

ACTUALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA TOMO 11



AUTOR:

Mayra Alejandra Ante Loor

Actualización en Oftalmología Tomo 11

Actualización en Oftalmología Tomo 11

Mayra Alejandra Ante Loor

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN:978-9942-695-44-4

Una producción © Cuevas Editores SAS

Enero 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

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.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Terapias avanzadas para la degeneración macular asociada a la edad	7
Mayra Alejandra Ante Loor	7

Prólogo

El Actualización en Oftalmología Tomo 11 reúne los últimos avances y enfoques en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oculares. Este volumen ofrece una visión integral y práctica para los profesionales de la salud, con el fin de mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes.

Agradecemos a los colaboradores por su valiosa contribución a esta obra.

**Terapias avanzadas para la
degeneración macular asociada a la
edad**

Mayra Alejandra Ante Loor

Médico Cirujano UNIANDES

Médico General en Funciones Hospitalarias

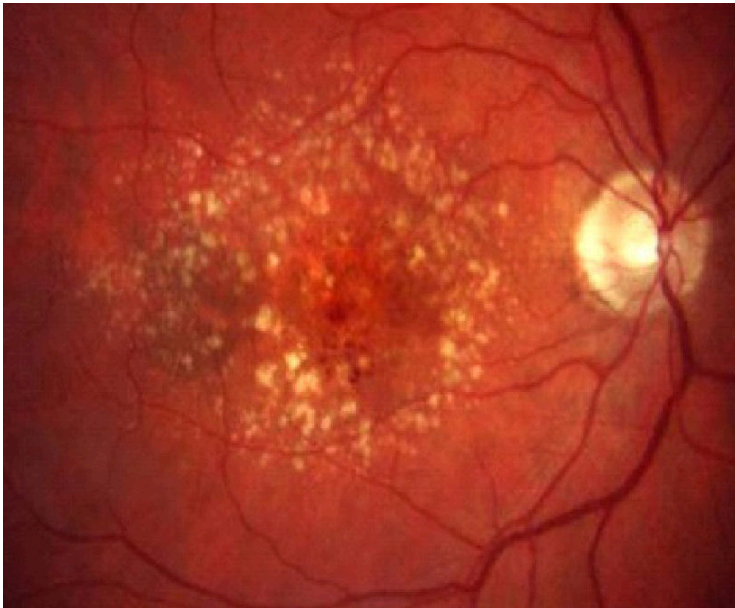
(Hospital General Latacunga)

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de pérdida de visión irreversible en personas mayores de 50 años a nivel mundial [1]. Se clasifica en dos formas principales: **seca o atrófica**, caracterizada por atrofia geográfica, y **húmeda o exudativa**, asociada con el crecimiento anormal de vasos sanguíneos (neovascularización coroidea) [2]. En las últimas décadas, el desarrollo de terapias avanzadas ha transformado el manejo de esta enfermedad, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Fisiopatología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad multifactorial que afecta principalmente la mácula, la región central de la retina responsable de la visión detallada y central. Su fisiopatología implica la interacción de factores genéticos, ambientales y metabólicos, lo que lleva a alteraciones estructurales y funcionales en la retina. La DMAE se clasifica en dos formas principales: seca (atrófica) y húmeda (exudativa), cada una con mecanismos patogénicos distintos pero relacionados.



Degeneración macular asociada a la edad atrófica con drusas y alteraciones pigmentarias en el área macular. Garcia, at el Management of age-related macular degeneration. An update Revista Española de Geriátria y Gerontología DOI: [10.1016/j.regg.2011.11.011](https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.11.011)

1. Mecanismos Comunes en la DMAE

Estrés Oxidativo y Daño Retiniano

- La retina, al estar expuesta a altos niveles de oxígeno y luz, es vulnerable al daño oxidativo.
- El estrés oxidativo causa acumulación de productos dañinos como lipofuscina y daño a los fotorreceptores [1].

Disfunción del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR)

- El EPR, una monocapa de células pigmentadas, juega un papel crucial en la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores y en el transporte de nutrientes.

- Su disfunción lleva a la acumulación de **drusas** (depósitos extracelulares ricos en lípidos y proteínas), que son un signo temprano de DMAE [2].

Alteraciones en la Capa de Bruch y la Coriocalilar

- Con la edad, la membrana de Bruch se engrosa, pierde permeabilidad y reduce la eliminación de desechos metabólicos.
- La disminución de la perfusión en la coriocalilar contribuye al daño de la retina y del EPR [3].

Inflamación Crónica y Activación del Complemento

- La inflamación desempeña un papel clave en ambas formas de DMAE.
- Se ha implicado la activación de la vía del complemento, especialmente los factores C3 y C5, en el daño retiniano progresivo [4].

2. DMAE Seca (Atrófica)

La forma seca de DMAE representa aproximadamente el 85-90% de los casos y se caracteriza por una pérdida progresiva de células del EPR y atrofia geográfica de la retina [5].

- **Acumulación de drusas:**
 - Depósitos lipídicos entre el EPR y la membrana de Bruch.
 - Pueden interferir con el transporte de nutrientes y desechos, causando daño celular.
- **Atrofia geográfica:**
 - Progresiva pérdida de células del EPR y fotorreceptores.
 - Conduce a áreas de visión central perdida.

3. DMAE Húmeda (Exudativa)

La forma húmeda, aunque menos frecuente (10-15% de los casos), es responsable de la mayoría de los casos de pérdida visual severa [6].

- **Neovascularización Coroidea (NVC):**

- Crecimiento anormal de vasos sanguíneos desde la coriocapilar a través de la membrana de Bruch.
- Estimulada por niveles elevados de **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**.
- **Fugas y Hemorragias:**
 - Los nuevos vasos son frágiles y propensos a romperse, causando edema macular, exudados y hemorragias.
 - Esto lleva a cicatrices y daño permanente en la retina.
- **Inflamación Asociada:**
 - Contribuye a la progresión del daño vascular y estructural.

La **degeneración macular asociada a la edad (DMAE)** es una enfermedad ocular que afecta principalmente a personas mayores de 50 años, siendo una de las principales causas de pérdida de visión central en este grupo etario. En Ecuador, aunque los datos epidemiológicos específicos son limitados, algunos

estudios proporcionan información valiosa sobre su prevalencia y características clínicas.

Un estudio realizado en el Instituto de la Visión de la Universidad Técnica de Manabí analizó las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con DMAE. Los hallazgos indicaron que la mayoría de los pacientes eran mayores de 82 años (27.7%), con una predominancia del sexo femenino (63.1%) y residentes en áreas urbanas (72.3%). La forma seca de DMAE fue la más común, representando el 73.8% de los casos, seguida de la forma húmeda con el 23.1%[18]

Factores de Riesgo Relacionados con la Fisiopatología

1. Genéticos:

- Polimorfismos en genes del complemento, como **CFH** y **C3**, aumentan la susceptibilidad [7].

2. Ambientales:

- Tabaquismo, exposición a luz ultravioleta y dieta rica en grasas saturadas.

3. Envejecimiento:

- Cambios estructurales en el EPR, la capa de Bruch y la coriocalilar.

4. Factores Sistémicos:

- Hipertensión, dislipidemia y obesidad contribuyen al daño microvascular.

Novedades Terapéuticas en la DMAE

1. Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (anti-VEGF)

Los fármacos anti-VEGF han revolucionado el tratamiento de la DMAE húmeda al inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos y reducir la permeabilidad vascular [3].

- **Agentes principales:**

- Ranibizumab: Primera terapia aprobada para DMAE húmeda. Se administra mediante inyecciones intravítreas mensuales [4].

- **Aflibercept:** Bloquea VEGF-A y VEGF-B, permitiendo un intervalo más prolongado entre inyecciones [5].
- **Brolucizumab:** Mayor duración de acción con menos frecuencia de administración, aunque se asocia con eventos inflamatorios oclusivos en casos raros [6].

2. Terapias Génicas

La terapia génica busca ofrecer una solución de largo plazo mediante la modificación genética de células oculares para producir proteínas terapéuticas.

- **Abicipar pegol:** Un diseño innovador que reduce la frecuencia de inyecciones [7].
- **RGX-314:** Terapia génica que utiliza un vector viral adenoasociado para entregar genes que codifican anti-VEGF directamente al ojo. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos avanzados [8].

3. Terapias Celulares

Las terapias celulares se centran en reemplazar el tejido dañado o atrofiado con células madre o epiteliales retinianas.

- **Células madre pluripotentes inducidas (iPSC):** Diferenciadas en células del epitelio pigmentario retiniano (EPR) para trasplante en pacientes con DMAE seca avanzada [9].
- **Células madre mesenquimales:** Investigan su capacidad para regenerar tejidos y modular la inflamación en DMAE [10].

4. Terapias Basadas en Moléculas Pequeñas

Estos agentes buscan modular rutas patogénicas clave involucradas en la DMAE seca y húmeda.

- **Avacincaptad pegol:** Un inhibidor del complemento C5 en estudio para la DMAE seca con atrofia geográfica [11].

- **Zimura:** En ensayos clínicos avanzados, dirigido contra la activación de la vía del complemento, un factor clave en la progresión de la DMAE seca [12].

Innovaciones Tecnológicas en el Manejo de la DMAE

1. Sistemas de Liberación Prolongada

- **Port Delivery System (PDS):** Un implante ocular que libera ranibizumab de manera continua, reduciendo la necesidad de inyecciones frecuentes [13].

2. Dispositivos de Realidad Aumentada y Prótesis Visuales

- **Implantes de retina:** Dispositivos como el Argus II pueden restaurar parcialmente la percepción visual en casos avanzados de ceguera por DMAE [14].

- **Realidad aumentada:** Mejora la percepción visual en pacientes con DMAE seca mediante la ampliación de imágenes.

Desafíos en la Implementación de Terapias Avanzadas

A pesar de los avances significativos, persisten desafíos importantes:

1. **Costo elevado:** Las terapias anti-VEGF y las innovaciones tecnológicas pueden ser prohibitivamente caras para muchos pacientes [15].
2. **Adherencia al tratamiento:** La frecuencia de las inyecciones intravítreas dificulta el cumplimiento en pacientes ancianos [16].
3. **Efectos adversos:** Riesgo de inflamación ocular, oclusión vascular y complicaciones asociadas con implantes [6,13].

Futuras Direcciones

La investigación actual se centra en:

- Terapias combinadas que aborden múltiples mecanismos patogénicos.
- Terapias génicas de una sola administración que ofrezcan soluciones a largo plazo.
- Desarrollo de biomarcadores para personalizar el tratamiento y predecir la progresión de la enfermedad [17].

Tabla: Terapias Avanzadas para la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

Terapia	Descripción	Indicación Principal	Ventajas	Limitaciones
Anti-VEGF	Inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular para reducir neovascularización.	DMAE húmeda.	Reduce pérdida visual y frecuencia de edema.	Requiere inyecciones frecuentes.

Terapia Génica	Inserción de genes terapéuticos en células oculares para producción sostenida de anti-VEGF.	DMAE húmeda.	Tratamiento potencialmente a largo plazo.	Aún en etapas de investigación clínica.
Terapias Celulares	Uso de células madre para regenerar tejido retinal, particularmente epitelio pigmentario.	DMAE seca avanzada.	Regeneración de tejido dañado.	Alta complejidad técnica y costos elevados.
Inhibidores del Complemento	Modulación de la vía del complemento para reducir inflamación y daño retiniano.	DMAE seca (atrofia geográfica)	Retrasa progresión de atrofia geográfica.	Disponibilidad limitada; estudios en progreso.
Sistemas de Liberación Prolongada	Implantes o dispositivos que liberan anti-VEGF de manera continua en el ojo.	DMAE húmeda.	Reduce la frecuencia de inyecciones intravítreas.	Riesgo de infecciones y complicaciones locales.

Realidad Aumentada	Dispositivos que amplían imágenes para mejorar la visión en pacientes con DMAE avanzada.	DMAE seca avanzada.	Mejora funcionalidad y calidad de vida.	Efecto temporal; no mejora la patología subyacente.
Prótesis Visuales	Dispositivos implantables que estimulan eléctricamente la retina para restaurar percepción visual.	DMAE avanzada con pérdida visual severa.	Recuperación parcial de la visión.	Tecnología costosa y limitada a casos específicos.

Notas sobre las Terapias

1. **Anti-VEGF:** Incluye medicamentos como ranibizumab, aflibercept y brolucizumab. Representan el estándar de tratamiento para DMAE húmeda.
2. **Terapias Celulares:** Las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) están en investigación para trasplantes en DMAE seca.

- 3. Prótesis Visuales:** Sistemas como el **Argus II** han mostrado beneficios en pacientes ciegos debido a DMAE avanzada.

Conclusión

Las terapias avanzadas están redefiniendo el manejo de la DMAE, especialmente en su forma húmeda. Aunque las opciones para la DMAE seca aún son limitadas, el progreso en áreas como la terapia génica, celular y sistemas de liberación prolongada abre nuevas posibilidades para el futuro. La colaboración entre investigadores, médicos y la industria es esencial para abordar los desafíos pendientes y garantizar un acceso equitativo a estas innovaciones.

Referencias

1. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, 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):e106-16.
2. Ferris FL, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
3. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
5. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537-48.
6. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
7. Souied EH, Delcourt C, Querques G, et al. Treatment of age-related macular degeneration by anti-VEGF therapy: impact on the outcome of visual acuity. *Retina*. 2015;35(9):1737-42.
8. Campochiaro PA, Lauer AK, Sohn EH, et al. Sustained delivery of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1141-54.
9. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy. *Lancet*. 2012;379:713-20.

10. Mehta H, Gillies M, Fraser-Bell S. Perspective on the management of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1003-18.
11. Yehoshua Z, de Amorim Garcia Filho CA, Nunes RP, et al. Systemic complement inhibition with eculizumab for geographic atrophy in age-related macular degeneration: the COMPLETE study. *Ophthalmology*. 2014;121(3):693-701.
12. Holz FG, Sadda SR, Busbee BG, et al. Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and Spectri phase 3 trials. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1038-48.
13. Dhalla AH, Sklar LA, Ryan DS, et al. Novel drug delivery systems for age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36(5):288-98.
14. Ho AC, Humayun MS, Dorn JD, et al. Long-term results from an epiretinal prosthesis to restore sight to the blind. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1547-54.
15. Stein JD, Hanrahan BW, et al. Cost-effectiveness of treatments for neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):49-58.
16. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.
17. Cheung LK, Eaton A. Age-related macular degeneration. *Pharmacotherapy*. 2013;33(8):838-55.
18. Alcívar Chilán, L. L. ., & Ponce Alencastro , J. A. . (2024). Degeneración macular asociada a la edad: perfil clínico-epidemiológico de usuarios del Instituto de la Visión . *Reincisol.*, 3(6), 6743–6756. [https://doi.org/10.59282/reincisol.V3\(6\)6743-6756](https://doi.org/10.59282/reincisol.V3(6)6743-6756)

