

RETINA

3. Patología macular

3.3

Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrófia geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona.
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) presenta un carácter degenerativo progresivo que resulta en una disminución o pérdida de la visión central y se caracteriza por alteraciones estructurales que involucran la coriocapilar, la membrana de Bruch, el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la retina neurosensorial (1).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La DMAE es la principal causa de discapacidad visual en todo el mundo, siendo la responsable del aproximadamente el 8,7% de todas las causas de ceguera, con una mayor prevalencia en los países desarrollados (2,3). Es previsible un aumento del impacto de la DMAE en los próximos años debido a la mejoría de la expectativa de vida en general y que se ve acompañada al envejecimiento de la población. Un estudio de meta-análisis reciente concluyó que la prevalencia de DMAE en la población europea aumentará de 67 millones, en la actualidad, a 77 millones de afectados en las próximas tres décadas, con un incremento en su incidencia de casi el doble, de 400 mil a 700 mil casos nuevos por año (4).

La *edad* es el factor de predisposición más importante en la enfermedad (2,3,5) y su mayor prevalencia en *caucásicos*, representan factores de riesgo para la presencia de la patología en comparación a las poblaciones afroamericanas o asiáticas (3). Los *antecedentes familiares* aumentan su riesgo y varios *loci* genéticos están relacionado con el desarrollo de la DMAE, siendo los candidatos descritos las mutaciones de nucleótidos simple asociadas a los genes del sistema del complemento inflamatorio. De entre estos, el más relevante es la mutación *Y402H* en el gen que codifica el factor del complemento H (CFH), ubicado en el cromosoma 1 (1-3,6). Algunos autores han sugerido que las *variantes de CFH* pueden representar hasta el 50% del riesgo atribuible para la DMAE (3). Se conoce que el único factor de riesgo modificable para la enfermedad es el *tabaquismo*, responsable del aumento en padecer la misma entre 2 y 4 veces (1,2). Además, el estudio AREDS demostró que una *dieta suplementada con antioxidantes* fue capaz de reducir el riesgo de progresión desde las formas de presentación iniciales hacia las presentaciones clínicas más avanzadas de la DMAE en un 25% de casos, tras un seguimiento clínico de aproximadamente 6 años (1,5-7). Algunos otros factores, como cirugía previa de cataratas, hipertensión arterial, diabetes o hipercolesterolemia se han asociado de manera inconsistente con relación a la predisposición de desarrollar la enfermedad (1-3,5,6,8,9), siendo considerados posibles factores de riesgo (tabla 1).

3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

Tabla 1. Principales factores de riesgo asociados a la DMAE

Factores epidemiológicos
edad > 55 años
raza caucásica
Factores ambientales
tabaco
baja ingesta dietética de zinc y antioxidantes (vitamina C, E)
baja ingesta dietética de omega 3*
exposición solar*
Factores genéticos
<i>Y402H</i> (CFH, complement factor H gene)
<i>HRTA1/ LOC387715</i> (ARMS2, age-related maculopathy susceptibility 2 gene)
Factores oculares*
cirugía previa de la catarata
hipermetropía
iris poco pigmentado
Factores sistémicos*
hipertensión arterial
diabetes mellitus
ateriosclerosis
dislipidemias
obesidad

* Factores de riesgo posibles.

CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIONES CLÍNICAS

La clasificación de la severidad de la DMAE ha sufrido modificaciones a lo largo del tiempo. En la actualidad su clasificación se basa en el fenotipo de las presentaciones clínicas asociado a la presencia de *drusas* y *alteraciones pigmentarias* en el área macular. Estas se establecen mediante el examen fundoscópico de los tipos de lesiones localizadas dentro de los 2 diámetros de disco de la fovea (6,10). Así, se consideran 3 estadios de severidad y progresión para la DMAE: *temprana*, *intermediaria* y *tardía*. Las primeras – temprana e intermediaria - se refieren principalmente al tamaño de las drusas ($\leq 63 \geq 125 \mu\text{m}$) y a la presencia o no de anomalías pigmentarias en el área macular, que se puede asociar con un menor o mayor compromiso de la visión central. La DMAE tardía se asocia invariablemente con el compromiso de la visión e incluye sus dos formas de presentación clínica, la DMAE *exudativa* (neovascular o húmeda) y la DMAE *no exudativa* (atrófica o seca; Atrofia Geográfica, AG) (6,10). La DMAE neovascular representa una pequeña proporción de los casos y está caracterizada por eventos relacionados con la *angiogénesis* y la presencia de vasos de neoformación coroidea (NVC). Por otro lado, la AG puede representar hasta el 90% de todas las formas tardías de la patología y se caracteriza por la ausencia de un EPR clínicamente normal, cuya desaparición se produce

generalmente por muerte celular (11). Se conoce que hasta un 18% de los pacientes que presentan una AG - especialmente aquellos con grandes drusas ($>125\ \mu\text{m}$) y/o alteraciones pigmentarias en el área macular - pueden presentar la forma neovasascular (10,11). El presente capítulo estará enfocado en los aspectos clínicos y del manejo de la AG.

ATROFIA GEOGRÁFICA

Siendo la forma de presentación más frecuentemente observada de DMAE tardía, no existe en la actualidad un tratamiento efectivo, específico y aprobado para la enfermedad. La AG se caracteriza por varias áreas en las que hay una completa pérdida de capas externas de la retina neurosensorial –especialmente la de los fotorreceptores– EPR, y la coriocapilar en la región macular comprometida (fig. 1). Ello, conduce inexorablemente a la pérdida progresiva e irreversible de la función visual central (12). La AG se definió inicialmente como cualquier área de hipopigmentación o despigmentación, redondeada u ovalada, claramente delineada que exhibe una mayor visibilidad de los vasos corioides subyacentes. Estas áreas deben tener al menos $175\ \mu\text{m}$ de diámetro, y pueden ser detectadas mediante retinografías en color que abarcan a los 30° o 35° centrales de la región macular (13). La región de la fovea –visión central– a menudo se conserva hasta las fases más avanzadas de la evolución clínica de la enfermedad. Como consecuencia, los pacientes con AG conservan inicialmente una visión satisfactoria siempre que la fovea no se vea afectada por el proceso de atrofia. Este hecho sugiere que la visión central útil que presenta estos pacientes no siempre es el reflejo del impacto del compromiso estructural y visual que se asocia a la afectación macular (12,14). No obstante, la AG conlleva a un impacto negativo para la vida habitual de los afectados. La capacidad para realizar actividades de la vida diaria, la actividad relacionada a la lectura, compras y tareas domésticas básicas se ven comprometidas de entre otras, además de relacionarse con niveles comprobadamente más altos de ansiedad y angustia emocional (15). A medida que la función visual central disminuye con el tiempo, según la progresión de la enfermedad, se deteriora igualmente la calidad de vida relacionada con la visión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presencia de una *metamorfopsia* - distorsión de la imagen - es uno de los primeros síntomas sugestivos de la afectación del área macular (1,2). Otras manifestaciones que pueden acompañar son la *disminución de la agudeza visual*, asociado a la pérdida de la calidad de la *sensibilidad al contraste*, generalmente referida como una dificultad para la actividad relacionada a la lectura o la conducción. La presencia de un *escotoma* relativo o absoluto, central o paracentral, puede ser indicativo de una mayor afectación de la visión central (6,7). La mayor parte de los pacientes que presentan una AG, refieren una pérdida de visión lenta y progresiva durante años o incluso décadas, a la diferencia de la

3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofia geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

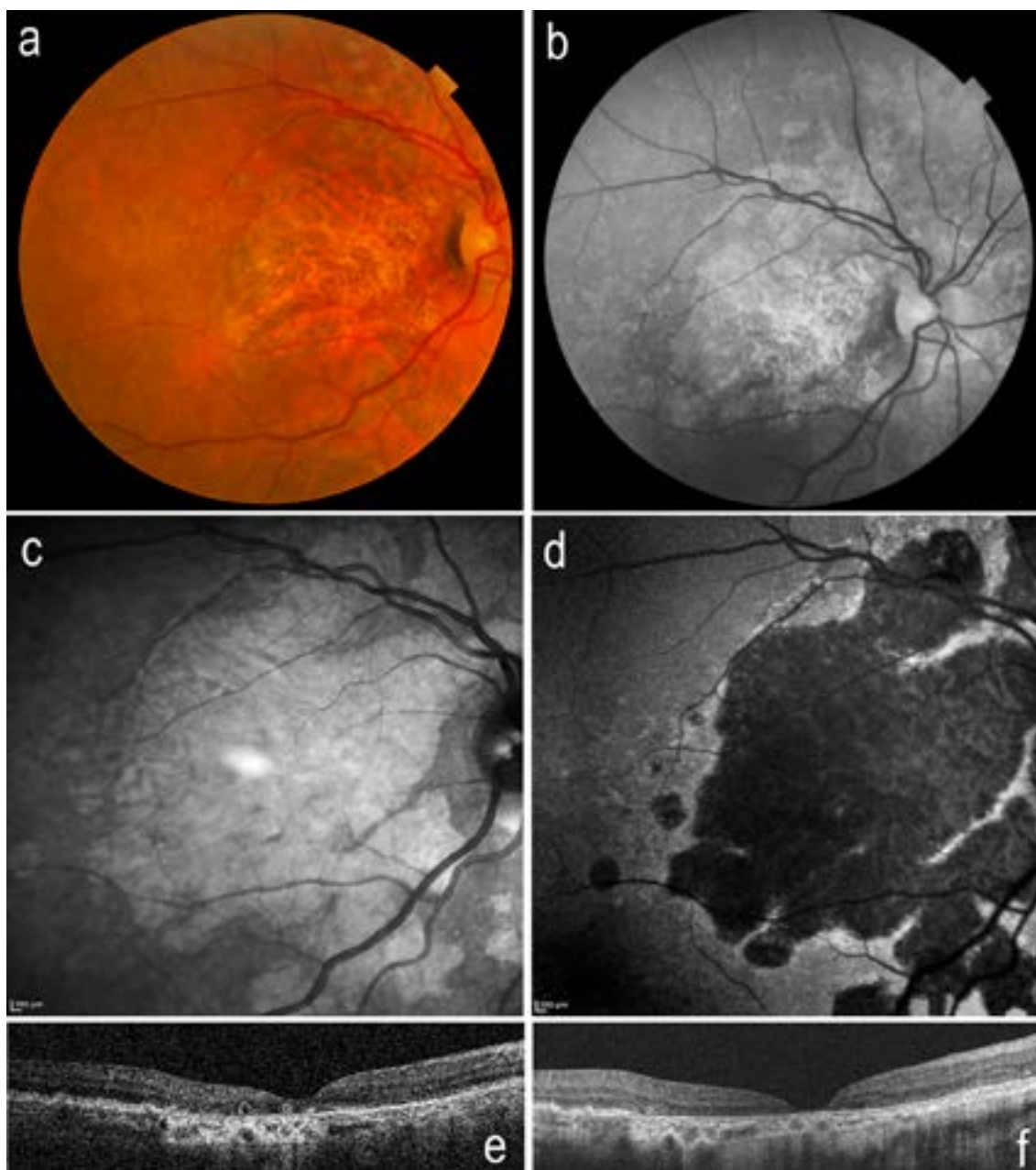


Figura 1: Atrofia geográfica (AG). Paciente de 83 años con DMAE atrófica bilateral y asimétrica se presenta las características de su ojo derecho (MAVC: 0,1). Retinografía en color (a) exhibe un área extensa macular paracentral de despigmentación del EPR con la visualización de los vasos de la coroides, área que se delimita mediante la retinografía con filtro verde aneritra (b, red free). La retinografía con reflectancia IR (c) y la FAF (d) son de mucha utilidad para el diagnóstico y el seguimiento de la evolución clínica del compromiso macular. El OCT de barrido (e) y el de alta definición (f) permiten la evaluación del compromiso estructural de la retina neurosensorial del área central. El adelgazamiento de la retina neurosensorial, principalmente con el compromiso de las capas externas, y la hiperreflectividad transmitida en la coroides, debido al compromiso del EPR y de la coriocapilar, son los hallazgos más características en la AG. Se presenta la evolución de la atrofia del área central entre los años de 2013 (e) y 2020 (f).

forma neovascular, en la que las pérdidas de visión son de tipo aguda o subaguda en un periodo relativamente corto, de semanas o meses (6,12-14).

Como comentado anteriormente y también en el capítulo consagrado a la DMAE neovascular, el diagnóstico de la patología es esencialmente clínico y se basa en hallazgos característicos mediante la *exploración fundoscópica*. Los hallazgos observados en la *tomografía de coherencia óptica* (OCT), son muy sugestivos y pueden guiar el diagnóstico de la AG (fig. 1). La *autofluorescencia del fondo ocular* (FAF) es una reciente aproximación que demostró ser de mucha utilidad para las manifestaciones atróficas en el área macular (fig. 1). La FAF revela el depósito de lipofuscina en las células del EPR, lo que refleja el estado metabólico de las mismas. Su utilidad se ha comprobado para la evaluación de la extensión del compromiso y de la atrofia del EPR, y para la monitorización y el acompañamiento de la progresión de la AG (2,5-7,11,13,15,16). A la diferencia de la DMAE neovascular, la angiografía con fluoresceína o con verde de indocianina, añaden limitado valor para el diagnóstico de la AG.

MANEJO Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

En los estadios iniciales de la patología, será importante identificar los factores de riesgo (establecidos y posibles), tales como el estilo de vida (dieta), ambientales (tabaquismo), sistémicos (riesgo cardiovascular, obesidad, etc.), y predisposición familiar, a fin de que se establezca una concientización del sustrato de la patología y las medidas necesarias de orientación (6,17-19). La predisposición familiar de la patología podrá indicar una estrategia de seguimiento clínico para el paciente, con una aproximación más personalizada. Se aconseja la participación del paciente en el control de la evolución clínica del cuadro macular. En este sentido, puede ser de utilidad una auto-evaluación periódica con una *rejilla de Amsler* y el reconocimiento de la aparición de «señales de alarma», tales como: i) disminución de la visión que no mejora con la corrección óptica; ii) aparición de defectos en el campo visual central (escotoma absoluto o relativo); iii) aparición o empeoramiento de la metamorfopsia; iv) aparición de sintomatología visual, tales como la micropsias o macropsias; o v) dificultad creciente en las actividades habituales de la vida diaria relacionadas con la lectura, conducción, relaciones sociales, etc. (6). Además, existen evidencias fehacientes de los beneficios del tratamiento coadyuvante de la suplementación dietética con antioxidantes (vitamina E, vitamina C, luteína y zeaxantina, zinc y cobre) en pacientes que presentan estadios intermedios de DMAE (17-19). El estudio AREDS (18) demostró este efecto beneficioso, previniendo la evolución clínica de la enfermedad hacia sus formas tardías. Se aconsejan los controles clínicos periódicos –entre 6 (DMAE intermedia y tardía) y 12 meses (DMAE temprana)– a fin de que se establezca un acompañamiento del estado macular y un control adecuado de la progresión de la patología.

Debido su carácter progresivo, las aproximaciones para un *seguimiento estructural* del estado macular, tales como la OCT (estructural y «*en face*»), la retinografía en color,

la FAF y la retinografía con reflectancia infraroja, demostraron ser de utilidad para el diagnóstico, seguimiento y evaluación de la progresión de la AG (16). Otras aproximaciones para un *seguimiento funcional*, tales como la microperimetría macular, las pruebas de sensibilidad al contraste, adaptación escotópica y pruebas de velocidad de lectura pueden ser asequibles para la práctica clínica (16). Se conoce que la tasa de progresión de la AG es en media de aproximadamente 1,78 mm²/año y las aproximaciones actuales mediante imagen multimodal pueden ser apropiadas para el seguimiento de estos pacientes (20).

FISIOPATOLOGÍA Y POSIBLES APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Existen muchos aspectos en la patogenia de la AG que todavía deben ser comprendidos. El hallazgo común y distintivo de la DMAE es la presencia de *drusas* en el área macular, que representa el compromiso metabólico de las células del EPR. El EPR se caracteriza por ser una monocapa de células polarizada, altamente diferenciadas y especializadas, que se encuentra estrictamente asociada a la membrana de Bruch. Así, el EPR realiza múltiples funciones diferenciales, tanto relacionadas con su cara apical –en contacto con la retina neurosensorial, principalmente con los fotorreceptores– como con su cara baso-lateral –relacionada con la membrana de Bruch y la coriocapilar– a fin de mantener la homeostasis de la retina. Es decir, es responsable por la degradación y el reciclado de los segmentos externos de los fotorreceptores (POS), contribuye para la absorción de luz y la respuesta inicial de trasducción del ciclo visual, el transporte de nutrientes y metabolitos, de entre otras (20-22). Así, se ha evidenciado que el EPR es muy sensible a los eventos relacionados con el *estrés oxidativo* debido a su alta actividad metabólica y al consumo de oxígeno –alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados y moléculas fotosensibles– y a la exposición a la luz ultravioleta (21). Además, la senescencia altera de forma progresiva estas funciones especializadas del EPR (22).

La degradación continuada de POS, provoca la acumulación de *lipofuscina* y su pigmento *N-retinilideno-N-retiniletanolamina* (A2E), que contribuyen para inhibir la función de autofagia de las células del EPR –función habitual para la renovación y el reciclado– lo que genera la formación de *productos* (o *especies*) *reactivos del oxígeno* (ROS). Los ROS dañan y modifican las proteínas de las membranas de los orgánulos celulares del EPR, principalmente las relacionadas con las mitocondrias, lo que compromete su función y conlleva a una reducción de los mecanismos antioxidantes y, consecuentemente, la propia autofagia. Como consecuencia, los depósitos extracelulares –no reciclados o eliminados– resultantes se acumulan en la lámina basal del EPR y en la membrana de Bruch: *anomalías pigmentarias retinianas* y *drusas* (1,2). Las drusas están formadas esencialmente de detritos provenientes del metabolismo de lípidos y proteínas (21,22). Sus principales componentes son lipoproteínas, proteína β -amiloide, apo-lipoproteína E e inmunoglobulinas relacionadas con la cascada de complemento inflamatorio, tales como los complementos C3, C5 y C1q (21-24). Dichos elementos en las drusas inducen

a una oxidación de lípidos y proteínas que provocan una *respuesta inflamatoria* local crónico (*parainflamación*), promoviendo la activación de la cascada del complemento, la infiltración de macrófagos, la activación de la microglía y la producción de citoquinas (21-24).

Estrés oxidativo y parainflamación inducen a la *apoptosis* (muerte celular) de las células del EPR, con una pérdida secundaria de fotorreceptores y compromiso de la coriocalpilar (25). Aunque la disfunción y muerte de las células del EPR es un evento común en la DMAE, se plantea dos hipótesis temporales para explicar las diferencias entre AG y DMAE neovascular. En la AG, la apoptosis del EPR precede al compromiso de la coriocalpilar y a la pérdida de los fotorreceptores. Mientras tanto, en la DMAE neovascular, las alteraciones observadas en la coriocalpilar anteceden a la muerte de las células del EPR, permitiendo que la isquemia resultante induzca la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por las células del EPR y, por lo tanto, predisponiendo la aparición de capilares de neoformación a partir de los vasos coroideos (NVC) (21-25).

Más recientemente, también se ha consignado un papel relevante de la *respuesta para-inflamatoria* que contribuye al daño macular. La *teoría del inflammasoma* intenta explicar los mecanismos por los cuales esta respuesta podría prolongarse, ser perjudicial y resultar en degeneración macular (26-28). NLRP3 es el receptor intracelular mejor caracterizado del inflammasoma y que se puede activar por daño oxidativo, la presencia de drusas y de lipofuscina. La activación del inflammasoma conlleva a la producción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como la IL-1 α , IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), que tienen un efecto deletéreo para el EPR. Debido a la capacidad de la IL-1 α inducir la producción del VEGF a partir de las células de Müller y las células del EPR, este mecanismo podría explicar la forma neovascular de la patología (26-27). Por otro lado, la expresión de IL-18, sorprendentemente, se ha asociado a un efecto protector contra la forma neovascular de la DMAE, debido a que desempeña un papel regulatorio en los eventos de la angiogénesis en la coroides. Se cree que la IL-18 puede disminuir la liberación basal de VEGF a partir de las células endoteliales de los capilares coroideos. Sin embargo, la IL-18 presenta un papel dual, con un efecto inductor de atrofía para las células del EPR (piroptosis). Esta atrofía está mediada por la MyD88 (un factor de transcripción ligada a la respuesta inmune innata) que se activa tras acumulo intracelular de Alu-ARN –un ARN bicatenario no codificante– producto de la agresión celular mediada por ROS (26-28).

TRATAMIENTO

Aunque no exista en la actualidad cualquier tratamiento específico para la AG según la evidencia clínica, las aproximaciones terapéuticas para estos pacientes se basan en los recomendados para la DMAE en sus etapas tempranas e intermedias. Como se ha comentado anteriormente, aproximadamente entre un 15%-20% de los pacientes

con cuadros de atrofia macular pueden presentar formas neovasculares (10,11). Así, es importante informar y educar a los pacientes sobre el pronóstico y el potencial valor del diagnóstico precoz y las modificaciones del cuadro clínico macular. En este aspecto las orientaciones y concientización para medidas personalizadas son recomendables, tales como: a) controles periódicos del fondo de ojo, sea mediante retinografías seriadas o examen regular en los casos de enfermedad inicial (formas tempranas); b) la autoevaluación, mediante rejilla de Amsler o mediante monitorización comparativa para los casos de enfermedad intermedia, principalmente en aquellos pacientes con afectación unilateral; c) animar a los pacientes a dejar los factores de riesgo (tabaco) y mitigar los posibles factores asociados a las enfermedades sistémicas, hábitos alimentares y de estilo de vida; d) insistir en una dieta saludable en las etapas tempranas de la enfermedad, e indicar el uso de suplementos nutricionales (antioxidantes) en las etapas intermedias.

Actualmente existen varios ensayos clínicos en fase I y II, en el ámbito de las terapias avanzadas (génica y celular) y farmacológicas, con el objetivo de buscar tratamientos efectivos para la AG (29-31).

RESUMEN

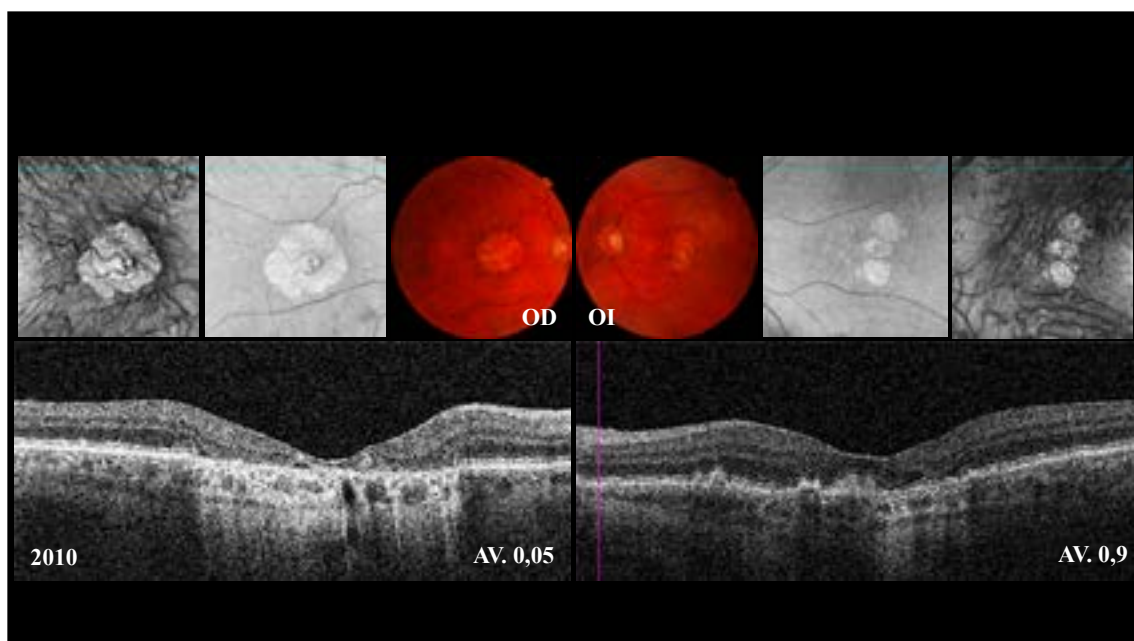
La DMAE atrofía (no exudativa, seca), o AG, es la forma más frecuente de DMAE tardía, responsable de entre un 80% y 90% de los casos. En la actualidad, no hay un tratamiento efectivo, específico y aprobado para la enfermedad. Está caracterizada por la aparición de áreas localizadas en la región macular, en las que hay una completa pérdida de capas externas de la retina neurosensorial –especialmente la de los fotorreceptores– EPR, y la coriocapilar. La AG conduce inexorablemente a una pérdida progresiva e irreversible de la función visual central. Eventos asociados al estrés oxidativo y la parainflamación se encuentran involucrados en su fisiopatología. La OCT (estructural y «*en face*»), las retinografías seriadas, juntamente con las técnicas de FAF y reflectancia infra-roja, se han demostrado tener utilidad para el diagnóstico, seguimiento clínico y evaluación de la progresión de la enfermedad. De forma similar a la forma neovascular de la DMAE, la AG se caracteriza por ser una enfermedad multifactorial, donde los factores de riesgo, las predisposiciones genéticas y familiares, y los hábitos personales y de estilo de vida, pueden determinar la aparición de la enfermedad. La prevención de los factores de riesgo –establecidos y posibles– así como una dieta adecuada y la utilización de los suplementos nutricionales antioxidantes han demostrado su beneficio en mitigar la progresión de las alteraciones maculares hacia etapas avanzadas de la patología. Una adecuada orientación y concientización de los pacientes ha demostrado ser medidas adicionales positivas para el seguimiento clínico y el control de los mismos. Existen varios ensayos clínicos en fase inicial en el ámbito de las terapias avanzadas (génica y celular) y farmacológicas que tienen por objetivo la búsqueda de tratamientos efectivos para la AG.

MENSAJES CLAVES

1. La AG es la forma más frecuente de DMAE tardía.
2. En la actualidad, no hay tratamientos efectivos para la AG, de acuerdo a la medicina basada en evidencias.
3. La OCT, FAF y la reflectancia infra-roja, son aproximaciones de utilidad para el diagnóstico, seguimiento clínico y la evaluación de la evolución de la AG.
4. La orientación y la educación del paciente con DMAE es esencial para un manejo y un seguimiento clínico adecuado.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Se trata de un paciente de 75 años que presenta una disminución progresiva de visión en su ojo derecho (OD). Refiere una hipertensión arterial e hipercolesterolemia en tratamiento, no fumador con cirugía previa de cataratas en ambos ojos sin incidencias. Su mejor agudeza visual corregida (MAVC) en era de 0,1 en su OD y de 0,9 en su ojo izquierdo (OI). El examen del fondo de ojo presentaba un área bien delimitada de hipopigmentación central del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en su OD con drusas intermediarias y pequeñas asociadas a alteraciones del EPR en su OI. Se le diagnostica una DMAE atrófica con AG en su OD. Se le prescribe terapia anti-oxidante y se le orienta para las señales de afectación macular –metamorfopsia, escotomas y baja de visión– y la autoevaluación mediante el uso de una rejilla de Amsler. Se presenta la evolución del cuadro macular durante un periodo de seguimiento de 10 años. Actualmente su MAVC es de 0,05 y 0,16 en su OD y OI, respectivamente. No conserva capacidad de lectura, pero posee una visión que le permite una autosuficiencia.



3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

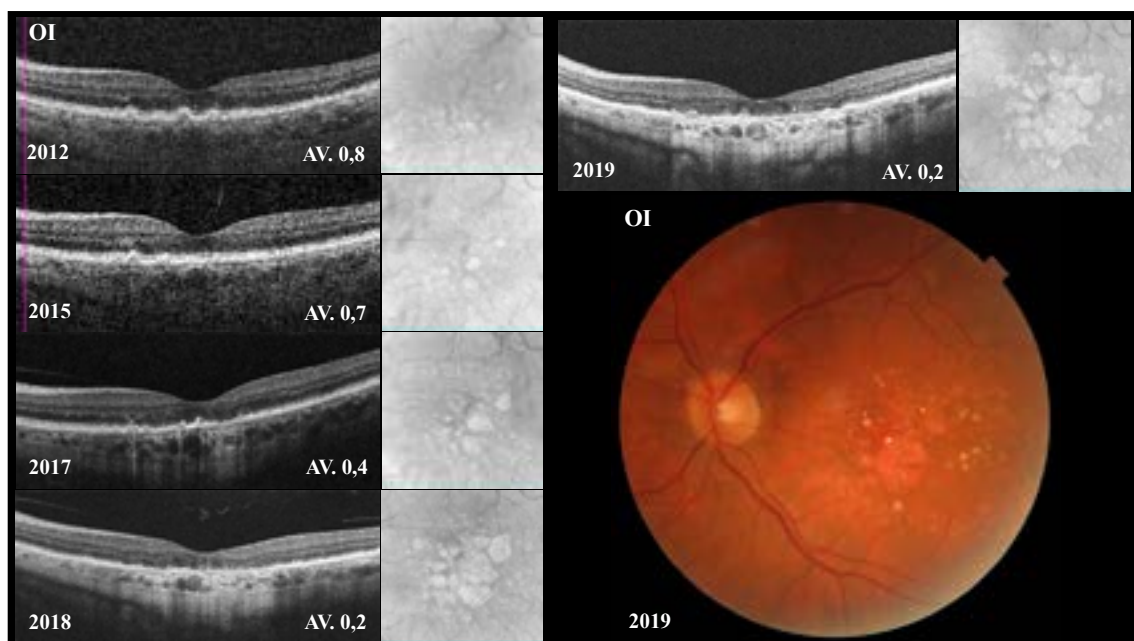
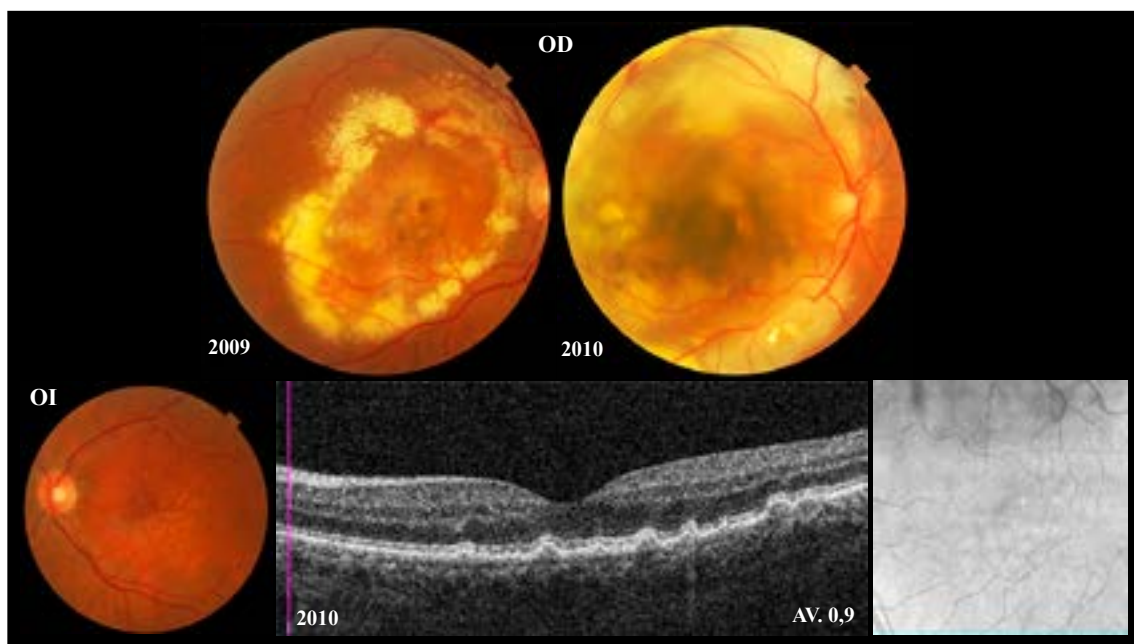


Caso 2: Se trata de una paciente de 64 años, fumadora, con HTA controlada mediante tratamiento. Viene con un diagnóstico de DMAE neovascular en su OD, habiendo sido tratada mediante terapia fotodinámica con veterporfino (protocolo TAP) además de terapia intravítrea combinada a demanda (PRN) con bevacizumab (1,25 mg/0,05 mL) y ranibizumab (0,5mg/0,05 mL) y triamcinolona (2mg/0,05 mL), durante los años de 2004 y 2009. Su MAVC es de cuenta dedos a 1,5 metros en su OD y de 1,0 en su OI. Al examen fundoscópico de su OD, se observaba un desprendimiento seroso extenso del polo posterior asociado a abundante exudación lipídica, fibrosis y hemorragias subretinianas. Se observó algunas drusas intermediarias coalescentes asociadas a dispersión de pigmento macular con alteraciones localizadas del EPR en su OI. Se le prescribe terapia anti-oxidante y se le orienta para las señales de afectación macular –metamorfopsia, escotomas y baja de visión– y la autoevaluación mediante el uso de una rejilla de Amsler, con segui-

3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

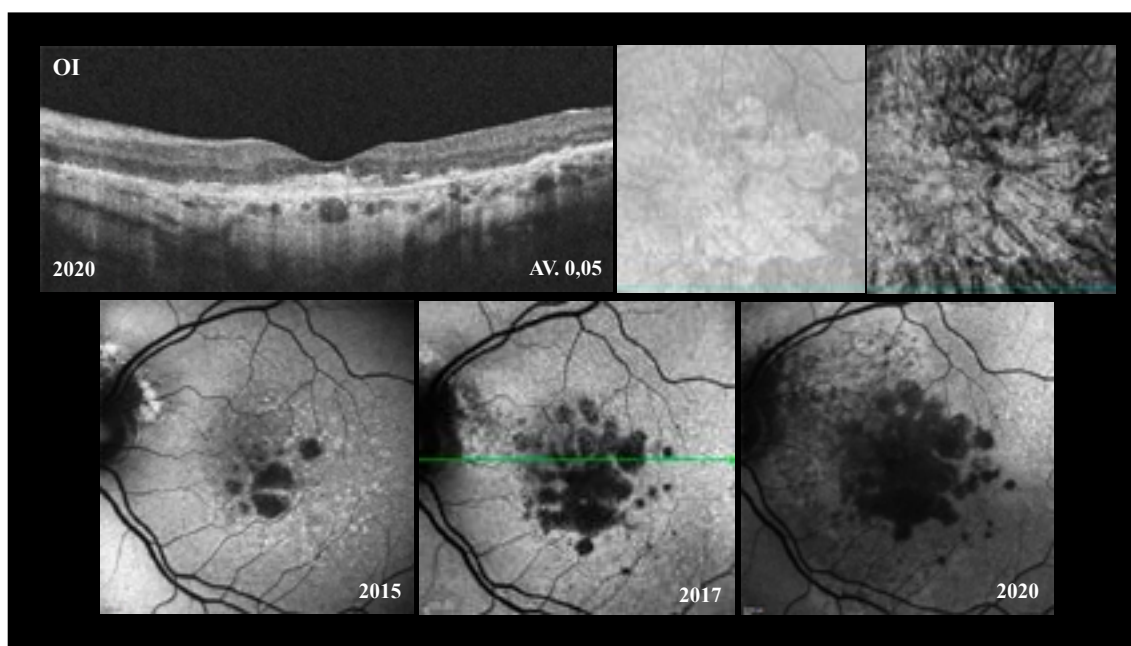
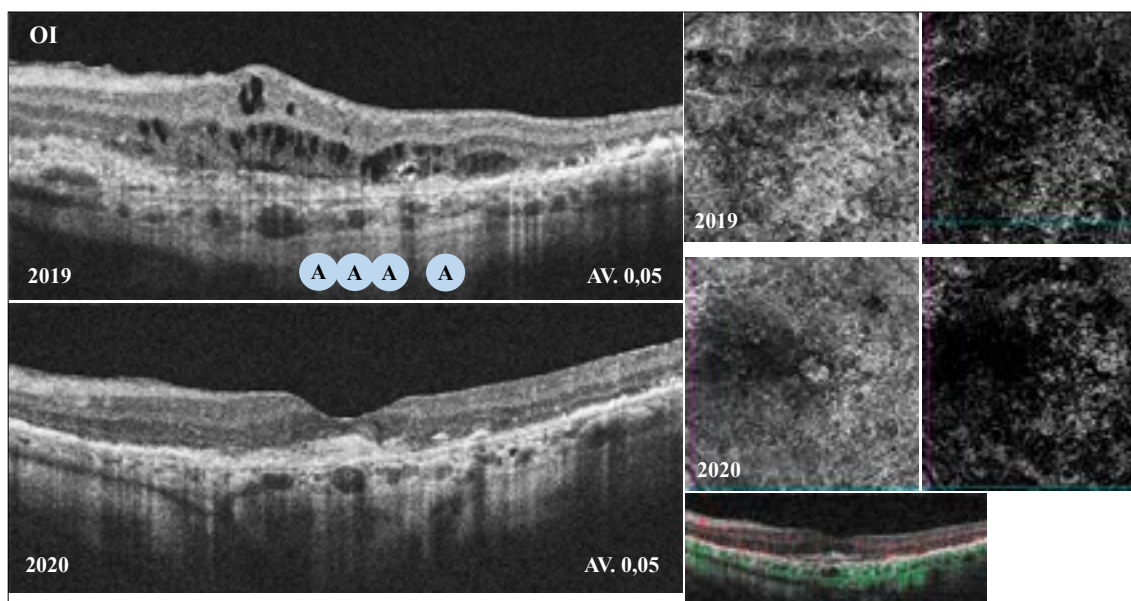
Ricardo P. Casaroli-Marano

mientos clínicos periódicos para la observación del estado macular de su OI. A pesar de la disminución lenta y progresiva de la visión de su OI debido a la presencia de una AG, en febrero de 2019 percibe metamorfopsia marcada con escotoma relativo paracentral; su MAVC bajó a 0,05. La evaluación mediante OCT exhibió edema macular con quistes grandes y el examen macular mostró hemorragia perilesional. Se inicia terapia intravítrea mediante dosis de carga con aflibercept (2 mg/0,05 mL) y una aplicación adicional tras 8 semanas de la tercera aplicación (A). Observándose la resolución del edema macular sin mejoría de la visión, se decide interrumpir el tratamiento intravítreo. Actualmente su MAVC es de cuenta dedos a 50 centímetros y de 0,05 en su OD y OI, respectivamente. Espera cirugía de catarata en su OI, con pronóstico visual reservado.



3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano



BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392(10153): 1147-1159. doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
2. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1728-1738. doi:10.1016/S0140-6736(12)60282-7.
3. Lambert NG, El Shelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 54:64-102. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
4. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Aug; 104(8): 1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422.

3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

5. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: A review. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1313-1330. doi:10.2147/CIA.S143508.
6. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: Update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1579-1587. doi:10.2147/CIA.S142685.
7. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care*. 2015; 42:377-391. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.009.
8. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010; 10:31. doi:10.1186/1471-2415-10-31.
9. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.pub4.
10. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120: 844-851. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036.
11. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018; 125: 537-548. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.028.
12. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999; 5: 25.
13. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39: 367-374. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80092-x.
14. 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: 2159-74. doi:10.2147/OPHTH.S92359.
15. Sivaprasad S, Tschosik EA, Guymer RH, Kapre A, Suñer IJ, Jousen AM, et al. Living with Geographic Atrophy: An Ethnographic Study. *Ophthalmol Ther*. 2019; 8: 115-124. doi: 10.1007/s40123-019-0160-3.
16. Schmitz-Valckenberg S, Sahel JA, Danis R, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Wolf S, et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology*. 2016; 123: 361-368. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.036.
17. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7: CD000254. doi: 10.1002/14651858.CD000254.pub4.
18. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 2005-2015. doi: 10.1001/jama.2013.4997.
19. Carneiro Â, Andrade JP. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 6469138. doi: 10.1155/2017/6469138.
20. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018; 125: 369-390. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.038.
21. Abokyi S, To C-H, Lam TT, Tse DY. Central Role of Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Review of the Molecular Mechanisms and Animal Models. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 7901270. doi: 10.1155/2020/7901270.
22. Ardeljan D, Chan CC. Aging is not a disease: distinguishing age-related macular degeneration from aging. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 37: 68-89. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.003.
23. 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: 1765-1786. doi: 10.1007/s00018-016-2147-8.

3.3. Degeneración macular asociada a la edad atrófica (seca) o atrofía geográfica

Ricardo P. Casaroli-Marano

24. Chen M, Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol.* 2015; 98: 713-725. doi: 10.1189/jlb.3RI0615-239R.
25. McLeod DS, Grebe R, Bhutto I, Merges C, Baba T, Luty GA. Relationship between RPE and chorio-capillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50: 4982-4991. doi: 10.1167/iovs.09-3639.
26. Yamamoto-Rodríguez L, Zarbin MA, Casaroli-Marano RP. New frontiers and clinical implications in the pathophysiology of age-related macular degeneration. *Med Clin (Barc).* 2020; 154: 496-504. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.023.
27. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, Salomon RG, Mori A, Kenna PF, et al. NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med.* 2012; 18: 791-798. doi: 10.1038/nm.2717.
28. Campbell M, Doyle SL. An eye on the future of inflammasomes and drug development in AMD. *J Mol Med (Berl).* 2013; 91: 1059-70. doi: 10.1007/s00109-013-1050-0.
29. Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020; 31: 215-221. doi: 10.1097/ICU.0000000000000657.
30. Puliafito CA, Wykoff CC. New Frontiers in Retina: highlights of the 2020 angiogenesis, exudation and degeneration symposium. *Int J Retina Vitreous.* 2020; 6: 18. doi: 10.1186/s40942-020-00221-4.
31. Akyol E, Lotery A. Gene, Cell and Antibody-Based Therapies for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Biologics.* 2020; 14:83-94. doi: 10.2147/BTT.S252581.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

1. Sobre la prevalencia y la incidencia de DMAE atrófica (Atrofia Geográfica) podemos afirmar:

- a) Es la forma menos frecuentemente observada.
- b) Se espera un aumento de su incidencia debido al aumento de la expectativa de vida.
- c) Aproximadamente un 50% de las formas atróficas evolucionan hacia formas neovasculares y viceversa.
- d) Se puede observar la aparición de presentaciones neovasculares.
- e) Representan un 80% - 90% de las presentaciones de DMAE tardía.

2. Sobre el manejo y tratamiento de la DMAE atrófica (Atrofia Geográfica):

- a) Su evolución es rápida y determina las pautas de seguimiento clínico.
- b) No existe un tratamiento efectivo para las formas de presentación avanzadas.
- c) La angiografía fluoresceínica suele ser de utilidad para su diagnóstico.
- d) Los suplementos con antioxidantes son recomendables para las formas tardías de AG.
- e) La autofluorescencia (FAF) se demostró de beneficio para el seguimiento clínico de la evolución de la alteración macular.

3. Sobre la fisiopatología de la DMAE atrófica (Atrofia Geográfica):

- a) Los eventos angiogénicos se observan en las fases iniciales de la patología.
- b) Se relaciona con las agresiones de ROS sobre el EPR.
- c) Moléculas como las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 y IL-18) pueden tener un papel relevante.
- d) El VEGF es el factor de crecimiento clave para la producción de la atrofia.
- e) El estrés oxidativo y la inflamación son eventos centrales para la aparición de la atrofia del EPR.