE.

Las rápidas innovaciones en las tecnologías de diagnóstico en el campo de la DMAE permiten una visualización de alta resolución sin precedentes de la morfología de la enfermedad. Por ejemplo, una variedad de tomografía de coherencia

óptica ofrece un horizonte prometedor para la detección temprana de la enfermedad y un seguimiento terapéutico eficaz. A partir de los crecientes datos genéticos y proteómicos, se han estudiado biomarcadores válidos para proporcionar una base práctica al manejo de la enfermedad. Es una suerte que la ciencia básica y clínica relacionada con la DMAE sea uno de los campos más activos y prometedores, que engloba la esencia de los logros de la neurociencia, en particular la investigación del cerebro, la oncología, la angiogénesis, la inmunología, la gerontología y la imagen médica. Los avances en la investigación regenerativa guiarán las mejoras en la terapia génica y celular de esta enfermedad.

En conjunto, una definición científica completa de la DMAE puede resumirse como sigue.

Definición

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad del espectro de la retina central que va de la fase inicial a la tardía, con diversos grados de gravedad, y que afecta a fotoreceptores/epitelio pigmentario de la retina/membrana de Bruch/coriocapilar, un complejo neurovascular. La DMAE se caracteriza anatomopatológicamente por ser una enfermedad degenerativa e inflamatoria crónica y progresiva. La DMAE se caracteriza genéticamente por tener una herencia poligénica y multifactorial. El factor de riesgo más fuerte de la DMAE es la edad avanzada. Los individuos de edad avanzada cuyas retinas están modificadas por factores ambientales y genéticos tienen una mayor propensión a desarrollar fenotipos clínicos de degeneración macular en comparación con la población de menor edad.

Bibliografía

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*. 2004;291(15):1900–1901. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.15.1900>.
2. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e339–e349. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70113-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70113-X).
3. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564–572. <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.122.4.564>.
4. McHarg S, Clark SJ, Day AJ, Bishop PN. Age-related macular degeneration and the role of the complement system. *Mol Immunol*. 2015;67(1):43–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.032>.
5. Luu J, Palczewski K. Human aging and disease: lessons from age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(12):2866–2872. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1721033115>.
6. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106–e116. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).
7. Clemons TE, Chew EY, Bressler SB, McBee W. Age-Related Eye Disease Study Research Group. National eye institute visual function questionnaire in the age-related eye disease study (AREDS): AREDS report no 10. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(2):211–217. <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.121.2.211>.
8. Maniglia M, Cottreau BR, Soler V, Trotter Y. Rehabilitation approaches in macular degeneration patients. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:107. <http://dx.doi.org/10.3389/fnsys.2016.00107>.

9. Pascalis O, Kelly DJ. The origins of face processing in humans: phylogeny and ontogeny. *Perspect Psychol Sci.* 2009;4(2):200–209. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-6924.2009.01119.x>.
10. Yardley L, McDermott L, Pisarski S, Duchaine B, Nakayama K. Psychosocial consequences of developmental prosopagnosia: a problem of recognition. *J Psychosom Res.* 2008;65(5):445–451. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.03.013>.
11. Alexander MF, Maguire MG, Lietman TM, Snyder JR, Elman MJ, Fine SL. Assessment of visual function in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(11):1543–1547. <http://dx.doi.org/10.1001/archoph.1988.01060140711040>.
12. Boucart M, Dinon J-F, Desprez P, Desmettre T, Hladiuk K, Oliva A. Recognition of facial emotion in low vision: a flexible usage of facial features. *Vis Neurosci.* 2008;25(4):603–609. <http://dx.doi.org/10.1017/S0952523808080656>.
13. Tejeria L, Harper RA, Artes PH, Dickinson CM. Face recognition in age related macular degeneration: perceived disability, measured disability, and performance with a bioptic device. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(9):1019–1026. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.86.9.1019>.
14. Seiple W, Rosen RB, Garcia PMT. Abnormal fixation in individuals with age-related macular degeneration when viewing an image of a face. *Optom Vis Sci.* 2013;90(1):45–56. <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182794775>.
15. Bullimore MA, Bailey IL, Wacker RT. Face recognition in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(7):2020–2029.
16. Jacob L, Spiess A, Kostev K. Prevalence of depression, anxiety, adjustment disorders, and somatoform disorders in patients with age-related macular degeneration in Germany. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc04. <http://dx.doi.org/10.3205/000245>.
17. Woo SJ, Park KH, Ahn J, et al. Cognitive impairment in age-related macular degeneration and geographic atrophy. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2094–2101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.026>.
18. Rovner BW, Casten RJ. Activity loss and depression in age-related macular degeneration. *Am J Geriatr Psychiatr.* 2002;10(3):305–310.
19. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of anti-vegf treatment and clinical levels of depression and anxiety in patients with wet age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:213–224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.005>.
20. Pascolini D, Mariotti SR. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):614–618. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300539>.
21. Colijn JM, Buttehdijk GHS, Prokofyeva E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1753–1763. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.035>.
22. Danis RP, Lavine JA, Domalpally A. Geographic atrophy in patients with advanced dry age-related macular degeneration: current challenges and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2159–2174. <http://dx.doi.org/10.2147/OPTH.S92359>.
23. Cannon E. Managed care opportunities and approaches to supporting appropriate selection of treatment for sight preservation. *Am J Manag Care.* 2019;25(10 Suppl):S182–S187.
24. Bhutto I, Luttj G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):295–317. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2012.04.005>.
25. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron.* 2017;96(1):17–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>.
26. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017;255(1):1–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-016-3548-y>.

27. Hoon M, Okawa H, Della Santina L, Wong ROL. Functional architecture of the retina: development and disease. *Prog Retinal Eye Res.* 2014;42:44–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.06.003>.
28. Saint-Geniez M, D'Amore PA. Development and pathology of the hyaloid, choroidal and retinal vasculature. *Int J Dev Biol.* 2004;48(8-9):1045–1058. <http://dx.doi.org/10.1387/ijdb.041895ms>.
29. Törnquist P, Alm A. Retinal and choroidal contribution to retinal metabolism in vivo. A study in pigs. *Acta Physiol Scand.* 1979;106(3):351–357. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1979.tb06409.x>.
30. Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cerebr Blood Flow Metabol.* 1997;17(1):64–72. <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-199701000-00009>.
31. Thulliez M, Zhang Q, Shi Y, et al. Correlations between choriocapillaris flow deficits around geographic atrophy and enlargement rates based on swept-source oct imaging. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(6):478–488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2019.01.024>.
32. Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Whitmore SS, et al. Choriocapillaris degeneration in geographic atrophy. *Am J Pathol.* 2019;189(7):1473–1480. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.04.005>.
33. Kang KH, Lemke G, Kim JW. The PI3K-PTEN tug-of-war, oxidative stress and retinal degeneration. *Trends Mol Med.* 2009;15(5):191–198. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2009.03.005>.
34. Jayakody SA, Gonzalez-Cordero A, Ali RR, Pearson RA. Cellular strategies for retinal repair by photoreceptor replacement. *Prog Retin Eye Res.* 2015;46:31–66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.01.003>.
35. Opas M, Davies JR, Zhou Y, Dziak E. Formation of retinal pigment epithelium in vitro by transdifferentiation of neural retina cells. *Int J Dev Biol.* 2001;45(4):633–642.
36. Araújo RS, Santos DF, Silva GA. The role of the retinal pigment epithelium and Müller cells secretome in neovascular retinal pathologies. *Biochimie.* 2018;155:104–108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjochi.2018.06.019>.
37. Tatar O, Adam A, Shimoda K, et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):95–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.01.085>.
38. Lindenau W, Kuhrt H, Ulbricht E, Körner K, Bringmann A, Reichenbach A. Cone-to-Müller cell ratio in the mammalian retina: A survey of seven mammals with different lifestyle. *Exp Eye Res.* 2019;181:38–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2019.01.012>.
39. Reichenbach A, Siegel A, Rickmann M, Wolff JR, Noone D, Robinson SR. Distribution of Bergmann glial somata and processes: implications for function. *J Hirnforsch.* 1995;36(4):509–517.
40. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia.* 2013;61(5):651–678. <http://dx.doi.org/10.1002/glia.22477>.
41. Wang J-S, Kefalov VJ. The cone-specific visual cycle. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):115–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.11.001>.
42. Wang J-S, Estevez ME, Cornwall MC, Kefalov VJ. Intra-retinal visual cycle required for rapid and complete cone dark adaptation. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):295–302. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2258>.
43. Neuwelt EA. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery.* 2004;54(1):131–140. <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000097715.11966.8e.discussion.141-142>.
44. Mulfaul K, Rhatigan M, Doyle S. Toll-like receptors and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1074:19–28. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-75402-4_3.
45. Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Kozma M, Farkas AE, Krizbai IA. Role of pattern recognition receptors of the neurovascular unit in inflamm-aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(5):H1000–H1012. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00106.2017>.

46. Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K. Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;51:69–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.09.002>.
47. Thompson RB, Reffatto V, Bundy JG, et al. Identification of hydroxyapatite spherules provides new insight into subretinal pigment epithelial deposit formation in the aging eye. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(5):1565–1570. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1413347112>.
48. Bergen AA, Arya S, Koster C, et al. On the origin of proteins in human drusen: The meet, greet and stick hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2019;70:55–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.12.003>.
49. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(9):1765–1786. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-016-2147-8>.
50. Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:321–342. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101311>.
51. Levy O, Calippe B, Lavalette S, et al. Apolipoprotein E promotes subretinal mononuclear phagocyte survival and chronic inflammation in age-related macular degeneration. *EMBO Mol Med.* 2015;7(2):211–226. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201404524>.
52. West XZ, Malinin NL, Merkulova AA, et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands. *Nature.* 2010;467(7318):972–976. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09421>.
53. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):385–389. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1109557>.
54. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet.* 2006;38(4):458–462. <http://dx.doi.org/10.1038/ng1750>.
55. Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2007;357(6):553–561. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa072618>.
56. Baas DC, Ho L, Harris S, et al. The complement component 5 gene and age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2010;117(3):500–511. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.032>.
57. Thakkinthan A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2784–2790. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddl220>.
58. Pickering MC, Cook HT, Warren J, et al. Uncontrolled C3 activation causes membranoproliferative glomerulonephritis in mice deficient in complement factor H. *Nat Genet.* 2002;31(4):424–428. <http://dx.doi.org/10.1038/ng912>.
59. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):421–424. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110189>.
60. Tuo J, Smith BC, Bojanowski CM, et al. The involvement of sequence variation and expression of CX3CR1 in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *FASEB J.* 2004;18(11):1297–1299. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.04-1862fje>.
61. Yang X, Hu J, Zhang J, Guan H. Polymorphisms in CFH, HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(9):1211–1214. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.165811>.
62. Cao S, Ko A, Partanen M, et al. Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(6):1176–1183. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.003>.

63. Klein R, Myers CE, Cruickshanks KJ, et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam eye study. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):446–455. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7671>.
64. Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):774–782. <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.123.6.774>.
65. Agrawal R, Balne PK, Wei X, et al. Cytokine profiling in patients with exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(1):376. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.18-24387>.
66. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(6):757–766. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72729-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72729-1).
67. Barral S, Francis PJ, Schultz DW, et al. Expanded genome scan in extended families with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5453–5459. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.06-0655>.
68. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(20):7227–7232. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0501536102>.
69. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):419–421. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1110359>.
70. Köberlein J, Beifus K, Schaffert C, Finger RP. The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003471. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003471>.
71. Miller JW. Beyond VEGF: The Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(15):6911–6918. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-21201>.
72. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(9):635–661. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2016.278>.
73. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye.* 2005;19(9):935–944. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6701978>.