



ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento actual de la degeneración macular relacionada con la edad

Current treatment of age-related macular degeneration

Juan Ignacio Verdaguer Díaz^{a,b,c}✉.

^a Fundación Oftalmológica Los Andes. Santiago, Chile.

^b Profesor Asociado de Oftalmología Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

^c Director Académico Fundación Oftalmológica Los Andes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 17 06 2023

Aceptado: 23 08 2023

Keywords:

Macular Degeneration;
Soft Drusen; Choroidal
Neovascularization;
Geographic Atrophy.

Palabras clave:

Degeneración Macular;
Drusas Blandas;
Neovascularización
Coroidea; Atrofia
Geográfica.

RESUMEN

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es la causa más frecuente de pérdida de visión irreversible en personas mayores de 65 años. Su origen es multifactorial, involucrando el envejecimiento, así como diversos factores genéticos y ambientales tales como el tabaquismo, obesidad y la dieta. Afecta principalmente la retina externa (lepitelio pigmentario retinal y fotorreceptores) de la zona macular. Se clasifica en "no neovascular" y "neovascular".

La forma "no neovascular" se caracteriza por la presencia de drusas blandas, las cuales pueden evolucionar hacia una atrofia macular progresiva y una pérdida gradual de la agudeza visual. En la forma "neovascular", se desarrollan vasos sanguíneos anormales, que crecen habitualmente desde la coroides, al espacio subepitelio pigmentario o subretinal con exudación de líquido y sangre con pérdida brusca de visión, conduciendo a la fibrosis y daño irreversible de la retina externa.

En el presente artículo se analiza la clasificación y estado actual de tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

ABSTRACT

Age related macular degeneration (AMD) is the most common cause of irreversible vision loss in people over 65 years of age. Its origin is multifactorial, involving aging as well as various genetic and environmental factors such as smoking, obesity and diet. It mainly affects the outer retina (retinal pigment epithelium and photoreceptors) in the macular area. It is classified into "non-neovascular" and "neovascular".

The "non-neovascular" form is characterized by the presence of soft drusen, which can evolve towards progressive macular atrophy and a gradual loss of visual acuity. In the "neovascular" form, abnormal blood vessels develop, usually growing from the choroid, into the subretinal or subepithelial pigment space with exudation of fluid and blood with sudden loss of vision. This leads to fibrosis and irreversible damage to the outer retina.

This article analyzes the classification and current state of treatment of age-related macular degeneration.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: juaniverdaguer@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada o relacionada con la edad (DMAE), es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a los fotorreceptores y epitelio pigmentario de la retina, especialmente en su zona central conocida como mácula¹. En los países desarrollados, la DMAE es la principal causa de ceguera legal en pacientes sobre 65 años². Esta enfermedad provoca una importante pérdida de la calidad de vida, dificultando principalmente la lectura, reconocimientos de rostros y capacidad para conducir vehículos³.

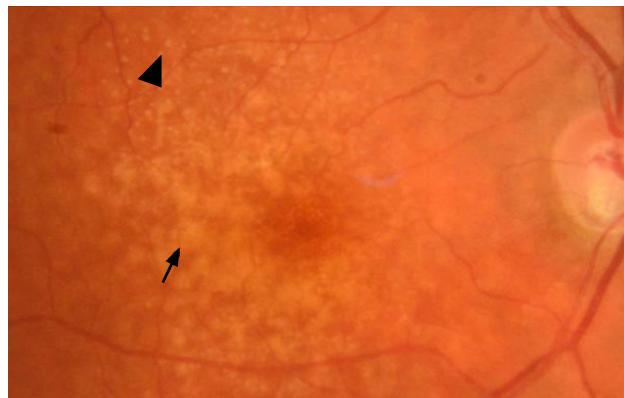
La DMAE se caracteriza por la presencia de depósitos, conocidos como depósitos drusenoides subretinianos y drusas blandas, mayoritariamente de naturaleza lipídica, en el espacio subretinal y subepitelio pigmentario⁴ (figuras 1 y 2). Estos depósitos extracelulares contienen en forma importante digestión incompleta de segmentos externos de los fotorreceptores que no han sido correctamente eliminadas. En la patogenia de la DMAE intervienen factores relacionados con el envejecimiento humano, factores genéticos y ambientales, los cuales ocasionan disfunción y atrofia del epitelio pigmentario, alterando la capa de fotorreceptores y el proceso de fototransducción. Además, se produce inflamación e isquemia microvascular a nivel de la coroides (coriocapilaris), lo que conduce a cambios anatómicos secundarios.

CLASIFICACIÓN

La DMAE se clasifica en dos grandes categorías: "no neovascular" y "neovascular"⁶. La forma "no neovascular" es la más común, representando el 85% de los casos⁴.

En la forma "no neovascular" se reconoce una fase temprana, donde se observan en el fondo del ojo, en la zona macular, al-

Figura 1. Fotografía de fondo de ojo

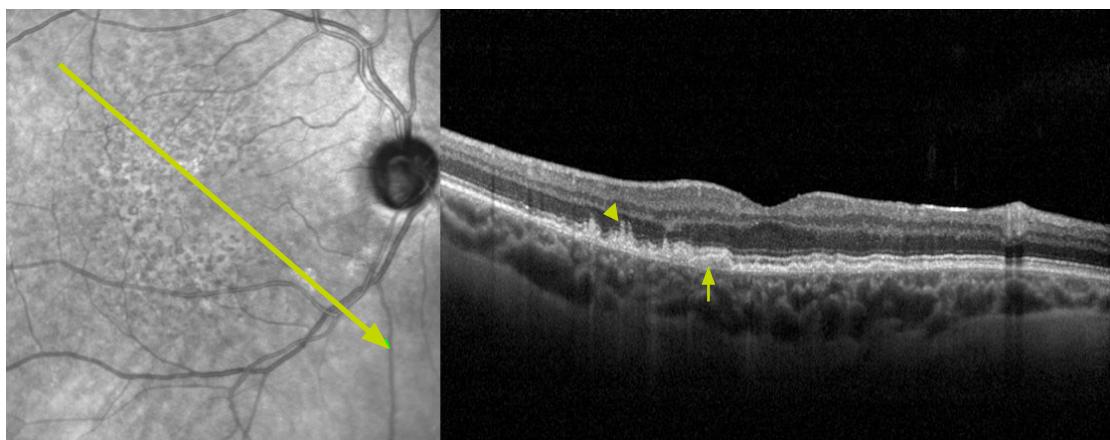


Se observa en zona macular drusas blandas confluentes (flecha) y depósitos drusenoides subretinianos (punta de flecha). Además, se observa excavación papilar aumentada en polo inferior con disminución del reborde neuroretinal (glaucoma).

gunas drusas pequeñas llamadas duras (menos de 65 micrones), que se consideran como cambios normales del envejecimiento, asociadas a drusas intermedias (65 a 124 micrones de diámetro) que se consideran el primer indicio de la enfermedad, junto con pequeños depósitos subretinales llamados drusas pseudoreticulares o depósitos drusenoides subretinianos.

La fase temprana es seguida de la fase intermedia. Esta se caracteriza por tener varias drusas de tamaño intermedio y una o más drusas grandes (125 micrones o más). Con el tiempo pueden seguir creciendo y hacerse confluentes, llegando a constituirse verdaderos desprendimientos drusenoides del epitelio pigmentario. Se agregan también acúmulos pigmentarios intra retinianos, provenientes de la capa más externa de la retina, el epitelio pigmentario.

Figura 2. Tomografía óptica de coherencia de dominio espectral de la zona macular



Se observan depósitos en el subepitelio pigmentario, drusas blandas (flecha) y depósitos drusenoides subretinales (punta de flecha).

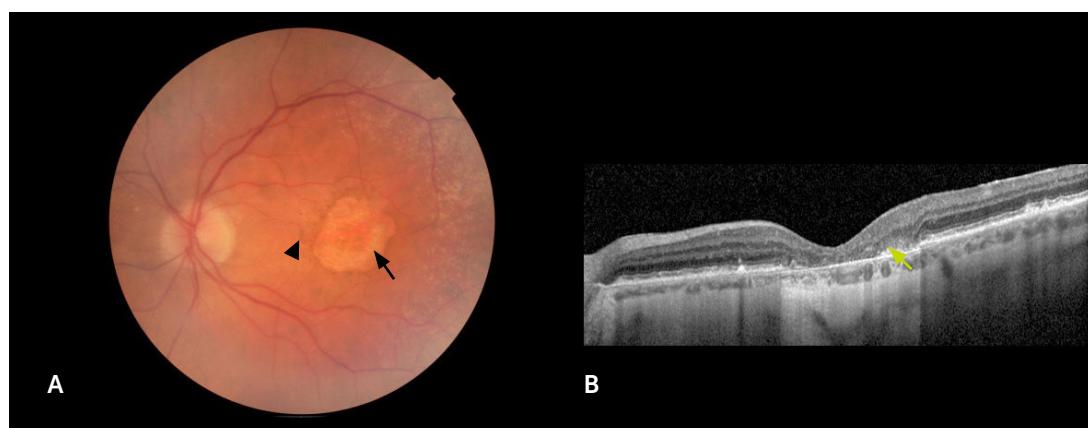
La fase intermedia es seguida de la fase avanzada, donde se comienza a evidenciar zonas de atrofia geográfica (por su forma que remeda "islas" o "continentes" en un mapa), que corresponden a áreas de ausencia de epitelio pigmentario y segmento externo de los fotorreceptores que, producto de la enfermedad, se fueron dañando progresivamente (figura 3). Estas áreas, pequeñas en un inicio, que pueden ser multifocales, se expanden progresivamente y van confluyendo, pudiendo afectar la zona extrafoveal o subfoveal con pérdida importante de la agudeza visual.

La forma "neovascular" (15%)⁴, se considera también una fase avanzada de la enfermedad, ya que puede producir una disminución importante de la visión. En ella se produce una proliferación de vasos sanguíneos, principalmente desde la coroides, que exudan líquido y sangre (figura 4). Esto distorsiona la arquitectura retinal, generando una deformación y disminución

brusca de la visión. Esta forma, dependiendo de la ubicación de la membrana neovascular, puede clasificarse en: i) tipo 1, donde se posiciona por debajo del epitelio pigmentario (subepitelio pigmentario); ii) tipo 2 donde se encuentra por encima del epitelio pigmentario o espacio subretinal y; iii) tipo 3 cuando se inicia en el espesor de la retina neurosensorial (proliferación angiomatosa retinal). Además, existe un subtipo del tipo 1, llamada polipoidea o aneurismática por la presencia de dilataciones saculares dentro del complejo de la membrana neovascular, que se asocia a una coroides engrosada (paquicoroides). Sin un tratamiento oportuno, la neovascularización puede llevar a la formación de una cicatriz con daño irreversible de las capas externas de la retina y la agudeza visual (figura 5).

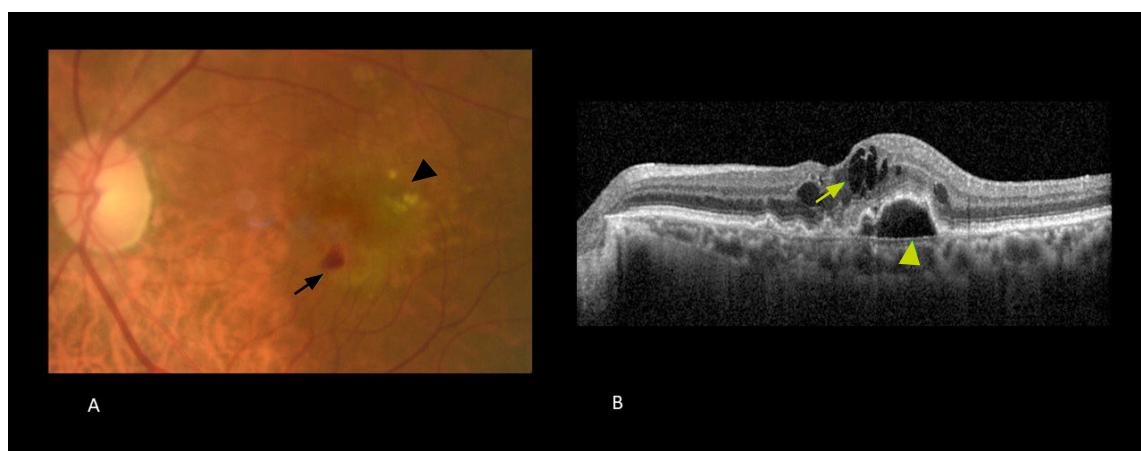
En muchos casos, ambas formas de DMAE pueden coexistir simultáneamente.

Figura 3. Fotografía de fondo (A) y OCT macular correspondiente (B)



A. Se observa área de atrofia geográfica de la retina externa y coriocapilaris (flecha) y acúmulos pigmentarios intraretinales (punta de flecha).
B. Atrofia de la retina externa (flecha).

Figura 4. Fotografía de fondo de ojo (A) y OCT macular correspondiente (B)



A. Hemorragia retinal (flecha). Drusas blandas (punta de flecha). B. Se observa líquido intraretinal que distorsiona arquitectura foveal (flecha) y desprendimiento del epitelio pigmentario (punta de flecha).

Figura 5. Fotografía de fondo de ojo

Cicatriz macular fibrosa subretinal, con daño irreversible de la retina externa (flecha).

ETIOLOGÍA

Hoy en día se sabe que la DMAE es de origen multifactorial y uno de los factores más importantes es la susceptibilidad genética, contribuyendo en un 46 a 71% a la enfermedad. Un porcentaje de los casos, se puede explicar por un componente hereditario sobre todo cuando se presenta en la adultez intermedia y se observa un historial familiar positivo de DMAE. Con los avances en genética, a la fecha se han identificado 103 *loci* asociados a DMAE que explican en gran medida su patogenia. Estos *loci* están constituidos por genes que participan en diversos procesos celulares como factores del sistema del complemento, metabolismo de lípidos, angiogénesis, sistema inmune, movimiento celular, citoesqueleto, apoptosis y proliferación celular, entre varios otros. Determinados polimorfismos en los genes *CFH* (factor H del complemento) y *ARMS2/HTRA1* (la proteína 2 de susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad y la HtrA serina peptidasa 1) son los *loci* más destacados que dan cuenta de una mayor susceptibilidad a desarrollar DMAE⁷.

Estos conocimientos dan pie a que actualmente se trabaje en medicina personalizada para orientar terapias biológicas que participen bloqueando algunos de los mecanismos etiopatogénicos involucrados en esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

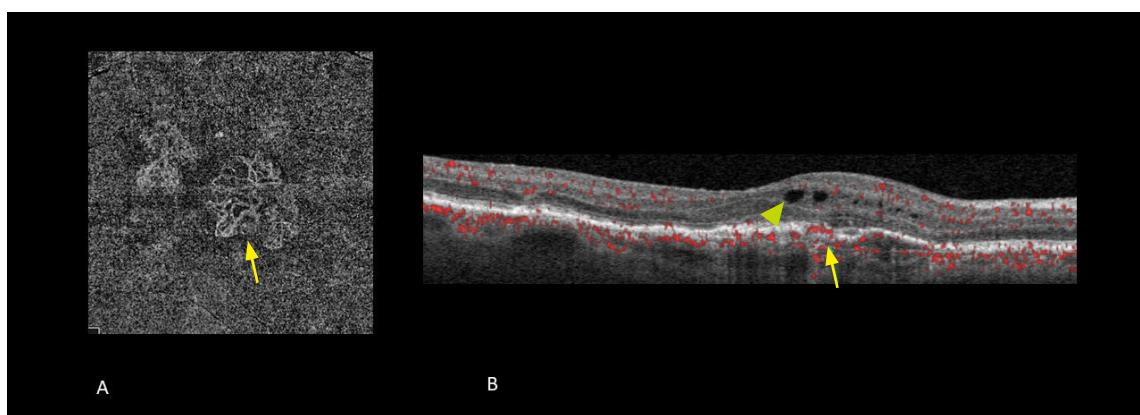
Gracias al progreso tecnológico, en los últimos años se han introducido nuevas herramientas de evaluación macular no invasivas que permiten obtener imágenes de alta definición del fondo de ojo de manera rápida. Estas técnicas se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica. De manera destacada, la tomografía óptica de coherencia de alta resolución (OCT dominio espectral y *swept source*) y la tomografía óptica de coherencia de alta resolución asociada a angiografía (OCT-A)⁷ (figura 6) han brindado un mayor conocimiento sobre la enfermedad y sus distintas etapas evolutivas.

Estos avances tecnológicos han permitido realizar diagnósticos y tratamientos más tempranos⁸, lo que se ha traducido en mejores pronósticos visuales para los pacientes, especialmente aquellos que padecen de la forma “neovascular” que es la que ocasiona un mayor deterioro visual. Además, han facilitado el diseño de estudios clínicos con una selección más precisa de pacientes en etapas más tempranas⁹, con el objetivo de prevenir el daño visual.

TRATAMIENTO

Recomendaciones generales

La incidencia de la DMAE aumenta con el envejecimiento¹⁰ (Tabla 1). Dada la prevalencia de la DMAE y otras enfermedades oculares como el glaucoma, se recomienda realizar exámenes oftalmológicos a los 40 años en pacientes sin síntomas visuales, y realizar

Figura 6. OCT-A (angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica) en fase a nivel del epitelio pigmentario (A) y asociado a OCT estructural (B)

Las imágenes muestran que la membrana neovascular coroidea ha penetrado por debajo del epitelio pigmentario (flecha) y edema intraretinal (punta de flecha).

exámenes anuales a partir de los 65 años, o incluso antes si hay antecedentes familiares de problemas oculares como los mencionados¹¹.

Existen ciertas medidas que se aconsejan en familiares de pacientes con antecedentes de DMAE o con etapas iniciales de la enfermedad (drusas pequeñas y medianas) con el fin de prevenir la aparición o la progresión a estados más avanzados¹². El factor ambiental más relevante y modificable es el tabaquismo, el cual se recomienda evitar o suspender¹³. El tabaco contribuye al desarrollo y progresión de la DMAE a través del aumento del estrés oxidativo y la peroxidación de los lípidos, entre otros factores¹³. En cuanto a la alimentación, se aconseja seguir una dieta estilo mediterráneo, que es rica en frutas, verduras, legumbres, pescado y uso de aceite de oliva. Esta dieta se ha asociado con una menor incidencia y progresión de la enfermedad¹⁴.

La obesidad¹⁵ y el sedentarismo¹⁶ también son factores de riesgo, por lo tanto, se recomienda mantener un índice de masa corporal dentro del rango normal y realizar ejercicio físico de forma regular, ya que se ha demostrado que reduce el riesgo de progresión de la enfermedad.

Asimismo, la evidencia muestra un mayor riesgo de desarrollo de DMAE en pacientes con mayor exposición solar¹⁷, por lo que se aconsejable protegerse de la radiación utilizando lentes de sol con bloqueo UV 100%.

DMAE INTERMEDIA

Este grupo de pacientes con DMAE intermedia presenta un mayor riesgo de progresión a estadios más avanzados de la enfermedad y pérdida de la visión, por lo tanto, requieren una identificación temprana y un seguimiento más frecuente¹⁸. Según el estudio AREDS¹⁸, se observó una progresión a estados avanzados en hasta un 45% de los casos a los 5 años y un 71% a los 10 años.

Los estudios AREDS¹⁹ y AREDS 2²⁰, fueron prospectivos, aleatorizados y doble ciego, reclutando a un gran número de participantes (3640 y 4203, respectivamente). Demostraron que una combi-

nación de vitaminas y antioxidantes (Tabla 2), consumidos diariamente por vía oral, reduce significativamente la progresión de la enfermedad en un 25% en este grupo específico de pacientes. Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con DMAE intermedia, además de seguir las recomendaciones generales, reciban la prescripción de esta combinación de nutrientes²⁰. El estudio AREDS 2 demostró que el uso de luteína y zeaxantina es capaz de reemplazar a los betacarotenos usados en el estudio AREDS 1, que se han asociado con un aumento de cáncer pulmonar en pacientes fumadores o con historia de tabaquismo en otros trabajos.

DMAE AVANZADA

No neovascular

La forma avanzada “no neovascular” de la DMAE se caracteriza por la progresiva atrofia del epitelio pigmentario de la retina y fotorreceptores en el área macular²¹. Esto da lugar a la formación de focos que van confluyendo, creando zonas extensas de atrofia geográfica que llegan a comprometer la zona foveal, lo que resulta en una pérdida progresiva y severa de la agudeza visual (figura 3).

Hasta hace poco no existía ningún tratamiento disponible que pudiera ayudar a estos pacientes. Sin embargo, a inicios del 2023 la *Food and Drug Administration* de EEUU (FDA) aprobó el uso de un inhibidor del factor C3 del complemento (inyección de pegcetacoplan) para el tratamiento de la DMAE avanzada de tipo “no neovascular”. Dicho estudio, demostró que el uso de una inyección intravítreas mensual, o al menos cada 2 meses, de un anticuerpo humanizado que bloquea el factor C3 (pegcetacoplan) reduce significativamente la velocidad de progresión de la atrofia en comparación con los pacientes no tratados, con una disminución del 22% y 19% a 2 años²³. Adicionalmente, en agosto 2023, la FDA también aprobó el uso de avacincaptad pegol para el tratamiento de la atrofia geográfica²⁴⁻²⁶.

Si bien ambos tratamientos son invasivos, requieren de una administración prolongada y no están libres de complicaciones, representan el primer paso hacia una nueva línea de tratamiento que se irá desarrollando en el tiempo. Esto brinda esperanza para un gran número de pacientes que antes no tenían alternativas disponibles.

Tabla 2. Fórmula AREDS 2. Ingesta diaria recomendada²¹

Vitamina C	500 mg
Zinc (óxido de zinc)	400 UI
Cobre (óxido de cobre)	2 mg
Luteína	10 mg
Zeaxantina	2 mg

Tabla 1. Prevalencia de la degeneración macular por edad (DMAE) en Europa¹¹

EDAD (años)	Prevalencia DMAE (%)
≤ 64	9,3
64-75	18,5
+ 75	26,9

DMAE: Degeneración macular relacionada con la edad.

Neovascular

Esta forma de DMAE se caracteriza por la aparición de neovasos, los cuales suelen originarse en la coroides y atraviesan la membrana de Bruch para crecer hacia el espacio subepitelial pigmentario y, eventualmente, hacia el espacio subretinal²⁷. Estos neovasos tienen endotelios capilares más permeables, lo que permite la acumulación de líquido y sangre en el espacio del subepitelio pigmentario, subretinal e intrarretinal (figura 4). Esto ocasiona una distorsión en la arquitectura retinal y afecta la función celular. Clínicamente, se manifiesta con una disminución brusca de la agudeza visual, la aparición de zonas oscuras en la visión central (escotomas centrales o paracentrales) y la distorsión de las figuras (metamorfopsia).

La introducción de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en forma de inyecciones intravítreas a partir del 2004 ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de la neovascularización macular en la DMAE²⁸. Estos inhibidores del VEGF permiten detener la progresión de la enfermedad en la mayoría de los casos, y si se administran de manera temprana, mejorar la agudeza visual al inducir la regresión de la neovascularización (figura 7). Sin embargo, es importante destacar que requieren inyecciones intravítreas frecuentes, al principio mensuales, y para posteriormente ampliar el intervalo entre las dosis según la respuesta del paciente.

Habitualmente se inicia el tratamiento con una fase de carga, donde se inyecta mensualmente en forma intravítrea el anti-VEGF por al menos 3 meses y se hace una reevaluación. Si persisten signos de actividad como hemorragias, líquido subretinal o edema retinal, se mantiene el tratamiento mensual, hasta lograr que desaparezcan los signos exudativos.

Una vez controlada la exudación, se pasa a la fase de mantención. Una de las modalidades más usadas es la de tratar y extender (T&E),

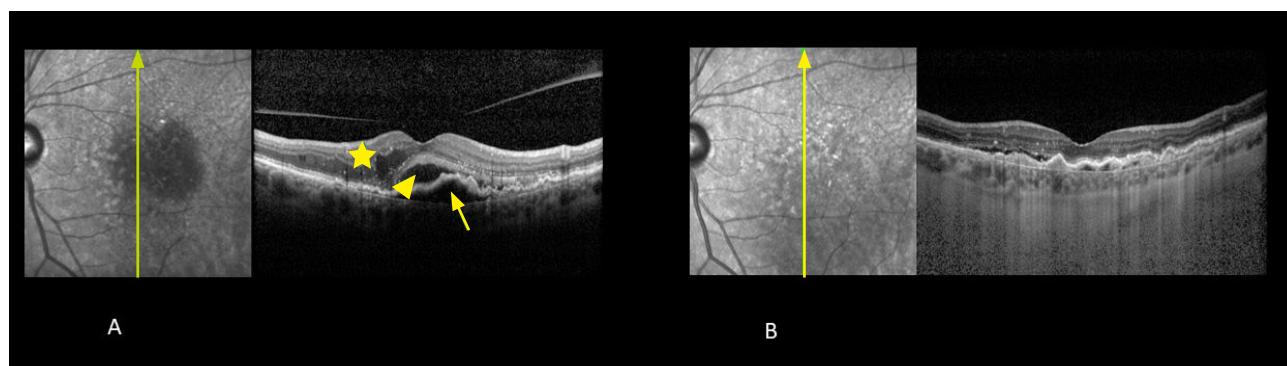
donde el intervalo entre inyecciones se va extendiendo habitualmente cada 2 semanas, siempre que no haya nuevamente signos exudativos en los controles clínicos y examen de OCT macular. Progresivamente se puede, en algunos casos, extender hasta 4 meses. Otra modalidad usada es la PRN o Pro-Re-Nata (como se requiera), donde se controla mensualmente al paciente clínicamente y con OCT y solo cuando se presentan nuevos signos exudativos, se inicia nuevamente el tratamiento con una frecuencia según necesidad. Ambas presentan ventajas y desventajas, pero la primera, T&E, se asocia con mejores resultados visuales²⁹.

En la mayoría de los casos, el tratamiento en fase de mantención no puede suspenderse por completo y debe prolongarse durante muchos años.

Existen en la actualidad múltiples terapias biológicas inhibidoras del VEGF como el bevacizumab, ranibizumab, brolucizumab y de otros factores como el afibercept²⁸, que también inhibe el factor de crecimiento placentario (PGF), y el faricimab³⁰, muy reciente, que además inhibe el receptor de la angiopoietina 2 (Tabla 3). Estas nuevas opciones terapéuticas han permitido extender, en muchos casos, el intervalo entre las inyecciones a 4 meses en la fase de mantención.

Las inyecciones intravítreas han tenido un impacto significativo en la mejora de las perspectivas visuales de estos pacientes. Muchos de ellos experimentan una mejoría en su visión, y la mayoría logra mantener la estabilidad de esta a largo plazo. Sin embargo, con el paso de los años, factores como la complejidad del tratamiento, el alto número de visitas e inyecciones necesarias y los costos asociados, pueden llevar a que, en la práctica clínica habitual, muchos pacientes reciban un tratamiento insuficiente, lo que deriva en resultados menos alentadores.

Figura 7. Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn)



Fotografía infrarroja y tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT).

A Pre tratamiento. Agudeza visual de 0,5. Se observa acumulación de líquido en los espacios subepitelio pigmentario (flecha), subretinal (cabeza de flecha) e intrarretinal (estrella) al OCT.
B. Post tratamiento con afibercept respuesta inicial después de 3 inyecciones mensuales. Agudeza visual 1,0 parcial. Se observa reabsorción casi total del líquido en los espacios subepitelio pigmentario, subretinal e intrarretinal.

Recientemente, la FDA ha aprobado un nuevo dispositivo terapéutico (Susvimo®), implante recargable que se coloca intraocularmente adherido a la pared escleral. Contiene un anticuerpo bloqueador del VEGF (ranibizumab) que permite mantener niveles terapéuticos en el interior del ojo durante al menos 6 meses³¹. Después de ese periodo, es necesario realizar una recarga del dispositivo mediante una inyección transconjuntival. Esta modalidad de tratamiento resulta especialmente útil para aquellos pacientes que requieren inyecciones frecuentes de manera prolongada, ya sea mensuales o bimestrales, a lo largo de los años. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este tratamiento no está exento de complicaciones, como la posibilidad de desarrollar endoftalmitis con mayor frecuencia.

Es crucial brindar tratamiento temprano y oportuno en casos de neovascularización coroidea, antes de que se produzca un daño irreversible en la retina y la pérdida de agudeza visual³². Para lograr esto, es importante educar a los pacientes de alto riesgo sobre la importancia de buscar atención médica de manera precoz y establecer canales de acceso expeditos a la atención médica. Habitualmente se aconseja hacerse un autoexamen en sus hogares con la grilla de Amsler, para evidenciar más fácilmente la aparición de metamorfopsia o escotomas.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos sistemas de autocontrol para que los pacientes puedan monitorear su condición en casa^{33,34}. Estos sistemas permiten detectar cambios sutiles y transmitirlos de manera electrónica, facilitando con ayuda de la inteligencia artificial, un diagnóstico y tratamiento temprano.

REHABILITACIÓN VISUAL

Los pacientes con DMAE, cuya visión continúa disminuyendo a pesar de todos los esfuerzos, pueden beneficiarse de ayudas visuales, ya sean ópticas (como lentes de mayor poder dióptrico, lupas, magnificadores electrónicos, entre otros) o no ópticas (como filtros, tiposcopios, atriles, etc.)³⁵. Estos pacientes deben ser referi-

dos a unidades de rehabilitación, donde profesionales capacitados evalúan su condición y les enseñan a utilizar estos dispositivos. En muchos casos estas ayudas visuales les permiten volver a leer y llevar una vida más independiente, mejorando significativamente su calidad de vida.

FUTURO

Conforme la población nacional³⁶ y mundial³⁷ continúe envejeciendo, se espera un aumento de la demanda de tratamiento para la DMAE. Este incremento de pacientes representará una carga adicional para un sistema de salud que ya se encuentra saturado. Además, los costos aumentarán a medida que se introduzcan terapias más avanzadas y sofisticadas, las cuales deben pasar por un extenso proceso de desarrollo para demostrar su eficacia y seguridad, y así obtener la aprobación necesaria para su uso clínico.

Por lo tanto, es fundamental continuar buscando soluciones que permitan administrar tratamientos continuos con la menor cantidad de procedimientos posible. En la actualidad, se están llevando a cabo estudios en fase 2 que exploran la aplicación de la terapia génica como una posible opción, tanto para las formas “neovascular” como “no neovascular” de la DMAE^{38,39}. Esta técnica implica la inyección de vectores virales modificados a nivel intravítreo, los cuales se integran en las células de la retina y utilizan la maquinaria intracelular para producir los fármacos necesarios, como ejemplo un anti-VEGF. El objetivo es lograr un tratamiento a largo plazo mediante una sola inyección intraocular, lo cual sería altamente deseable en términos de comodidad para el paciente y menos carga a los sistemas de atención en salud.

La búsqueda de un tratamiento efectivo para pacientes con degeneración macular intermedia, antes que se produzca un daño funcional de la retina, es considerado como el “santo grail” en el campo de la DMAE. El objetivo es preservar la visión y evitar que la enfermedad progrese a estados más avanzados.

Tabla 3. Medicamentos utilizados en forma intravítrea para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMAEn)

Medicamentos intravítreos de uso en DMAEn	Mecanismo de acción
Avastin (bevacizumab)	• Anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF A
Lucentis (Ranibizumab)	• Fragmento de anticuerpo monoclonal anti-VEGF A
Eylea (Aflibercept)	• Proteína de fusión recombinante anti-VEGF A,B,C y anti-PIGF
Beovue (Brolucizumab)	• Fragmento de anticuerpo humanizado anti-VEGF A de una cadena
Vabysmo (Faricimab)	• Anticuerpo biespecífico anti-VEGF A y Ang-2

DMAEn: degeneración macular relacionada con la edad neovascular; VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial); PI GF (factor de crecimiento placentario); Ang-2 (angiopoyetina 2).

Consideraciones Éticas

Las imágenes incluidas en este artículo han sido anonimizadas para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Declaración de conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia-Garcia J, Usategui-Martin R, Sanabria MR, Fernandez-Perez E, Telleria JJ, Coco-Martin RM. Pathophysiology of Age-Related Macular Degeneration: Implications for Treatment. *Ophthalmic Res.* 2022;65(6):615-636. doi: 10.1159/000524942
2. 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-e116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am.* 2021;105(3):473-491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
4. Spaide RF. Improving The Age-Related Macular Degeneration Construct: A New Classification System. *Retina.* 2018;38(5):891-899. doi: 10.1097/IAE.0000000000000173
5. Curcio CA, Spaide RF. Pathogenesis of age-related macular degeneration. In: Ryan's Retina, Seventh Edition. SaddaRS, Elsevier; 2022. Chapter 65, 1325-1342.
6. Feldman BH, Vinay S, Kim LA, Tripathy K, Tsui JC, Elshatory YM. Age-Related Macular Degeneration. 2022. Disponible en: https://eyewiki.lao.org/Age-Related_Macular_Degeneration
7. Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* 2021;9(1):62-79. doi: 10.1016/j.gendis.2021.02.009
8. Zhang L, Van Dijk EHC, Borrelli E, Fragiotta S, Breazzano MP. OCT and OCT Angiography Update: Clinical Application to Age-Related Macular Degeneration, Central Serous Chorioretinopathy, Macular Telangiectasia, and Diabetic Retinopathy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):232. doi: 10.3390/diagnostics13020232
9. Bailey ST, Thaware O, Wang J, Hagag AM, Zhang X, Flaxel CJ, et al. Detection of Nonexudative Choroidal Neovascularization and Progression to Exudative Choroidal Neovascularization Using OCT Angiography. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(8):629-636. doi: 10.1016/j.oret.2019.03.008
10. Yang J, Zhang Q, Motulsky EH, Thulliez M, Shi Y, Lyu C, et al. Two-Year Risk of Exudation in Eyes with Nonexudative Age-Related Macular Degeneration and Subclinical Neovascularization Detected with Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2019;208:1-11. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.017
11. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz 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;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422
12. Chuck RS, Dunn SP, Flaxel CJ, Gedde SJ, Mah FS, Miller KM, et al.; American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Committee. Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology.* 2021;128(1):P1-P29. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.024
13. Seddon JM. Macular Degeneration Epidemiology: Nature-Nurture, Lifestyle Factors, Genetic Risk, and Gene-Environment Interactions - The Weisenfeld Award Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(14):6513-6528. doi: 10.1167/iovs.17-23544
14. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol.* 2013;2013:895147. doi: 10.1155/2013/895147
15. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, de Koning-Backus APM, Delyfer MN, Kieft-de Jong JC, et al.; EYE-RISK Consortium. Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology.* 2019;126(3):381-390. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.08.006
16. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, Lv PL, Huang HW, Wang WQ, et al. Overweight, Obesity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1276-1283. doi: 10.1167/iovs.15-18637
17. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(6):785-792. doi: 10.1001/archoph.121.6.785
18. Sui GY, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY, et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):389-394. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302281
19. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Davis MD, et al.; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(3):272-277. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6636
20. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417-1436. doi: 10.1001/archoph.119.10.1417 Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 2008;126(9):1251.
21. 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(19):2005-2015. doi: 10.1001/jama.2013.4997 Erratum in: *JAMA.* 2013;310(2):208.
22. 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(4):537-548. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.09.028 Erratum in: *Ophthalmology.* 2019;126(1):177.
23. Singh RP, Boyer DS, Lad EG, Holtz FG, Bliss C, Wong JG, et al. Efficacy of Intravitreal Pegcetacoplan in Geographic Atrophy: 24-Month Results from the Phase 3 OAKS and DERBY Trials. Oral presentation Retinal Vitreous original papers, at the American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. October 2, 2022, Chicago, IL, USA. Disponible en: <https://investors.apellis.com/static-files/a1ec9fdb-ef70-49c1-ae6e-5ad7caa63abe>
24. Patel SS, Lally DR, Hsu J, Wykoff CC, Eichenbaum D, Heier JS, et al. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. *Eye (Lond).* 2023. doi: 10.1038/s41433-023-02497-w. Erratum in: *Eye (Lond).* 2023.

25. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D, Gerber MR, Brown DM, Heier JS, et al. Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*. 2020;127(2):186-195. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.07.011
26. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Monés J, Pearlman JA, Patel SS, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-586. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.027
27. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004 Erratum in: *Ophthalmology*. 2020 Oct;127(10):1434-1435.
28. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpf M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8242. doi: 10.3390/ijms21218242
29. Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, Mehta H, Narendran N, Patel PJ, Parmar N, Jain N. Recommendations by a UK expert panel on an afiblerecept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020 Oct;34(10):1825-1834. doi: 10.1038/s41433-019-0747
30. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al.; TENAYA and LUCERNE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022 Feb 19;399(10326):729-740. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1
31. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. Ranibizumab port delivery system in neovascular age-related macular degeneration. *Ther Adv Ophthalmol*. 2022;14:25158414211072623. doi: 10.1177/25158414211072623
32. Rasmussen A, Brandi S, Fuchs J, Hansen LH, Lund-Andersen H, Sander B, et al. Visual outcomes in relation to time to treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):616-620. doi: 10.1111/aos.12781
33. Mathai M, Reddy S, Elman MJ, Garfinkel RA, Ladd B, Wagner AL, et al.; ALOFT study group. Analysis of the Long-term Visual Outcomes of ForeseeHome Remote Telemonitoring: The ALOFT Study. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(10):922-929. doi: 10.1016/j.oret.2022.04.016
34. Gold FE. Re: Liu et al.: Prospective, longitudinal study: daily self-imaging with home OCT for neovascular age-related macular degeneration (*Ophthalmol Retina*. 2022;6:575-585). *Ophthalmol Retina*. 2023;7(1):e1-e2. doi: 10.1016/j.oret.2022.08.024
35. Jackson ML, Virgili G, Shepherd JD, Di Nome MA, Fletcher DC, Kaleem MA, et al. Vision Rehabilitation Preferred Practice Pattern. Susan Garrett Editor. American Academy of Ophthalmology 2022. Available from: <https://www.aao.org/Assets/354efadd-457b-4f59-a2ac66beb0253b72/638070751054170000/vision-rehabilitation-ppp-pdf>
36. Albala C. El envejecimiento de la población chilena y los desafíos para la salud y el bienestar de las personas mayores. [The aging of the chilean population and the challenges for health and wellbeing of older people]. *Rev Med Clin Condes*. 2020;31(1):7-12. doi: 10.1016/j.rmclc.2019.12.001
37. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451). Available in: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd-2020_world_population_ageing_highlights.pdf
38. Khanani AM, Thomas MJ, Aziz AA, Weng CY, Danzig CJ, Yiu G, et al. Review of gene therapies for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2022;36(2):303-311. doi: 10.1038/s41433-021-01842-1
39. Khan H, Aziz AA, Sulahria H, Khan H, Ahmed A, Choudhry N, et al. Emerging Treatment Options for Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:321-327. doi: 10.2147/OPTH.S367089