
SOCIEDAD ARGENTINA
DE RETINA Y VITREO

**Guía consensuada sobre
diagnóstico y tratamiento
de la degeneración macular
asociada a la edad
de la Sociedad Argentina de
Retina y Vítreo**



Agosto 2021



NOVARTIS



Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo

Sumario

Introducción	2
Epidemiología y factores de riesgo de la degeneración macular asociada con la edad	5
Genética de la degeneración macular	11
Diagnóstico de la DMAE	16
Clasificación de la DMAE	19
Biomarcadores de imágenes de DMAE	34
Tratamiento con antioxidantes en DMAE	48
Bevacizumab	51
Ranibizumab	56
Aflibercept	60
Brolucizumab	63
Futuras terapias para la DMAE: el faricimab	65
Otras drogas en estudio para DMAE neovascular	66
Dispositivos de liberación prolongada	70
Esquemas terapéuticos disponibles actualmente	73
Drogas en estudio para la degeneración macular asociada con la edad <i>no neovascular</i>	78
Prevención de infecciones	81
Conclusiones generales	89

Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo

Arturo Alezzandrini, Joaquín Bafalluy,
Andrés Bastien, Juan Manuel Cortalezzi,
Camila Challiol, Martín Charles, Pablo Franco,
Gabriela Gay, Guillermo Iribarren, Mariano Irós,
Andrés Lasave, Alejandro Lavaque,

José Luna Pinto, Pedro Nuova, Daniel Martín,
Fernando Pellegrino, Carolina Pozzoni,
Patricio Schlottmann, Eduardo Zabalo,
Marcelo Zas, Carlos Zeolite, Ignacio Zeolite

Contacto

Sociedad Argentina de Retina y Vítreo
Av. Callao 964 5° C
(C1023AAQ) Buenos Aires, Argentina.
+54 11 4813 6497
info@saryv.org.ar
<http://www.saryv.org.ar/>

Agradecimientos

A los laboratorios Bayer, Novartis y Roche.
Al Dr. Rodrigo M. Torres por su asesoramiento científico.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no presentar conflictos de interés que puedan afectar el contenido del presente material.

Resumen

Objetivo. El presente documento fue realizado por la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV) con la finalidad de brindar recomendaciones para unificar la nomenclatura, la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en Argentina.

Materiales y métodos. Dentro de un panel de expertos de la SARyV se armaron subgrupos que trabajaron diferentes temas entre marzo y mayo de 2021, y generaron un informe sobre el tema asignado que posteriormente fue discutido (reunión virtual) entre todos los participantes para obtener un primer consenso. Se produjo un borrador de cada capítulo que fue trabajado y discutido de forma asincrónica hasta lograr la versión final y redactar el presente informe. Los temas desarrollados fueron: epidemiología, genética, diagnóstico, clasificación, biomarcadores, tratamiento y prevención de infecciones. La obtención de la información surgió de búsquedas bibliográficas electrónicas considerando principios de medicina basada en la evidencia, priorizando las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos randomizados y controlados.

Resultados. Se actualizaron los conceptos principales de epidemiología y genética. Se describieron los métodos de diagnóstico recomendados, los biomarcadores de imagen utilizados, unificando criterios para su clasificación y su nomenclatura. Tras revisar las opciones terapéuticas se describieron los esquemas disponibles y finalmente se establecieron

conceptos para la prevención de infecciones en la aplicación de inyecciones intravítreas.

Conclusión. La SARyV ha desarrollado un consenso sobre DMAE que está orientado a los oftalmólogos de la Argentina y que brinda conceptos concretos para la práctica clínica basados en evidencia científica.

Consensus guidelines of the Argentinian Vitreo-Retinal Society for age-related macular degeneration diagnosis and treatment

Abstract

Objective: The present document was developed by the Argentinian Vitreo-Retinal Society (SARyV) with the goal of offering recommendations in order to unify nomenclature, classification, diagnosis, and treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD) in Argentina.

Methods: A panel of SARyV experts working in subgroups on different AMD topics between March and May of 2021 produced reports of the designated topic, which were later discussed (in a virtual meeting) among all participants in order to get an early consensus. After that, a first draft of each chapter was drawn up, which was worked on and discussed in an asynchronous manner, until the final version was obtained, which led to the production of the present report. The topics discussed were epidemiology, genetics, diagnosis, classification, biomarkers, treatment, and the prevention of infections. The content information was obtained from an electronic search considering medical evidence-based principles, prioritizing systematic reviews, and randomized controlled clinical trials.

Results: The main concepts of epidemiology and genetics were updated. The recommended diagnostic methods and imaging biomarkers were described, unifying criteria for their classification and nomenclature. After reviewing the therapeutic options, the different available therapeutics schemes were also described. Finally, concepts for infection prevention of intravitreal injections procedures were established.

Conclusion: The SARyV has developed an AMD consensus-oriented for the Argentinian ophthalmologist, giving them clear and update concepts for clinical practices based on scientific evidence.

mologist, giving them clear and update concepts for clinical practices based on scientific evidence.

Introducción, justificación y objetivos

Ante el aumento de la expectativa de vida, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) continúa siendo una enfermedad incurable, crónica, con gran potencial discapacitante, que afecta a personas mayores a los 50 años y que está ligada a distintos factores de riesgo. Por lo tanto existe gran motivación y necesidad, tanto en el ámbito académico-científico como en la industria y en los gobiernos de los países más avanzados, para destinar cada vez más recursos orientados a investigar sobre el tema, generando avances y cambios continuos en métodos de diagnóstico y en tratamientos. Esto genera información médica de diversa jerarquía que debe evaluarse y jerarquizarse resaltando la importancia de aplicar conceptos de medicina basada en la evidencia. A su vez, se debe estimular una actualización médica continua que adopte estos nuevos conocimientos. Pero gran parte de los principales estudios se realizan en poblaciones potencialmente diferentes a la propia. *¿Es entonces la “evidencia científica” producida en otra región y sobre otra población completamente valedera para ser trasladada a un grupo diferente?* Pueden existir aspectos muy diferentes entre poblaciones, sean sociales, culturales, económicos, ambientales y principalmente étnicos y genéticos. Asimismo, pueden existir temas que generen controversia. Una forma de resolver estos aspectos es buscar el consenso de opiniones de un panel de expertos que se encarguen de procesar la información en su propio contexto de la práctica clínica. De este modo, la realización de informes científicos que surgen luego de que un grupo de profesionales expertos evaluó la evidencia científica disponible, permite aprovechar la experiencia de estos médicos trasladada a la realidad de su área de impacto asistencial.

La Sociedad Argentina de Retina y Vítreo tiene dentro de sus objetivos contribuir a la formación del resto de los colegas buscando como fin último el beneficio de los pacientes. Por lo tanto, deci-

dió realizar el presente trabajo, denominado *Guía consensuada sobre diagnóstico y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad*, orientado hacia el médico oftalmólogo con el fin de acercar conceptos y conocimientos científicos que permitan tomar la decisión más acertada frente a cada paciente. Para lograr tal propósito, el objetivo del presente trabajo ha sido revisar temas en relación con la epidemiología, genética, factores de riesgo, diagnóstico, clasificación y biomarcadores basados en imágenes. También se trataron los diferentes tratamientos disponibles y se describieron las nuevas terapéuticas, para finalmente abordar el tema de la prevención de infecciones, teniendo en cuenta que al día de hoy la mayoría de los fármacos se administran mediante inyecciones intravítreas.

Metodología

Bajo la dirección y coordinación de los doctores A. Bastien, G. Iribarren y C. Zeolite, un

grupo de médicos oftalmólogos subespecialistas en retina de la SARyV definió los temas relevantes a tratar respecto de la DMAE, quienes se dividieron en diferentes subgrupos que realizaron la revisión del tema, buscaron información en publicaciones científicas, priorizaron la jerarquía de los datos obtenidos acorde con sus niveles de evidencia hasta fines de mayo de 2021.

Cada subgrupo confeccionó un informe escrito y se realizó un primer encuentro virtual entre todos donde un representante expuso el tema que se debatió luego por el resto de los participantes. Posteriormente, un asesor científico externo ajeno a la agrupación de expertos recolectó todos los informes y redactó un primer borrador del texto, revisando también la grabación del encuentro virtual para aprovechar las discusiones que surgieron ante situaciones controvertidas. Ese primer borrador fue revisado, modificado y aprobado por los autores de los subgrupos y se generó a continuación la versión final del contenido del presente consenso.

Epidemiología y factores de riesgo de la degeneración macular asociada con la edad

Dr. Eduardo Zabalo

Director de la Clínica de Ojos Privada Nueva Visión, Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Epidemiología

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es la tercera causa de ceguera en todo el mundo; la primera en los países industrializados y es la fuente más frecuente de pérdida visual central e irreversible en uno o ambos ojos en las personas mayores de 50 años de edad en Europa y en Estados Unidos¹⁻⁴. El 80% de los pacientes afectados tiene la forma atrófica o no exudativa de la enfermedad. La forma neovascular o exudativa, con su historia natural, es responsable de cerca del 90% de los casos de severa pérdida de agudeza visual (20/200 o peor)²⁻³.

En 2004 se estimó que aproximadamente 1,75 millones de personas mayores de 40 años en los Estados Unidos tenían una forma avanzada de DMAE. Unos 7,3 millones de personas tienen características de alto riesgo así como drusas grandes (≥ 125 micras de diámetro) en uno o ambos ojos. La prevalencia de DMAE en Estados Unidos aumentaría a 22 millones para el año 2050, mientras que la global se espera que ascienda a 288 millones en 2040 (se proyectaron 196 millones para 2020)¹. La prevalencia de DMAE en la forma temprana aumentó al 3,5% en la edad de 55-59 años a 17,6% en pacientes de ≥ 85 años; para las formas tardías fueron del 0,1% y 9,8% respectivamente. Según Wong y colaboradores, hacia el año 2040 el número de individuos en Europa con DMAE temprana oscilaría entre 14,9 y 21,5 millones, y para la forma tardía, entre 3,9 y 4,8 millones¹. Pero en una revisión sistemática publicado a mediados del 2020 sobre la prevalencia e incidencia de la DMAE en Europa, se arriban a conclusiones numéricas diferentes a lo publicado por Wong

en 2014, estimando que aproximadamente 67 millones de personas en Europa están actualmente afectadas por DMAE y se espera que por el envejecimiento de la población ese número ascienda a 77 millones hacia el 2050⁴. Aunque no en todo el mundo esta patología está progresando de igual forma, y aunque un estudio ha mostrado una disminución de la prevalencia en las últimas dos décadas en Europa quizás por adherencia a un estilo de vida más saludable⁵, de forma controvertida, otro estudio más reciente⁶ que evaluó las disparidades existentes en 195 países entre el 1990 al 2015, encontró que hubo mayor afectación en relación a la DMAE en los países de mayores ingresos, ya que posiblemente, a pesar de existir más recursos terapéuticos y mejores condiciones para disminuir factores de riesgo asociados a aspectos tóxico-nutricionales, el factor de riesgo más relevante sigue siendo el incremento en la edad, como se verá a continuación.

Factores de riesgo

Si bien la etiología exacta de esta enfermedad es aún desconocida y se ha descrito como multifactorial, sus factores de riesgo se pueden dividir entre aquellos “no modificables” y aquellos que pueden ser “modificables”.

Dentro de los *no modificables* tenemos a la edad, el género, la genética, la raza, el color del iris y la refracción del ojo.

En relación con los factores de riesgo *modificables*, se consideran los aspectos tóxicos, alimenticios y nutricionales que son conocidos factores de riesgo de otras enfermedades generales, como

el hábito de fumar, la exposición a la luz solar, la ingesta de alcohol, el índice de masa corporal, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia.

A continuación se profundizará en conceptos relevantes sobre los factores de riesgo que tienen evidencia científica.

Edad

La edad es el factor de riesgo de mayor relevancia y más fuertemente asociado para el desarrollo de la DMAE avanzada^{2, 4, 6-7}. La incidencia de adquirir la fase temprana es del 30% en personas mayores a los 50 años, con incidencia de manifestar la fase tardía del 4%-8% en personas mayores de los 70 años y la prevalencia se incrementa a 19,6% en los adultos mayores de 85 años^{4, 7}. Asimismo, se conoce que el riesgo en relación con el grado de severidad y discapacidad también se asocia al incremento de la edad y éste parece tener diferente relevancia acorde con las características genéticas de cada individuo⁸⁻⁹.

Raza

En el trabajo de Klein y colaboradores del año 2006¹⁰ acerca de la prevalencia en cuatro grupos raciales, observaron una mayor prevalencia en personas de raza blanca que en los de raza negra. A su vez, respecto de la presencia de drusas, en relación a su tamaño, encontraron que eran mayores a 63 micras en el 20% tanto en personas de raza blanca como de raza negra, pero las drusas mayores 125 micras fueron más comunes en blancos (15% para blancos *versus* 9% en raza negra) de más de 70 años. Asimismo, se encontraron más anomalías pigmentarias en personas de raza blanca (7,9%) que en los de raza negra (0,4 %), siempre mayores a 70 años. En esta misma publicación, al evaluar cuatro grupos étnicos, observaron que la prevalencia de cualquier forma de DMAE fue de 2,4% en negros, 4,2% en hispanicos, 4,6% chinos y 5,4% en raza blanca. Respecto de la forma tardía de DMAE, 0,3%, 0,2%, 1,0% y 0,6% respectivamente, siendo la forma neovascular de DMAE mayor en chinos y más común en caucásicos que en afro-americanos¹¹. En una nueva ver-

sión del trabajo multiétnico publicado por Klein, Fisher *et al.* confirmaron en el 2016 los datos publicados resaltando que las personas de raza negra tienen un 70% menos de probabilidades de desarrollar DMAE¹².

Iris, refracción y género

El pigmento del iris podría proteger más a la retina de los efectos oxidativos de la luz solar, reduciendo el daño fotooxidativo directo y así el riesgo de DMAE; pero los estudios son controvertidos¹¹. A su vez, sobre el tema de la refracción y su asociación con la DMAE, si bien hay estudios que han encontrado relación entre estadios tempranos, en el rango de los 50 a 60 años de personas con miopía¹³ hay un estudio muy interesante que deja en claro que al día de hoy el grado de refracción debería considerarse un factor de riesgo¹⁴.

Los factores estrogénicos también se han discutido ya que el factor de riesgo es de 2,5 mayor en el sexo femenino en relación con el masculino de presentar la fase tardía de la enfermedad²⁻⁴. Los estrógenos podrían tener una acción protectora por propiedades antioxidantes; en mujeres con terapia de reemplazo hormonal se constató menor riesgo y en mujeres con menopausia precoz se encontró mayor riesgo, sumado a esto la mayor expectativa de vida de las mujeres sobre los hombres^{2-4, 11}. Recientemente, Hwang y colaboradores publicaron un estudio donde en una población de más de 4.000 mujeres que fueron diagnosticadas con DMAE exudativa y que tuvieron un seguimiento medio de 7 años¹⁵. Concluyeron que la mayor exposición a estrógenos, sean endógenos o exógenos (terapias farmacológicas) se asoció con mayor incidencia de DMAE exudativa en mujeres de la República de Corea.

Aspectos hereditarios

La evidencia muestra que al menos el 60% de los pacientes con forma tardía tiene familiares con cambios maculares similares y, a su vez, hay gran concordancia en gemelos homocigotas en la apariencia del fondo, forma de presentación y en el empeoramiento visual. Es que el aspecto

genético claramente es un factor de riesgo altamente relevante ya confirmado por el estudio de Colijn y colaboradores (2021)⁹; pero respecto del contexto de la genética se profundizará en otro capítulo dentro de este mismo texto.

Tabaquismo

El cigarrillo es el factor de riesgo mejor caracterizado para DMAE. El riesgo de contraerla aumenta con el número de cigarrillos fumados por día y el número de paquetes fumados al año (indicador de acumulación)^{2-4, 11, 16-17}. El riesgo para DMAE en sujetos que han dejado de fumar por más de 20 años fue similar al de los que nunca fumaron, y la relación “dosis-respuesta” y la disminución del riesgo cuando se deja de fumar, junto con los resultados de los diferentes estudios poblacionales, son argumentos a favor del rol causal que ejerce el tabaquismo en la DRME^{11, 16-17}.

El riesgo para DMAE tardía fue multiplicado por 2,5 a 4,5 en fumadores. El estudio The Blue Mountains Eye Study, realizado en Australia, concluye que el tabaquismo puede contribuir con más del 20% de nuevos casos de ceguera en personas mayores de 50 años¹¹.

Se sabe que el cigarrillo contiene componentes tóxicos que podrían tener efectos nocivos a través de diferentes vías bioquímicas, produciendo estrés oxidativo retinal, inflamación en las células del EPR y cambios vasculares en los vasos coroideos¹⁸. Estaría vinculado con cualquier forma de DMAE: temprana, tardía, neovascular y más rápida progresión de la atrofia geográfica. A su vez, al asociar factores como el cigarrillo y el polimorfismo genético, el riesgo es particularmente alto (polimorfismo en los genes CFH o LOC387715)¹⁹.

Nutrición

La luteína y la zeaxantina son dos carotenoides localizados en el pigmento macular en las células ganglionares, axones de los conos y células de Müller de la mácula²⁰. Estos carotenoides provienen de la dieta; ambos tienen propiedades antioxidantes y un efecto protector en la absorción de la luz azul y ultravioleta antes que ésta

alcance los fotorreceptores, actuando como un filtro contra los efectos fototóxicos de la luz solar y ejerciendo de esta forma también un rol protector contra la DMAE²⁰⁻²¹. El hábito de fumar y la obesidad disminuyen la biodisponibilidad de los carotenoides; el tejido adiposo (adipocito) es un sitio de almacenamiento de los carotenoides protectores¹⁹.

Con respecto de los ácidos grasos poliinsaturados, la síntesis de derivados de cadena larga es muy limitada y deberían incluirse en la dieta (aceite de pescado y mariscos) ya que tienen una importante función protectora y estructural en la retina, algo que se pone énfasis en la conocida “dieta mediterránea”²²⁻²³. Los alimentos incluidos en esta dieta son ricos en antioxidantes y se caracteriza por alto consumo de frutas, vegetales, legumbres, granos y frutos secos; moderado consumo de pescado, aves de corral, lácteos, vino tinto y un limitado consumo de carnes rojas, pero con el uso habitual del aceite de oliva rico que contiene abundante cantidad de ácidos grasos poliinsaturados. Dentro de estos últimos, es relevante la función protectora contra la ceguera que se le atribuye al ácido docosahexaenoico, que a su vez es el mayor componente de los fotorreceptores —como se menciona en la trabajo del año 2021 de Lafuente M y colaboradores²⁴—, ya que tienen una importante función antiinflamatoria sistémica, antiangiogénica y antiapoptótica, aumentando la lipasa ácida lisosomal y facilitando la degradación lipídica en el EPR^{21, 24-25}. Por lo anteriormente expresado es que se postula que la alta adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de desarrollar DMAE avanzada y que el consumo de pescado y omega 3 reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, es rico en DHA y EPA, ácidos grasos protectores²²⁻²⁶.

Exposición a la luz solar

Existe clara evidencia de que la luz tiene un efecto fototóxico sobre la retina y que el pigmento retinal tiene una función fotoprotectora, ya que la acumulación de horas en exposición a la luz solar producirían especies de oxígeno reactivas, así como también hay evidencia de que la luz

azul intensa induce daño retinal²⁷⁻²⁹. A su vez, ya se ha descrito la importancia de la nutrición en este aspecto. Se debe remarcar que el cristalino absorbe parte de la luz azul y es por ello que se han propuesto lentes intraoculares con filtros para ella. Su efecto en la potencial reducción de la incidencia no se ha demostrado³⁰⁻³².

Otros factores de riesgo

Existen otros factores de riesgo considerados “modificables” como son las dietas ricas en grasas saturadas que elevan los lípidos séricos y la presencia de hipertensión arterial³³⁻³⁴; aunque otros autores no han encontrado evidencia concreta de que las alteraciones cardiovasculares estén en relación con el aumento de la DMAE³⁵. Si bien sucede algo similar concretamente con la obesidad y un alto índice de masa corporal, la diabetes y el exceso en la ingesta de alcohol —donde los estudios epidemiológicos no han sido tan consistentes hasta la actualidad—, la tendencia de las últimas publicaciones se orienta en confirmar que son condiciones que con diferente fuerza podrían actuar como factores de riesgo prevenibles^{7, 9, 23-24, 36}.

Conclusiones

Ante la evidencia presentada se refuerzan los siguientes conceptos: el incremento de la edad sigue siendo el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la DMAE y en relación con el incremento en la expectativa de vida, la DMAE es la principal causa de ceguera en los países económicamente más desarrollados.

Pero la edad es un factor de riesgo no modificable al igual que el género, la etnicidad y la constitución genética de la persona. Ahora existen factores de riesgo que pueden ser modificables que están en relación al estilo de vida, donde el médico debe cumplir un rol educativo con los pacientes, destacando las recomendaciones que realmente estén fundamentadas sobre evidencia científica, como la importancia de ciertos nutrientes en la dieta y el efecto deletéreo que ejerce el tabaquismo.

Referencias

1. 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: e106-e116.
2. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH *et al*. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 257-293.
3. Smith W, Assink J, Klein R *et al*. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697-704.
4. Li JQ, Welchowski T, Schmid M *et al*. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1077-1084. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314422
5. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E *et al*. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology* 2017; 124: 1753-1763.
6. Wang D, Jiang Y, He M *et al*. Disparities in the global burden of age-related macular degeneration: an analysis of trends from 1990 to 2015. *Curr Eye Res* 2019; 44: 657-663. doi:10.1080/02713683.2019.1576907
7. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L, Hoyng CB *et al*. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* 2020; 40: 140-170. doi:10.1111/opo.12675
8. Schick T, Lorés-Motta L, Altay L *et al*. The effect of genetic variants associated with age-related macular degeneration varies with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 17. doi:10.1167/iops.61.14.17
9. Colijn JM, Meester-Smoor M, Verzijden T *et al*. Genetic risk, lifestyle, and age-related macular degeneration in Europe: the EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* 2021; 128: 1039-1049. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.024
10. Klein R, Klein BE, Knudtson MD *et al*. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006; 113: 373-380. doi:10.1016/j.ophtha.2005.12.013

11. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G *et al.* The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2482-2489. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.002
12. Fisher DE, Klein BE, Wong TY *et al.* Incidence of age-related macular degeneration in a multi-ethnic United States population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology* 2016; 123: 1297-1308. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.026
13. Li Y, Wang J, Zhong X *et al.* Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90897. doi:10.1371/journal.pone.0090897
14. Wood A, Guggenheim JA. Refractive error has minimal influence on the risk of age-related macular degeneration: a mendelian randomization study. *Am J Ophthalmol* 2019; 206: 87-93. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.018
15. Hwang S, Kang SW, Han J *et al.* Female reproductive factors and the risk of exudative age-related macular degeneration: a nationwide cohort study [published online ahead of print, 2021 Mar 3]. *Retina* 2021; 41: 2088-2097. doi:10.1097/IAE.0000000000003164
16. Thornton J, Edwards R, Mitchell P *et al.* Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond)* 2005; 19: 935-944. doi:10.1038/sj.eye.6701978
17. Neuner B, Komm A, Wellmann J *et al.* Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration: results from the Muenter Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict Behav* 2009; 34: 938-947. doi:10.1016/j.addbeh.2009.05.015
18. Rohrer B, Frazer-Abel A, Leonard A *et al.* Association of age-related macular degeneration with complement activation products, smoking, and single nucleotide polymorphisms in South Carolinians of European and African descent. *Mol Vis* 2019; 25: 79-92.
19. Seddon JM, Widjajahakim R, Rosner B. Rare and common genetic variants, smoking, and body mass index: progression and earlier age of developing advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 32. doi:10.1167/io.61.14.32
20. Mares J. Lutein and zeaxanthin isomers in eye health and disease. *Annu Rev Nutr* 2016; 36: 571-602. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-051110
21. Krinsky NI, Landrum JT, Bone RA. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 171-201. doi:10.1146/annurev-nutr.23.011702.073307
22. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1196-1206. doi:10.3945/ajcn.115.111047
23. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Gregoire A *et al.* Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: the EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology* 2019; 126: 381-390.
24. Lafuente M, Rodríguez González-Herrero ME, Romeo Villadóniga S, Domingo JC. Antioxidant activity and neuroprotective role of docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in eye diseases that can lead to blindness: a narrative review. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10: 386. doi:10.3390/antiox10030386
25. Saenz de Viteri M, Hernández M, Bilbao-Malavé V *et al.* A higher proportion of eicosapentaenoic acid (EPA) when combined with docosahexaenoic acid (DHA) in omega-3 dietary supplements provides higher antioxidant effects in human retinal cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9: 828. doi:10.3390/antiox9090828
26. Rutledge GA, Pratt SG, Richer SP *et al.* Foveal macular pigment dip in offspring of age-related macular degeneration patients is inversely associated with omega-3 index. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 473. doi:10.1186/s12886-020-01742-0
27. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R *et al.* Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study [corrección en: *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 362]. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 750-757. doi:10.1001/archophth.122.5.750

28. Klein BE, Howard KP, Iyengar SK *et al.* Sunlight exposure, pigmentation, and incident age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5855-5861.
29. Alaimo A, Liñares GG, Bujjamer JM *et al.* Toxicity of blue led light and A2E is associated to mitochondrial dynamics impairment in ARPE-19 cells: implications for age-related macular degeneration. *Arch Toxicol* 2019; 93: 1401-1415. doi:10.1007/s00204-019-02409-6
30. Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD011977. doi:10.1002/14651858.CD011977.pub2
31. Downie LE, Wormald R, Evans J *et al.* Analysis of a systematic review about blue light-filtering intraocular lenses for retinal protection: understanding the limitations of the evidence. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 694-697. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.0019
32. Achiron A, Elbaz U, Hecht I *et al.* The effect of blue-light filtering intraocular lenses on the development and progression of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 410-416. doi:10.1016/j.ophtha.2020.07.039
33. Cheung CM, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med* 2014; 276: 140-153. doi:10.1111/joim.12227
34. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis (Lond)* 2016; 3: 34. doi:10.1186/s40662-016-0063-5
35. Kabasawa S, Mori K, Horie-Inoue K *et al.* Associations of cigarette smoking but not serum fatty acids with age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology* 2011; 118: 1082-1088. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.012
36. Christen WG, Cook NR, Manson JE *et al.* Effect of vitamin D and ω -3 fatty acid supplementation on risk of age-related macular degeneration: an ancillary study of the VITAL randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 1280-1289. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.4409

Genética de la degeneración macular

Dr. José Luna Pinto

Jefe del Servicio Vitreorretinal del Centro Privado de Ojos Romagosa/Fundación V.E.R., Córdoba, Argentina.

Introducción

La degeneración macular asociada con la edad (DMAE) es una enfermedad cuya etiología es compleja y, como ya se ha mencionado, es multifactorial con un muy importante componente genético. Sin dudas, el antecedente de afección de esta enfermedad en los familiares directos de los pacientes es, además de la edad, uno de los factores de riesgo más importantes. Esto quedó demostrado en los estudios que señalan una mayor concordancia en gemelos afectados por esta anomalía en aquellos que eran monocigóticos (37%) contra los que eran dicigóticos (19%)¹. También los estudios demostraron que la agrupación de familias con DMAE tienen las características parecidas, lo que ayuda a sustentar que se trata de una enfermedad con herencia compleja, siendo estos estudios los primeros en subrayar la base genética para DMAE²⁻³. A su vez, se ha demostrado que una persona con un hermano o un padre con DMAE es entre 12 a 27 veces más susceptible a desarrollar DMAE que alguien de la población en general⁴.

Estudios y evidencias actuales

Los estudios de genética molecular de DMAE comenzaron en la década de 1990 con la asociación inicial de variantes de apolipoproteína E (ApoE) con la enfermedad⁵. Pero sin lugar a dudas el descubrimiento de “loci” genéticos asociados con la DMAE fue uno de los primeros grandes éxitos de los estudios de asociación de todo el genoma⁶. Éste y otros hallazgos se realizaron gracias a los estudios genómicos de asocia-

ción amplios, conocidos por sus siglas en inglés como GWAS (*genome-wide association studies*) iniciales, que han llevado a que la DMAE se convierta en la enfermedad compleja arquetípica para el uso de estudios de asociación basados en poblaciones y cohortes⁷⁻⁹.

El estudio del International AMD Genomics Consortium (IAMDGC) ha llevado a cabo el mayor experimento de genotipado centralizado de DMAE, recolectando muestras de ADN de 43.566 sujetos de ascendencia predominantemente europea⁷. Estos comprenden 16.144 pacientes con DMAE avanzada y 17.832 sujetos de control con ascendencia europea utilizados en el análisis primario, así como 6.657 sujetos con enfermedad intermedia con ascendencia europea y 2.933 sujetos con ascendencia no europea.

El estudio IAMDGC es un mega-análisis de datos genéticos de participantes individuales en ~12 millones de variantes obtenidas mediante genotipado directo utilizando la matriz “HumanCoreExome” modificada a medida por “Illumina” (~ 440.000 variantes, después del control de calidad), así como la imputación al panel de referencia del “Proyecto 1000 Genomas”. Se destaca que en el estudio IAMDGC se identificaron 52 variantes asociadas de forma independiente a $P \leq 5 \times 10^{-8}$ (es decir, significativo en todo el genoma) distribuidas en 34 loci, de los cuales 16 eran nuevos⁷. Si bien, el 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1). Este hallazgo que fue comunicado por estudios previos al reporte del estudio del IAMDGC no hizo más que confirmar este resultado con mayor contundencia^{7,10-15}. Después de nuevos estudios, solo las variantes

raras en los genes DMAE previamente asociados, CFI y TIMP3 alcanzaron una amplia importancia en el genoma. Sin embargo, esto destacó la importancia de CFI y TIMP3 para la fisiopatología de la DMAE¹⁶⁻¹⁷.

La identificación de estos genes y loci sugirió la participación de las vías y la regulación de la activación del complemento, síntesis de colágeno, metabolismo de lípidos/transporte de colesterol, endocitosis mediada por receptores, diferenciación de células endodérmicas y organización de la matriz extracelular^{6-7, 18}. Esto permitió tener un mayor conocimiento de todas las vías que podrían estar involucradas de alguna forma en el desarrollo de la DMAE. El análisis de las vías descubiertas también sugiere que pueden existir reguladores y moduladores “vía arriba” para el gen, variantes de interés que son importantes como “targets” terapéuticos.

El conocimiento de todos estos factores genéticos que podrían analizarse en los pacientes con DMAE nos asoma a un nuevo concepto de pensamiento o razonamiento médico que es el de la posibilidad de una medicina personalizada. Esta personalización no sólo está enfocada al tratamiento sino que también está dirigida hacia un probable futuro que permita la identificación y detección de cada paciente que pueda presentar una distinta forma de DMAE.

El objetivo de la medicina personalizada es predecir el riesgo de enfermedad individual basándose en el análisis de su entorno y la variación genética.

¿Qué es la variación genética?

La variación genética se refiere a la diversidad en las frecuencias de los genes. Se describe a la variación en el material genético de una población o especie. La mutación es la fuente última de variación genética, pero también contribuyen a ella mecanismos como la reproducción sexual y la deriva genética.

Los polimorfismos de nucleótidos únicos o comúnmente denominados SNPs es la forma más común de variación genética entre las personas. Es la variación en un solo nucleótido en el DNA (Ejemplo: C x T). Ocurren uno cada 300 nucleó-

tidos por lo que en el genoma hay unos 10 millones de nucleótidos y las posibilidades son prácticamente infinitas¹⁹. La variación en el genoma humano puede tomar otras variadas formas que no tendría sentido abarcar en este escrito.

Wray y colaboradores afirmaron que el “valor de los SNPs predictivos podría cosecharse mucho antes de que se pueda determinar el mecanismo causal de cada variante contribuyente”²⁰.

Un aspecto de GWAS que muchos esperaban que produjera era un beneficio traslacional significativo en relación con el uso de factores genéticos putativos para predecir y detectar enfermedades (especialmente en personas con antecedentes familiares de la afección), con miras a influir en la elección del tratamiento o el estilo de vida del paciente²¹.

Se han diseñado varios modelos para predecir el riesgo de que una persona desarrolle DMAE; uno reciente en particular afirmó tener una precisión de hasta el 90%²²⁻²³. Sin embargo, el uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología²⁴⁻²⁶. Además, un escollo importante es la actual falta de intervenciones disponibles para combatir la aparición prevista de la enfermedad. Por lo tanto, el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE depende del desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la anomalía o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo.

Varios estudios han investigado variantes genéticas (particularmente CFH, ARMS2/HTRA1) y los genes de la vía VEGF, junto con la respuesta de un paciente al tratamiento anti-VEGF²⁷⁻³¹; sin embargo, hasta la fecha no se han identificado asociaciones farmacogenómicas consistentemente para anti-VEGF u otros tratamientos que sean aún convincentes.

Por último, los hallazgos de los estudios de GWAS sugirieron por completo las diversidades fenotípicas en la genética de la DMAE y, una vez más, destacaron la importancia del fenotipado refinado en los estudios genéticos de la DMAE. Para esto se han realizado estudios de diseño de

casos y controles para identificar genes y loci de la DMAE avanzada y se realizaron algunos otros GWAS para identificar genes que se asocien con la etapa temprana, la bilateralidad y/o la progresión de la DMAE (características fenotípicas). Así hay algunos estudios donde se encontraron genes y loci asociados con estadios tempranos DMAE como CFH, ARMS2-HTRA1 y ApoE o la bilateralidad DMAE como los genes STON1-GTF2A1L-LHCGR-FSHR, ARMS2-HTRA1 y LHFP^{8,32}. Pero aún queda mucho recorrido por realizar en esta área de investigación.

Muchos aspectos restan estudiar para poder medir el verdadero y final impacto de todos estos hallazgos genéticos en una enfermedad tan compleja como lo es la DMAE en todas sus formas.

El nuevo diseño de nuevos modelos genéticamente modificables animales o *in vitro* permitirá conocer más los mecanismos fisiopatológicos como las respuestas a nuevos tratamientos. La identificación y descripción más detalladas de los tiempos y la fenotipicidad de esta enfermedad permitirá diseñar nuevos estudios que resultarán en la identificación de biomarcadores genéticos que ayudarán a predecir comportamientos y respuestas terapéuticas. Así, quizás, se cambie el paradigma de tratamiento de estos pacientes utilizando la evidencia científica basada en los estudios clínicos randomizados en el presente a una medicina de precisión basada en algoritmos en el futuro.

Conclusiones

La DMAE es una enfermedad cuya etiología es compleja, multifactorial y tiene un importante componente genético. Una persona con un hermano o un padre con DMAE es de 12 a 27 veces más susceptible que alguien de la población general a desarrollar DMAE.

El 50% o más de la heredabilidad de DMAE ya se explica por dos loci principales que albergan variaciones codificantes y no codificantes en los cromosomas 1q (CFH) y 10q (ARMS2/HTRA1).

Los hallazgos genéticos obtenidos hasta el momento nos han permitido interiorizarnos de las vías fisiopatogénicas que pueden afectar en

las distintas fases y tipos de DMAE. Así también, abrir un futuro para probables test diagnósticos y terapias para abordar a estos pacientes.

El uso de pruebas genéticas para predecir la DMAE en el entorno clínico no ha demostrado ser útil como herramienta aislada y no está recomendado por la Academia Estadounidense de Oftalmología. Esto se debe a que el impacto clínico de la detección en el caso de la DMAE no tiene sentido debido a que el desarrollo de terapias viables para influir en la progresión de la enfermedad o la capacidad de los médicos para recomendar cambios efectivos en el estilo de vida para modular el riesgo no existe aún.

Referencias

1. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H *et al*. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002; 109: 730-736. doi:10.1016/s0161-6420(01)01049-1
2. Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye (Lond)* 1994; 8: 564-568. doi:10.1038/eye.1994.138
3. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 199-206. doi:10.1016/s0002-9394(14)71036-0
4. Shahid H, Khan JC, Cipriani V *et al*. Age-related macular degeneration: the importance of family history as a risk factor. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 427-431. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300193
5. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM *et al*. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration [corrección en *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1252]. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 200-206. doi:10.1086/301901
6. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D *et al*. Age-related macular degeneration: genetics and biology coming together. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014; 15: 151-171. doi:10.1146/annurev-genom-090413-025610
7. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN *et al*. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions

- of rare and common variants. *Nat Genet* 2016; 48: 134-143. doi:10.1038/ng.3448
8. Yan Q, Ding Y, Liu Y *et al.* Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 929-940. doi:10.1093/hmg/ddy002
9. Winkler TW, Grassmann F, Brandl C *et al.* Genome-wide association meta-analysis for early age-related macular degeneration highlights novel loci and insights for advanced disease. *BMC Med Genomics* 2020; 13: 120. doi:10.1186/s12920-020-00760-7
10. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385-389. doi:10.1126/science.1109557
11. 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: 7227-7232. doi:10.1073/pnas.0501536102
12. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 419-421. doi:10.1126/science.1110359
13. Deangelis MM, Ji F, Adams S *et al.* Alleles in the HtrA serine peptidase 1 gene alter the risk of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1209-1215.e7. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.032
14. Dewan A, Liu M, Hartman S *et al.* HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 989-992. doi:10.1126/science.1133807
15. Yang Z, Camp NJ, Sun H *et al.* A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006; 314: 992-993. doi:10.1126/science.1133811
16. Fagerness JA, Maller JB, Neale BM *et al.* Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 100-104. doi:10.1038/ejhg.2008.140
17. Chen W, Stambolian D, Edwards AO *et al.* Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 7401-7406. doi:10.1073/pnas.0912702107
18. Fritsche LG, Chen W, Schu M *et al.* Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013; 45: 433-439. doi:10.1038/ng.2578
19. Collins FS. Genetic variation [en línea]. En: *Talking glossary of genetic terms*. Bethesda: National Institute of Health. National Human Genome Research Institute. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genetic-Variation>
20. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 257-263. doi:10.1016/j.gde.2008.07.006
21. Seddon JM, Reynolds R, Yu Y *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011; 118: 2203-2211. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.029
22. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S *et al.* Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics* 2011; 5: 420-440. doi:10.1186/1479-7364-5-5-420
23. Perlee LT, Bansal AT, Gehrs K *et al.* Inclusion of genotype with fundus phenotype improves accuracy of predicting choroidal neovascularization and geographic atrophy. *Ophthalmology* 2013; 120: 1880-1892. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.007
24. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 162-169. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.049
25. Awh CC, Zanke BW. Re: Chew *et al.*: No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38 (*Ophthalmology* 2014; 121: 2173-80). *Ophthalmology* 2015; 122: e46. doi:10.1016/j.ophtha.2014.12.042

26. Stone EM, Aldave AJ, Drack AV *et al.* Recommendations for genetic testing of inherited eye diseases: report of the American Academy of Ophthalmology task force on genetic testing. *Ophthalmology* 2012; 119: 2408-2410. doi:10.1016/j.ophtha.2012.05.047
27. Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K *et al.* Complement factor H and high-temperature requirement A-1 genotypes and treatment response of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2011; 118: 93-100. doi:10.1016/j.ophtha.2010.04.007.
28. McKibbin M, Ali M, Bansal S *et al.* CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 208-212. doi:10.1136/bjo.2010.193680
29. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJT *et al.* Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology* 2013; 120: 593-599. doi:10.1016/j.ophtha.2012.11.037
30. Cruz-González F, Cabrillo-Estévez L, López-Valverde G *et al.* Predictive value of VEGF A and VEGFR2 polymorphisms in the response to intravitreal ranibizumab treatment for wet AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 469-475. doi:10.1007/s00417-014-2585-7
31. Cascella R, Strafella C, Caputo V *et al.* Towards the application of precision medicine in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 132-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.004
32. Kawashima-Kumagai K, Yamashiro K, Yoshikawa M *et al.* A genome-wide association study identified a novel genetic loci STON1-GT-F2A1L/LHCGR/FSHR for bilaterality of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017; 7: 7173. doi:10.1038/s41598-017-07526-9

Diagnóstico de la DMAE

Joaquín Bafalluy^{a-b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzonif, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina.

^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina.

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.

^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina.

^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^g Director médico de Integravisión, Mendoza, Argentina.

Conceptos básicos

Más allá de la sintomatología del paciente, en esta enfermedad el diagnóstico se realiza por imágenes, donde inicialmente la observación del fondo del ojo en lámpara de hendidura con la asistencia de una lupa sigue siendo fundamental, asociada a la exploración completa mediante la oftalmoscopia binocular indirecta. Pero es necesario utilizar métodos complementarios cuya relevancia resulta fundamental sobre todo ante inconsistencias entre los hallazgos “clínicos” y las manifestaciones del paciente.

Medir la agudeza visual de lejos y de cerca es algo indispensable, además de realizar el control oftalmológico completo del segmento anterior y posterior. Pero hay síntomas sobre los cuales el médico oftalmólogo debe acostumbrarse a indagar como son las metamorfopsias, ya que puede suceder que si no se pregunta directamente eso pase inadvertido sobre todo en estadios iniciales de la patología.

La metamorfopsia es “el” síntoma clave en la evaluación del paciente con DMAE y puede ponerse de manifiesto utilizando métodos sencillos como la rejilla de Amsler¹. La introdujo el oftalmólogo suizo Marc Amsler en 1947 y continúa vigente ya que es una herramienta económica y útil en la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad macular, además de servirle al paciente para realizar un autocontrol. La rejilla

consiste en un cuadrado de fondo negro de 10 × 10 cm subdividido en 400 cuadrados por líneas horizontales y verticales de color blanco y con un punto específico de fijación en el centro.

Este instrumento se usa sistemáticamente en la consulta oftalmológica y como método de autoevaluación por el paciente durante el seguimiento. El test pone de manifiesto dos tipos de defectos básicos: los escotomas y las metamorfopsias¹.

Ante cualquier sospecha de maculopatía, sea por sintomatología y/o por la detección de una alteración en la rejilla de Amsler, es conveniente profundizar la evaluación del paciente mediante estudios complementarios como se verá a continuación.

Es muy importante realizar la detección precoz de la enfermedad, estableciendo el correcto diagnóstico como también su clasificación para de esta forma poder generar la rápida instauración del tratamiento. Esto puede resultar esencial en la evolución de la enfermedad ya que el manejo oportuno y correcto podría evitar una rápida progresión de la DMAE neovascular.

Se ha descrito que las membranas pueden llegar a tener un crecimiento de 18 µm al día². En esta etapa, la mayoría de los pacientes sufren una importante pérdida de AV en el primer año (en especial en los primeros 3 a 6 meses; el 15% llega a presentar una pérdida visual grave en 4 semanas). Asimismo, la aparición de DMAE neovascular en un ojo se asocia con una mayor prevalencia del

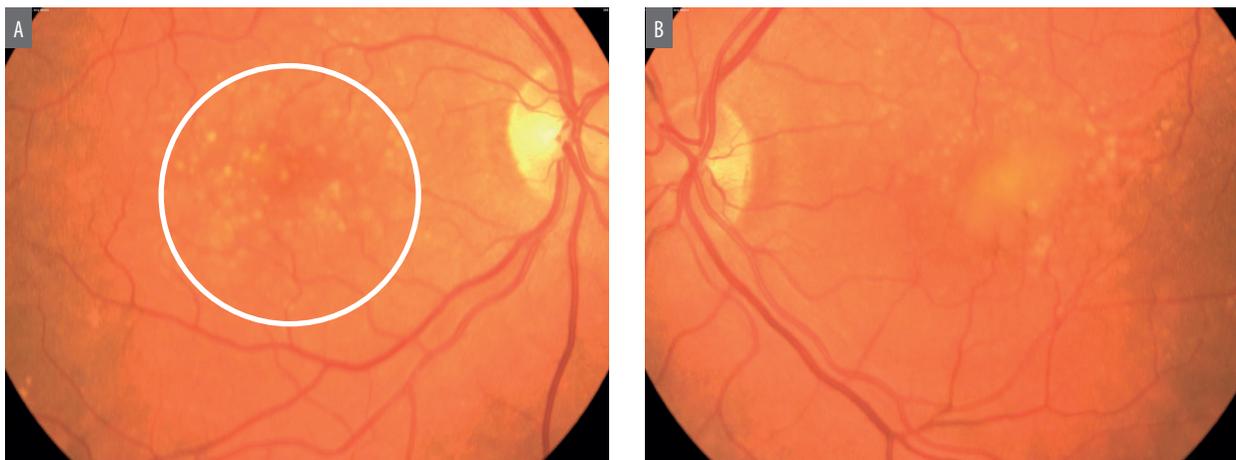


Figura 1. Fondo de ojo derecho e izquierdo. A) Presencia de múltiples drusen de tamaño intermedio en la región central. B) Lesión tipo desprendimiento drusenoidal del EPR.

desarrollo de la complicación en el otro ojo, con un riesgo >40% en 5 años³.

Retinografía

Resulta muy útil dejar un registro fotográfico durante las visitas del paciente; por lo tanto en el control se sugiere la realización de retinografía color del fondo de ojo que permite la visualización en detalle de las lesiones básicas asociadas a DMAE, como la presencia de drusen o redistribución del EPR (fig. 1). También pueden ser evidentes otras lesiones como elevaciones del EPR, presencia de exudados y hemorragias⁴.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un estudio que aporta información valiosa y resulta muy útil para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Por otro lado, la angiografía fluoresceínica podría indicarse ante la sospecha de membrana neovascular coroidea, pero claramente en todo paciente que en cuya primera visita se diagnosticó DMAE es aconsejable la realización de una tomografía de coherencia óptica (OCT).

Este método de diagnóstico por imágenes tiene grandes ventajas, ya que es incruento, repetible, no invasivo para el paciente y aporta información de alto valor al profesional médico, incrementando significativamente los diagnósticos precoces, evitando derivaciones innecesarias y su implantación en centros de atención especializada supondría mejoras sustanciales⁵.

Angiografía por OCT

En los últimos años la introducción de la angiografía por OCT (OCTA) aporta datos sobre la circulación a nivel de la coroides además de los diferentes plexos intrarretinales (superficial y profundo). Es especialmente útil en la detección de neovasos. Gracias a esta tecnología es posible detectar la presencia de membranas neovasculares inactivas en pacientes de alto riesgo⁶. Su utilización estaría indicada en casos seleccionados siempre y cuando esté disponible.

Retinofluoresceinografía

La angiografía con fluoresceína o retinofluoresceinografía (RFG) es un estudio que sigue vigente pero que tiene menos relevancia que el

OCT y que estaría indicada en los casos donde se requiera para confirmar el diagnóstico, aunque si en el centro se tuviera la posibilidad de realizar un OCTA —teniendo en cuenta la necesidad de inyectar contraste en la RFG frente a la no invasividad y mayor aporte de información—, la sugerencia sería realizar el OCTA directamente.

Claramente para el seguimiento del paciente suele ser suficiente la realización de un OCT como único estudio complementario.

Autofluorescencia

De especial interés es el análisis de imágenes de autofluorescencia macular (FAF, por sus siglas en inglés), que es un estudio basado en análisis de fluorescencia emitida por sustancias fluorescentes localizadas en el interior del EPR (lipofucsina). Las alteraciones en la concentración de esta sustancia varían la autofluorescencia del fondo de ojo y representan cambios en el funcionamiento del EPR. Básicamente se distinguen dos tipos de lesiones: hiperautofluorescentes (HFAF) e hipoautofluorescentes (hFAF)⁷.

Conclusiones

La examinación del paciente debe incluir un examen de la agudeza visual y un examen de fondo de ojo con dilatación pupilar. Asimismo, sería ideal la realización de retinografías y un OCT. Este último debe tener características mínimas para ser aceptable. Se recomienda la realización de un mapa de espesores centrado en la fovea y al menos la presentación de dos cortes, uno horizontal y otro vertical, igualmente centrados. Resulta recomendable la entrega de un disco compacto (CD) con las imágenes principales y un video que contenga el cubo de la región macular. Si la norma de la institución es entregar los estudios en formato impreso se sugiere que las líneas se encuentren en blanco y negro. La interconsulta con un especialista de retina es siempre

recomendable, especialmente en los casos donde existan dudas diagnósticas.

Referencias

1. Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM *et al*. Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2014; 28: 788-796. doi:10.1038/eye.2014.104
2. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL 3rd, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2008; 372 (9652): 1835-1845. doi:10.1016/S0140-6736(08)61759-6
3. 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:e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
4. Nusinowitz S, Wang Y, Kim P *et al*. Retinal structure in pre-clinical age-related macular degeneration. *Curr Eye Res* 2018; 43: 376-382. doi:10.1080/02713683.2017.1401646
5. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS *et al*. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 1956-1965. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.020
6. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB *et al*. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology* 2018; 125: 255-266. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.030
7. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409. doi:10.1097/IAE.0b013e318164a907

Clasificación de la DMAE

Joaquín Bafalluy^{a-b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzonif, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina.

^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina.

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.

^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina.

^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^g Director médico de Integravisión, Mendoza, Argentina.

Introducción

La tecnología que se utiliza actualmente y específicamente gracias al OCT ha permitido mejorar la visualización de las estructuras de la retina *in vivo* y es de gran ayuda para el diagnóstico, pero a su vez ha generado algunos cambios en la clasificación, estadificación y seguimiento de la enfermedad. A continuación nos enfocaremos en unificar la clasificación de acuerdo con conceptos universales científicamente aceptados, actualizados y de esta forma poder utilizar una nomenclatura en común entre todos los médicos oftalmólogos.

En la actualidad, la clasificación de la DMAE define tres estadios según la gravedad de la patología: precoz, intermedia y avanzada. Esta última incluye la forma atrófica y la exforma húmeda que expresa la presencia de neovasos y exudación¹.

Ferris y colaboradores propusieron la clasificación clínica de la DMAE basada en la evidencia y obtenida a partir del consenso de expertos². La adopción de esta nueva clasificación sirvió para unificar la terminología, la definición, la escala de gravedad y los tipos de patología de la DMAE usados anteriormente. El sistema final de clasificación, consensuado por un grupo de expertos en DMAE, un neurooftalmólogo, dos presidentes del comité y un metodólogo, se basa en las lesiones observadas en el examen del fondo de ojo localizadas dentro de dos diámetros de

disco respecto del centro de la fovea en personas mayores de 55 años.

Como conclusiones principales:

- Establece como nomenclatura única el término degeneración macular asociada a la edad (DMAE) para definir la enfermedad.
- Diferencia claramente entre la patología y situaciones no consideradas patológicas, como la presencia de drusas pequeñas asociadas al envejecimiento natural de la retina.
- Las drusas se clasifican en tres estadios de gravedad de acuerdo con su tamaño en pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$), medianas (>63 y $\leq 125 \mu\text{m}$) y grandes ($>125 \mu\text{m}$)³. Se aconseja utilizar como referencia aproximada el tamaño de la vena principal de la retina a nivel del margen del disco óptico ($125 \mu\text{m}$).
- En relación con las alteraciones pigmentarias se determina como hiperpigmentación o hipopigmentación presentes dentro de los dos diámetros de disco respecto del centro de la mácula sin ninguna otra enfermedad asociada (fig. 1). En resumen, se clasifica la DMAE precoz como la presencia de drusas medianas sin alteraciones pigmentarias; la DMAE intermedia como la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias; y la DMAE avanzada como la presencia de atrofia geográfica o neovascularización (fig. 2)⁴.

Esta clasificación —ampliamente aceptada y de fácil aplicación en la práctica clínica— se basa

Figura 1. Área de despigmentación del EPR asociada a probable zona de atrofia superior a la fóvea. Evidente redistribución con acúmulo de EPR a ambos márgenes foveales.

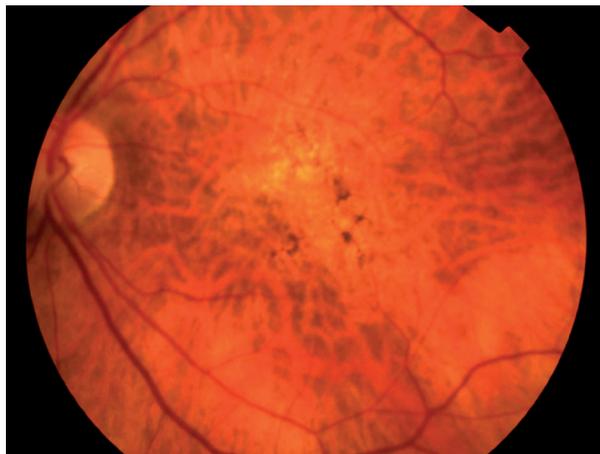


Figura 2. Formas avanzadas de DAME. A) Angiografía con fluoresceína, tiempos tardíos, muestra exudación de medio de contraste secundario a la presencia de una membrana neovascular coroidea. B) Autofluorescencia macular que muestra atrofia geográfica avanzada. Se observa un área de ausencia del EPR (hipoautofluorescencia) que alterna con lesiones hiperautofluorescentes secundarias a alteraciones del funcionamiento del EPR en diferentes estadios.

en hallazgos claramente identificables (tamaño de las drusas, cambios pigmentarios). Además, permite estimar el riesgo de progresión a DMAE avanzada en los próximos 5 años, lo cual es esencial para establecer el pronóstico y mejorar la performance terapéutica de forma individualizada⁵.

La clasificación que se describe a continuación es en base a los hallazgos encontrados en el OCT.

DMAE no neovascular

Es la forma atrófica de la enfermedad y se define como “atrofia geográfica” a la presencia de lesiones

atróficas bien delimitadas de la retina externa, con pérdida de fotorreceptores, EPR y coriocapilar. Generalmente el cuadro evoluciona a la pérdida progresiva de la visión⁶. Se puede estudiar con diferentes métodos de imágenes, cada uno de los cuales revela características específicas. La lesión característica es la presencia de áreas bien demarcadas de hipopigmentación con visibilidad aumentada de los vasos coroideos subyacentes por ausencia de EPR (la autofluorescencia de fondo revela zonas hFAF)⁶⁻⁷. El OCT muestra áreas de hipertransmisibilidad de la luz. La RFG revela hiperfluorescencia temprana sin aumento en tiempos tardíos (efecto ventana) (fig. 3)⁸.

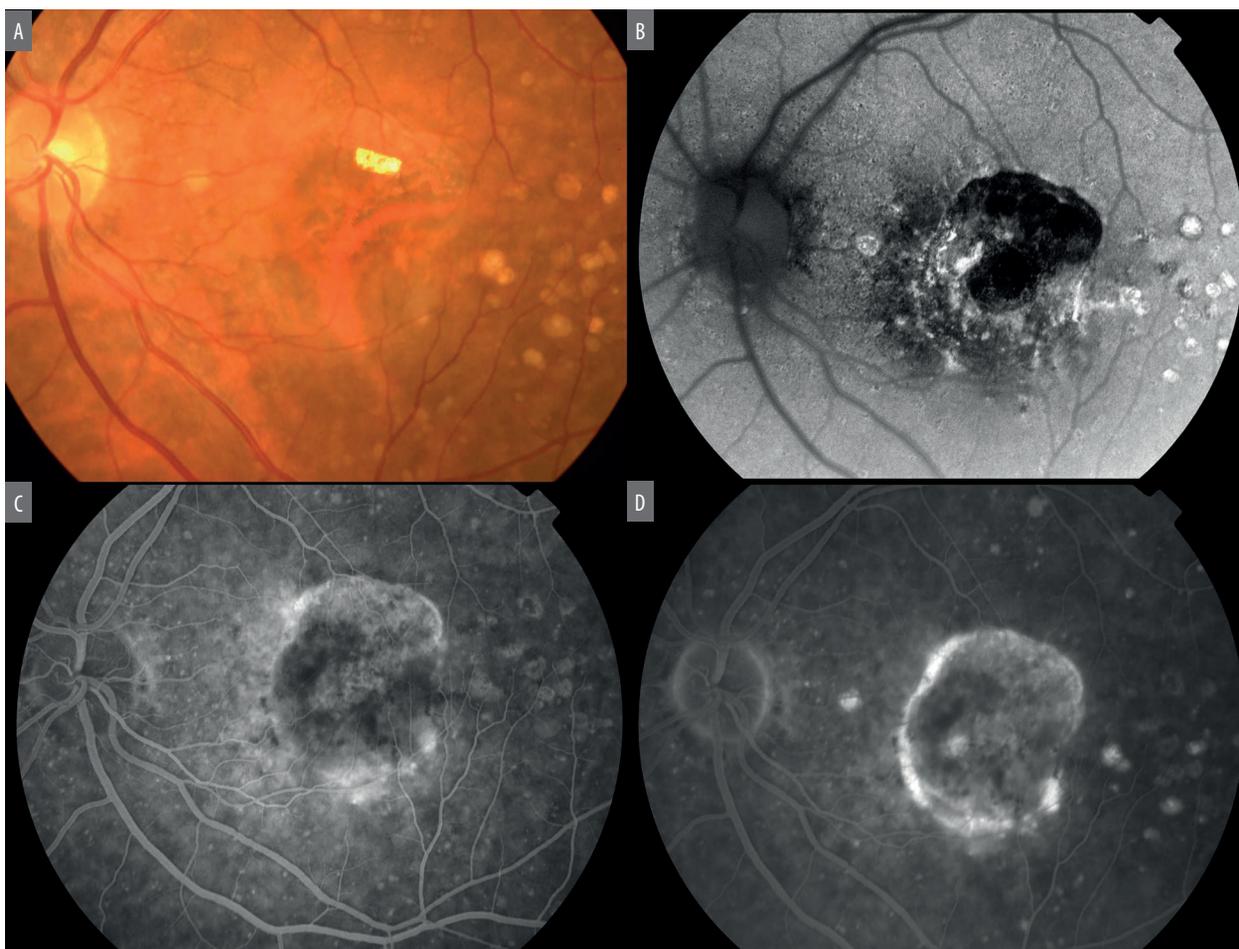


Figura 3. Atrofia geográfica. A) Zona de ausencia del EPR a través de la cual destacan los vasos coroideos. Drusas especialmente localizadas temporal a la fovea. Presencia de lesión hiperrefringente superior a la fovea refleja la cronicidad del cuadro. B) Autofluorescencia macular revela amplia área de hipoautofluorescencia por ausencia del EPR. Alrededor, áreas puntuales de hiperautofluorescencia debido a disfunción en diferentes estadios. C y D) Tiempos tempranos y tardíos de la evaluación por medio de angiografía con fluoresceína revela patrón de “defecto en ventana” en el área de ausencia de EPR.

Clasificación de la forma atrófica según OCT

La clasificación de la forma atrófica mediante el uso de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ofrece ciertas ventajas en relación con otros métodos de imágenes⁹. Con respecto de la foto color, los límites de la región atrófica no siempre son claramente visibles. En la autofluorescencia de fondo (FAF) las áreas de atrofia geográfica aparecen claramente delimitadas, sumado a que esta técnica permite el análisis semiautomático de las imágenes y la cuantificación, pero el uso de la longitud de onda en el rango de los azules es absorbida parcialmente por el pigmento lúteo, lo que dificulta el análisis de la zona foveal. Se puede usar

en combinación con la reflectancia cercana al rojo, de manera de poder evaluar la zona foveal¹⁰.

La clasificación basada en la OCT tiene varias ventajas. La primera de ella es la posibilidad de evaluar la atrofia en tres dimensiones, incluso permite su estudio a través del modo “en Face”¹¹. Por otro lado, facilita el análisis cualitativo de los cambios y se pueden visualizar lesiones tempranas o precursores de atrofia, incluso antes que en la foto color o la FAF. La principal desventaja es que brinda información solo del sitio por donde atraviesa el escaneo sin brindar una idea general de la lesión. Una de las características más comunes relacionadas con la atrofia es la trans-

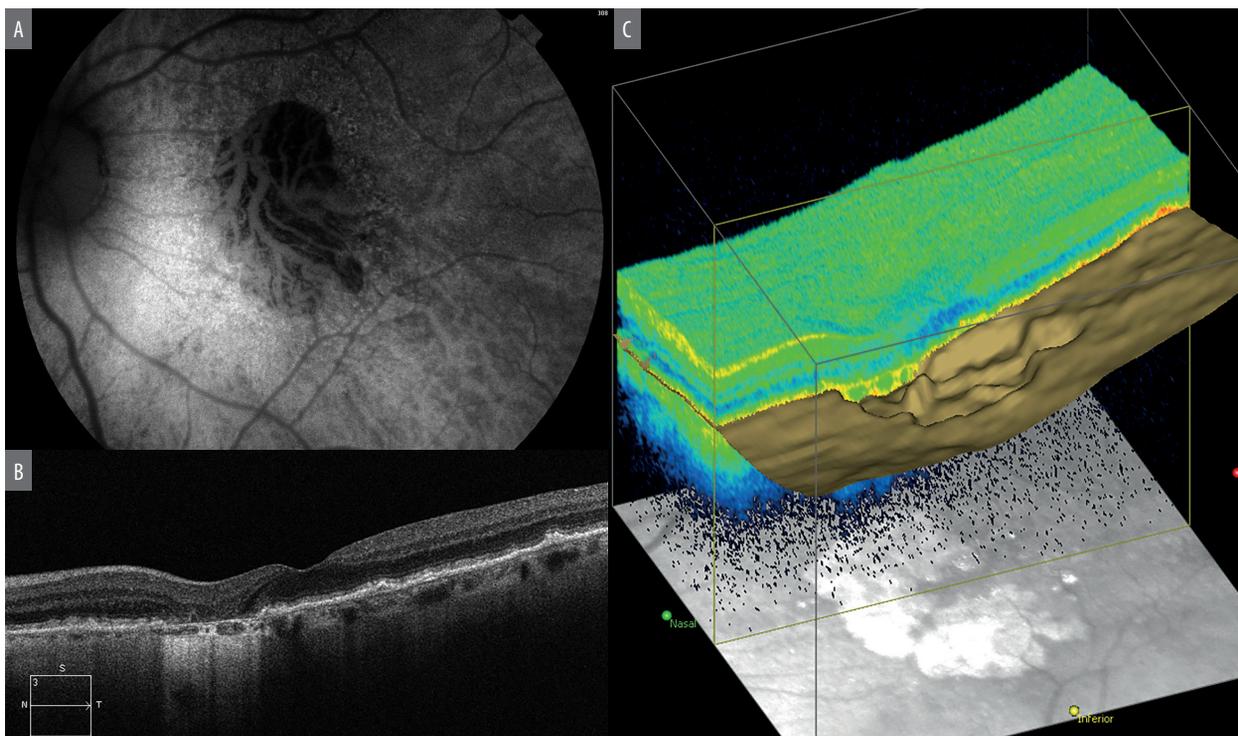


Figura 4. A) Autofluorescencia macular revela visualización de los vasos coroideos en el sector afectado por la atrofia geográfica. B) OCT muestra alteración de la retina externa con hipertransmisión de la luz. C) "enFace" OCT donde se observa con claridad el sector con ausencia del EPR.

misión aumentada de la señal por debajo de la línea del EPR y hacia la coroides. Esto se define como hipertransmisión (fig. 4).

Evaluación por medio de la tomografía de coherencia óptica (OCT)

i: incompleta

c: completa

r: implica cambios en el EPR (*retinal pigment epithelium*)

Si no hay cambios en el EPR no se pone la "r"⁹⁻¹².

ORA: siglas que derivan de *outer retinal atrophy* para expresarse sobre la atrofia de los componentes de la membrana externa de la retina sin afectar el EPR.

Son aspectos visibles en el OCT.

iRORA

Atrofia incompleta del EPR y la retina externa. En este caso la hipertransmisión se presenta en forma evidente pero discontinua (no homogénea). El EPR está presente pero es irregular o está

interrumpido y no se cumplen todos los criterios para definirla como atrofia completa (fig. 5).

cRORA

Atrofia completa del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la retina externa.

Se define como una zona de hipertransmisión homogénea y ausencia del EPR que mida al menos 250 micras con adelgazamiento de la retina externa suprayacente y pérdida de fotorreceptores. Los criterios de inclusión consisten en:

- La presencia de una región de hipertransmisión homogénea de al menos 250 micras de diámetros en cualquier dimensión lateral.
- Una zona de atenuación o interrupción del EPR de al menos 250 micras de diámetro.
- Evidencia de degeneración de los fotorreceptores suprayacentes (pérdida de la zona de interdigitación, pérdida de la zona elipsoidal y adelgazamiento de la capa nuclear externa).

Los criterios de exclusión son la presencia de desplazamiento del EPR o de otros signos de rotura del EPR.

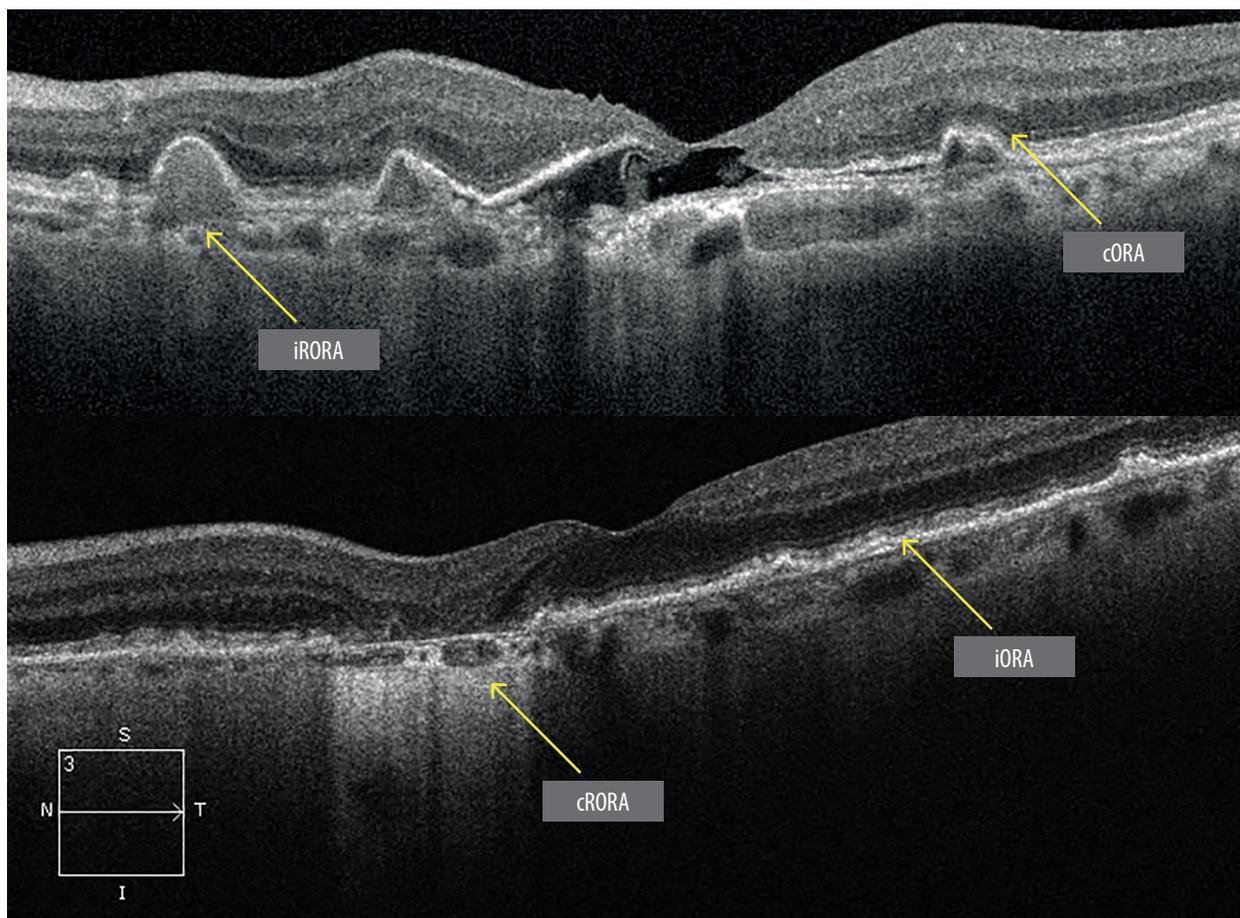


Figura 5. Formas atróficas de DMAE. El escaneo B del OCT ejemplifica las diferentes lesiones relacionadas con DMAE seca y atrofia geográfica.

cORA

Atrofia completa de la retina externa. Se caracteriza por el adelgazamiento de la retina externa con disrupción de la MLE y la zona de interdigitación, pero con preservación del EPR. En este caso la hipertransmisión es intermitente.

iORA

Atrofia incompleta de la retina externa. En este caso hay adelgazamiento de la retina externa, pero la membrana limitante externa se encuentra indemne. Presenta disrupción de la zona elipsoidal. El EPR se encuentra intacto y no existe hipertransmisión.

Cabe aclarar que estos términos pueden usarse tanto en presencia como en ausencia de neovascularización. Las diferentes formas de atrofia se pueden ver combinadas en una misma línea de OCT.

DMAE neovascular

La DMAE neovascular se caracteriza por la aparición de neovasos en la retina, en el espacio subretinal o por debajo del epitelio pigmentario¹³. El crecimiento neovascular es considerado como una reacción de la retina a fenómenos isquémicos probablemente originados en la coroides. La localización anatómica de los neovasos se utiliza para clasificar los diferentes tipos de membranas (fig. 6).

Neovascularización macular tipo 1 (antiguamente "oculta"): por debajo del EPR

Consiste en áreas de complejos neovasculares que surgen desde la coroides y por OCT se observa como una elevación del EPR con material de hiperreflectividad heterogénea. Los neovasos

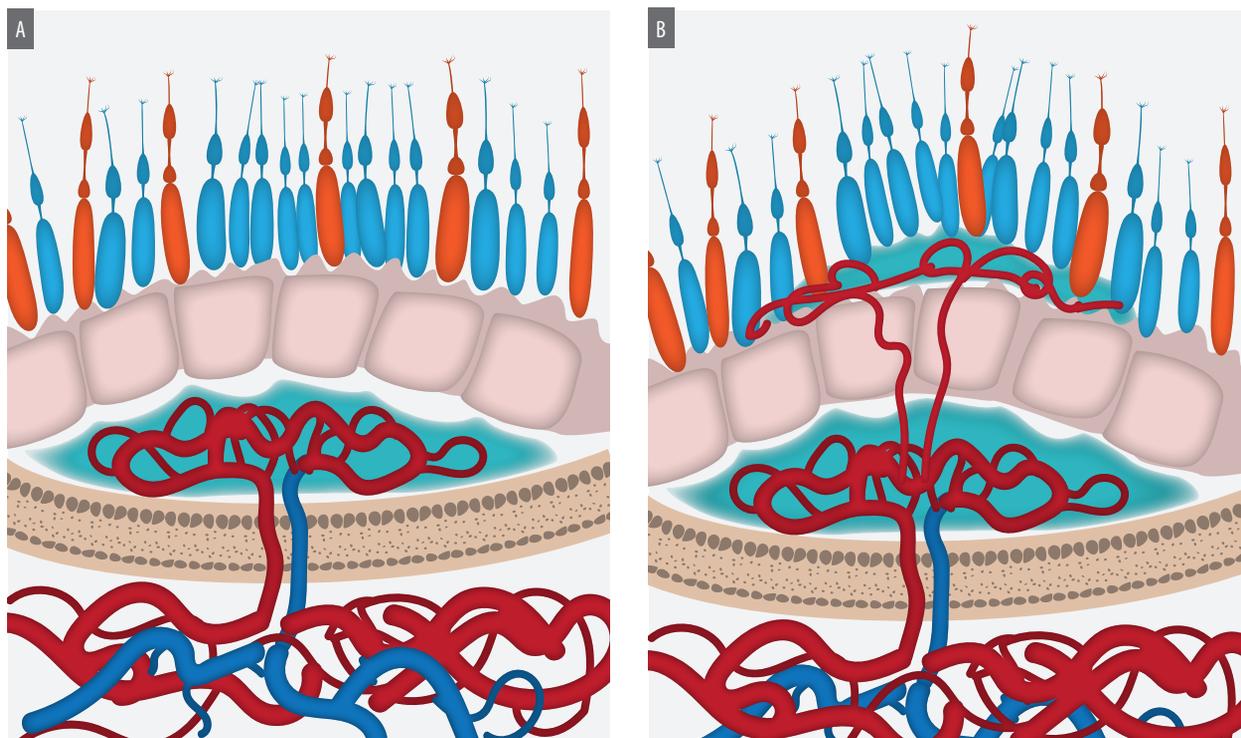


Figura 6. A) Esquema de membrana neovascular tipo I donde los neovasos están localizados por debajo del EPR. B) Los neovasos alcanzan el espacio subretinal por debajo del neuroepitelio (membrana neovascular tipo II).

provenientes del área coriocapilar se localizan por debajo del EPR produciendo generalmente un desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario. Acompañando al crecimiento vascular aparecen fibroblastos, miofibroblastos y macrófagos que participan del desarrollo de la enfermedad y que pueden favorecer la formación de tejido fibroso¹⁴.

En la retinofluoresceinografía (RFG) estas lesiones muestran filtración en la región donde el EPR está elevado y esto se denominó neovascularización oculta (fig. 7). La lesión hiperfluoresce desde tiempos tempranos observándose escape de medio de contraste en los tiempos tardíos. Por OCTA los neovasos se muestran por debajo del nivel del EPR.

Neovascularización tipo 1 aneurismática (vasculopatía polipoide)

Este es un subtipo importante de neovascularización coroidea tipo 1, ya que en muchos casos

presenta elementos dilatados en el borde externo de la lesión. Esto se debe a la presencia de una red vascular ramificada y de nódulos vasculares denominados inicialmente como pólipos (fig. 8)¹⁵.

No es muy frecuente en la raza blanca pero representa casi el 50% de los pacientes con forma exudativa de DMAE en la raza asiática. Mientras que en esta etnia los hombres son más afectados, lo opuesto sucede en pacientes de raza blanca. La red vascular sub-RPE puede ser extensa. En el borde externo de la lesión vascular los elementos nodulares pueden tener la apariencia de dilataciones aneurismáticas.

Las lesiones vasculares se ponen en evidencia con indocianina verde y OCTA¹⁶. El verde de indocianina (ICG) puede ayudar a delimitar la lesión, revela la red ramificada y la presencia de los pólipos o nódulos vasculares localizados por debajo de la cara posterior del desprendimiento del EPR. Se expande lentamente en el

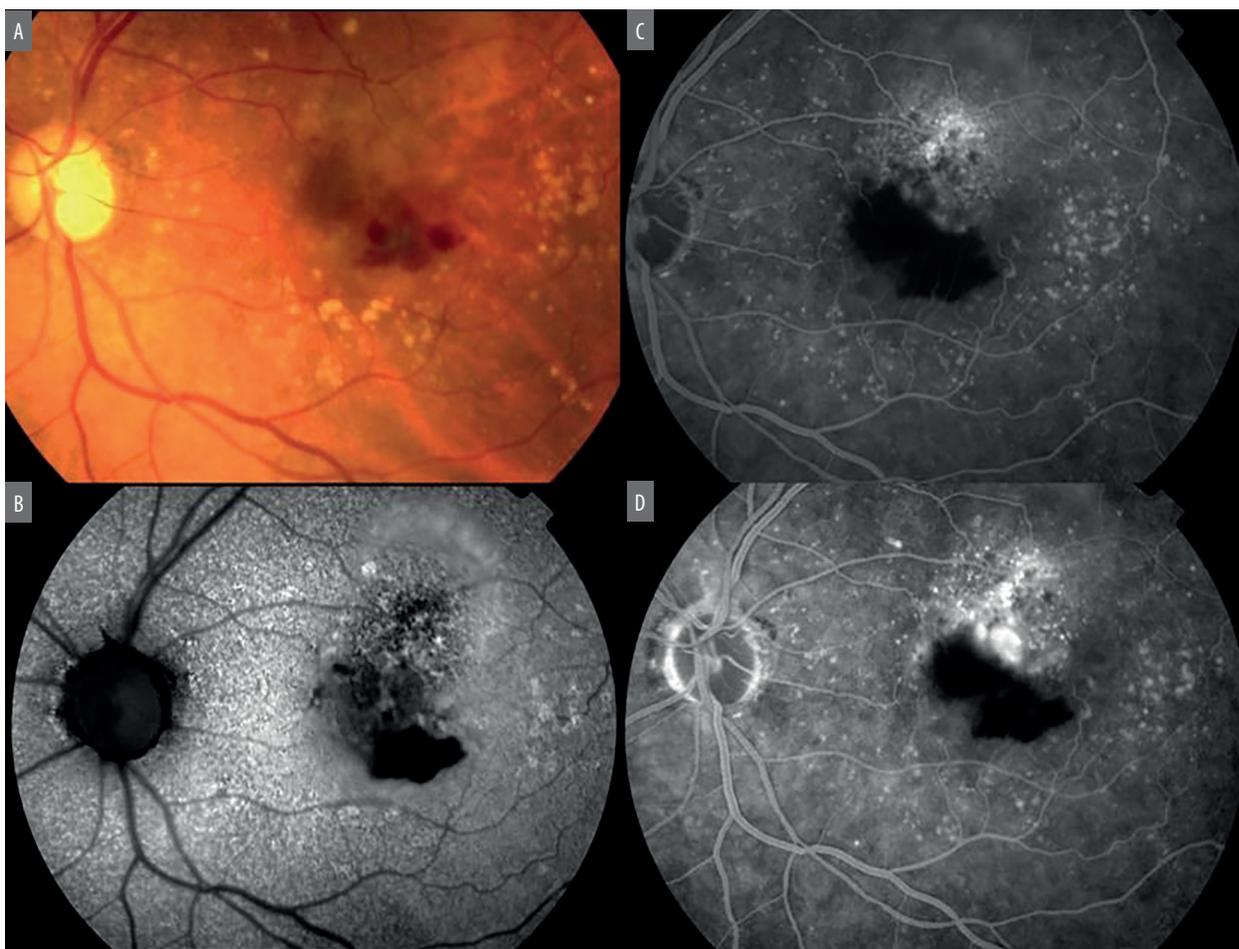


Figura 7. A) Múltiples drusen distribuidos de forma irregular en la región macular. La hemorragia subretinal hace sospechar la presencia de una membrana neovascular coroidea. B) Autofluorescencia macular revela alteración difusa del EPR. C) Fase temprana de la angiografía con fluoresceína donde se observa hiperfluorescencia por encima del área de bloqueo que produce la hemorragia. D) Tiempos tardíos de la misma angiografía donde se observan escape de medio de contraste de origen indeterminado (membrana neovascular coroidea oculta).

espacio subepitelio pigmentario y puede adquirir un tamaño considerable antes de tener impacto en la visión. Habitualmente muestra filtración en tiempos tardíos en forma de placa o puntos calientes (fig. 9).

Adicionalmente, la angiografía por OCT (OCTA) puede ayudar a visualizar mejor estas lesiones (fig. 10). En un alto porcentaje de casos las dilataciones aneurismáticas pueden no ser visibles y presentar un flujo lento que no son detectados por este método. El escaneo con OCT en la región macular suele ser útil al demostrar la presencia de desprendimientos múltiples del EPR. Las lesiones nodulares también pueden

ser visibles con esta técnica, donde es característico el signo de la doble línea (separación de las líneas hiperreflectivas correspondiente al EPR y la membrana de Bruch) y los desprendimientos múltiples del epitelio pigmentario. Algunos de ellos pueden tener el formato en “dedo de guante”¹⁷.

Recientemente se ha propuesto un cambio en la nomenclatura. Teniendo en cuenta que un pólipo es un crecimiento de tejido sólido a partir de una membrana mucosa no sería correcto aplicar el término para describir una lesión vascular. Por este motivo la nueva denominación propone el nombre de *lesiones aneurismáticas tipo 1*.

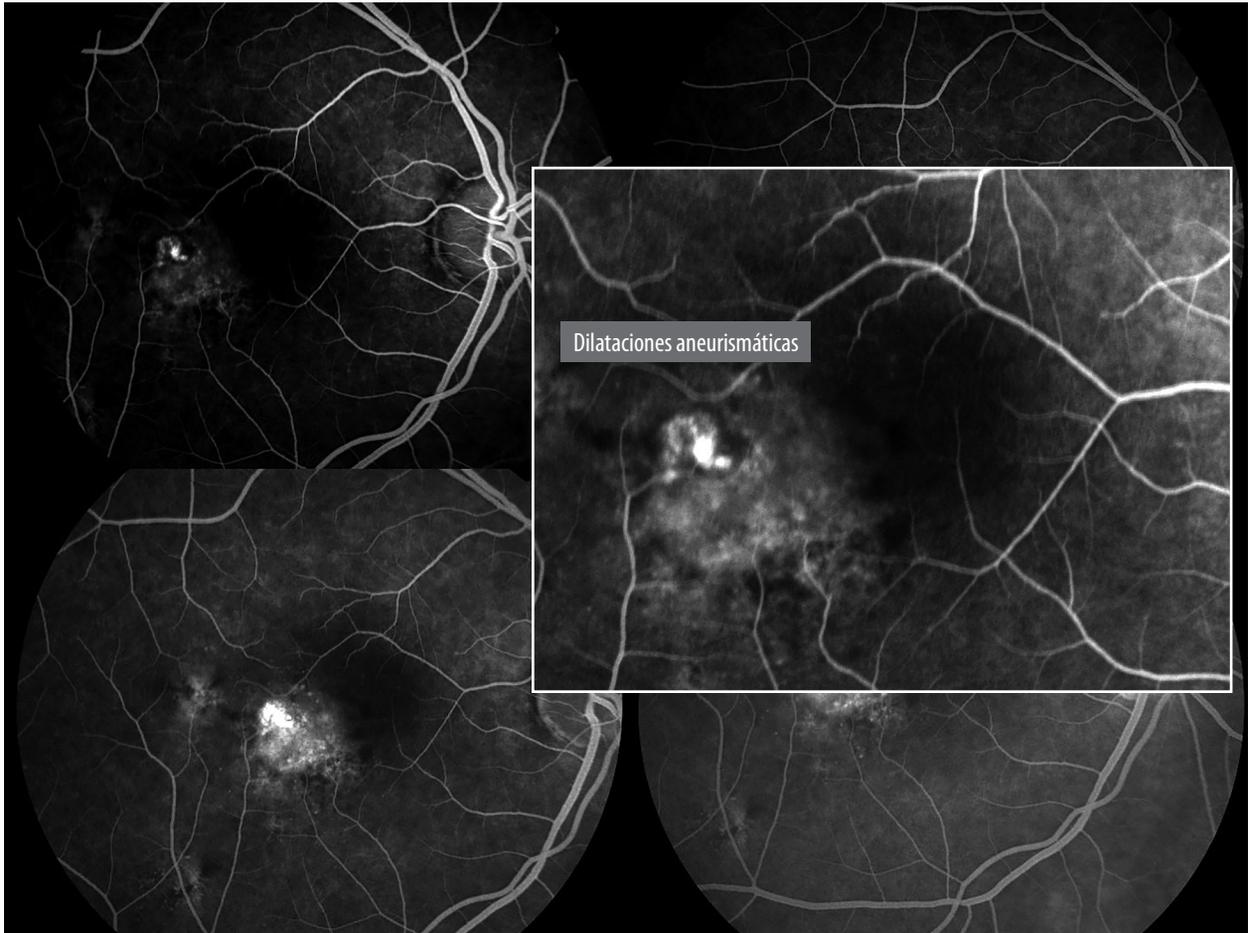


Figura 8. Diferentes fases de la angiografía con fluoresceína de un paciente con dilataciones aneurismáticas (tiempos tempranos) por debajo del EPR, asociada a exudación en los tiempos tardíos (membrana neovascular polipoide o dilatación aneurismática tipo I).

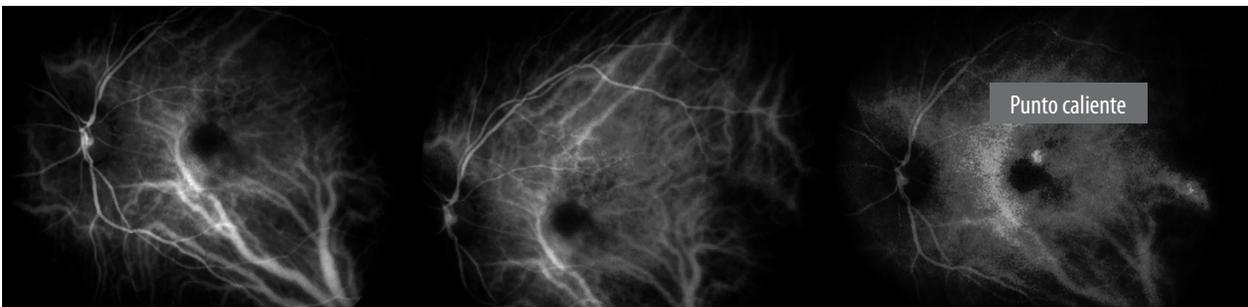


Figura 9. Verde de indocianina de la misma paciente de la figura 5. En el extremo de la derecha se observa “punto caliente” superior y temporal a la fovea. Ejemplo de membrana neovascular de localización extrafoveal.

Tanto la filtración como las hemorragias o el tejido fibroso pueden favorecer la expansión del desprendimiento fibrovascular. La presencia de fluido intrarretinal puede aparecer de forma

secundaria a la rotura de la membrana limitante externa. En la angiografía fluoresceínica se observa un patrón granular hiperfluorescente sobre el área del desprendimiento del epitelio pig-

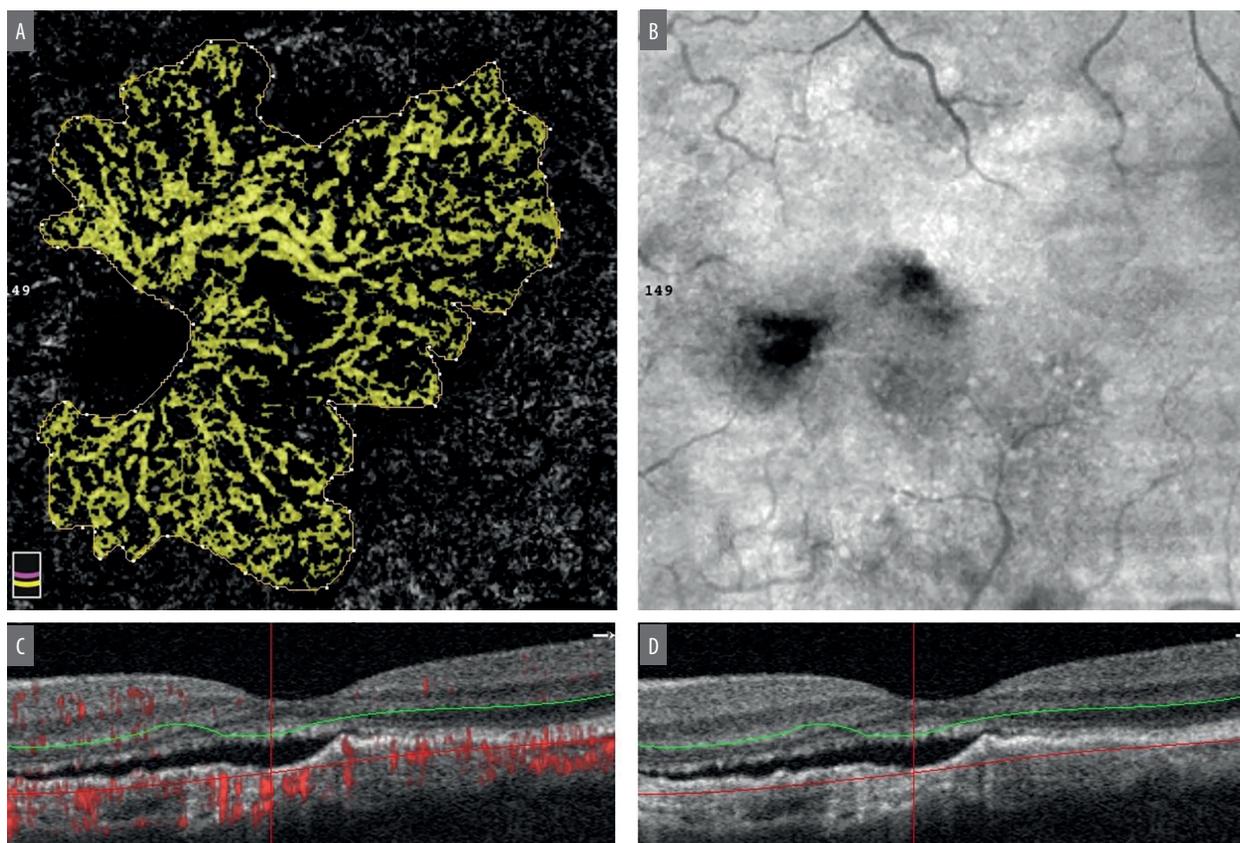


Figura 10. A) Ejemplo de membrana neovascular coroidea tipo I subfoveal mostrada por OCTA. B) “enFace” OCT donde se observa alteración difusa del EPR. C y D) La línea horizontal y vertical del OCT muestra desprendimiento del neuroepitelio secundario debido al fluido proveniente de los neovasos que se encuentran por debajo del EPR.

mentario que se va expandiendo para coalescer en las fases tardías de la angiografía.

Neovascularización macular tipo 2 (antes “clásica”): por encima del EPR

El complejo neovascular está en el espacio subretinal por encima del nivel del epitelio pigmentario (los neovasos atraviesan el EPR y ganan acceso al espacio subretinal) y puede asociarse a material hiperreflectivo subretinal con o sin desprendimiento del neuroepitelio. En el OCT se observa la membrana por encima del epitelio pigmentario. En la angiografía fluoresceínica el patrón de lesión clásica (angiográficamente se puede reconocer toda la superficie y los límites de la membrana desde los tiempos tempranos, generalmente rodeada por un halo hipo fluorescente). En la OCTA se puede demostrar el complejo neovascular por encima del epitelio pigmentario.

Neovascularización macular tipo 3 (antes “proliferación angiomasosa retinal”)

Mediante el OCT se observa hiperreflectividad que se extiende desde la retina media hasta el nivel del EPR asociado a edema intrarretinal, hemorragias y vasos telangiectásicos. A diferencia de las formas anteriores, los neovasos se originan a partir de los plexos capilares de la retina; secundariamente invaden el espacio subretinal y atraviesan el EPR. La proliferación vascular se sospecha que se origina en el plexo capilar profundo con un vector de crecimiento hacia la retina externa. El incremento de flujo en la proliferación angiomasosa es provisto por los vasos retinales que se adaptan a las nuevas condiciones circulatorias (fig. 11). En el fondo del ojo se pueden ver pequeñas hemorragias retinales y espacios quísticos. Su localización inicial suele ser extrafoveal.



Figura 11. Proliferación angiomatosa de la retina (neovascularización tipo III). A) Sutil hemorragia superficial extrafoveal asociada a la presencia de drusas reticulares. B) Autofluorescencia macular donde además de la hemorragia los drusen son hipoautofluorescentes en el centro mientras que se observa rodeados de una circina hiperautofluorescencia. C) Angiografía con fluoresceína muestra los vasos eferentes y aferentes asociados a la hemorragia. D) OCT revela la presencia de complejo neovascular intrarretinal asociado a un desprendimiento fibrovascular del EPR.

Suelen ser lesiones muy activas debido al alto flujo que le provee la circulación retinal.

En el OCTA inicialmente puede presentar foco hiperintenso a nivel del plexo capilar pro-

fundo; con el tiempo muestra el crecimiento descendente de nuevos vasos anómalos hacia el EPR e incluso pueden penetrar el nivel del EPR¹⁸.

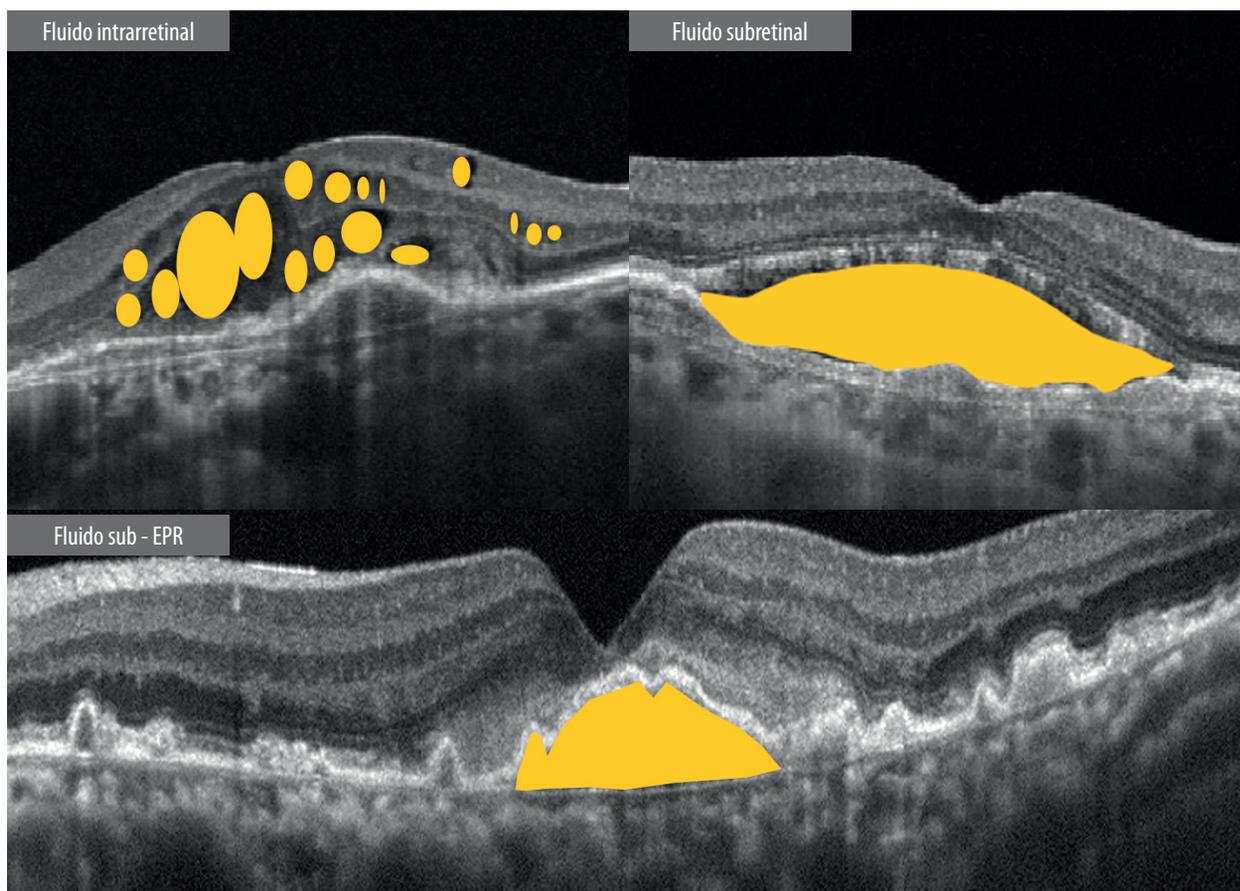


Figura 12. Ejemplos de los tres compartimentos que pueden ser ocupados por la presencia de fluidos provenientes de una membrana neovascular coroidea (intra o subretinal o por debajo del EPR).

Membrana neovascular coroidea mixta (tipo 1 y 2 combinadas)

En este caso el OCT detecta componentes de la MNV tipo 1 y 2 en conjunto. Del mismo modo que por OCTA los neovasos se localizan tanto en el espacio subretinal como en el espacio sub-EPR. En la clasificación angiográfica se corresponde con la MNV mínimamente clásica, se manifiesta hiperfluorescencia en las fases tempranas con filtración tardía, rodeada por hiperfluorescencia granular que también filtra en los tiempos tardíos. Puede ser difícil de diferenciar de una MNV tipo 3.

Anastomosis retinocoroideas

Esta circunstancia ocurre cuando existe una comunicación directa entre los vasos retinales y los coroides. Generalmente son más evidentes en casos crónicos.

Manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad neovascular

Exudación activa

Se refiere al escape de fluido a partir de la presencia de neovasos. El líquido puede localizarse en uno de tres compartimentos:

- por debajo del EPR constituyendo un desprendimiento fibrovascular del mismo.
- por debajo del neuroepitelio (fluido subretinal).
- en forma de quistes en el interior de la retina (fig. 12)¹⁹.

La manifestación angiográfica es la hiperfluorescencia con escape de medio de contraste en tiempos tardíos. El colorante se puede acumular en los tejidos o en los espacios quísticos en el interior de los mismos.

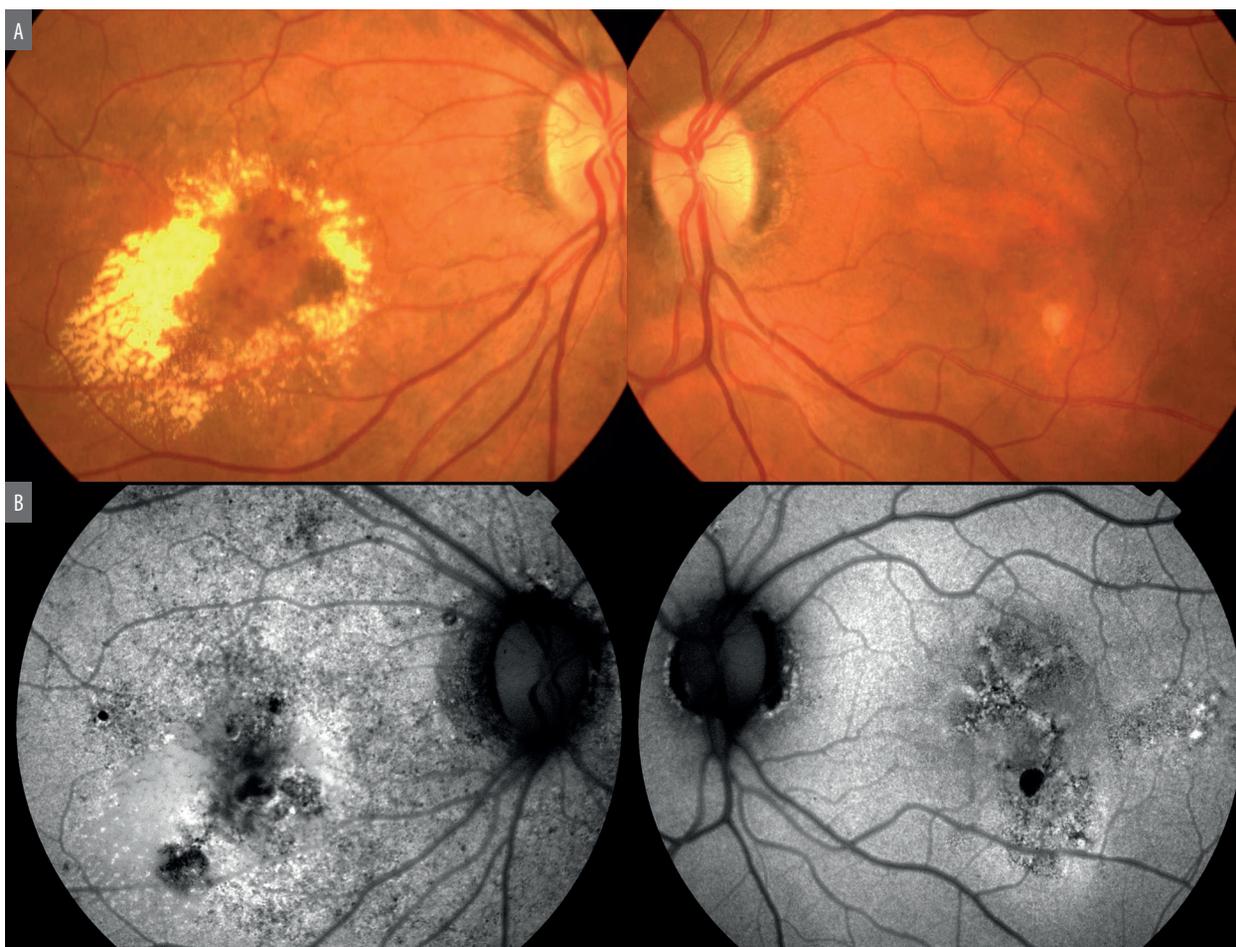


Figura 13. A) En ojo derecho se observa abundante cantidad de exudados duros rodeando una lesión vascular en ovillo que corresponde a una proliferación angiomasosa de la retina. B) Autofluorescencia macular que muestra alteración difusa del EPR en la región macular de ambos ojos.

Fluido intra y subretinal

Aparecen cuando el EPR no es capaz de remover el líquido producido por la membrana. El fluido intrarretinal puede provenir de los mismos vasos retinales o por difusión de la retina debido a anomalías de la membrana limitante externa²⁰.

La acumulación de fluido subretinal depende de las alteraciones de la función de bomba del epitelio pigmentario.

Lípidos o exudados duros

Acumulación de lípidos en el interior de los tejidos retinales. Generalmente están asociados a la presencia de exudación activa (fig. 13)¹⁴.

Material hiperreflectivo subretinal (autofluorescencia)

Lesión de composición aún indeterminada revelada por el OCT por encima del EPR. El material hiperreflectivo puede incluir la presencia de fluido, fibrina y células inflamatorias (fig. 14). En la autofluorescencia macular (FAF) no hiperautofluoresce²¹. Esta característica lo diferencia del material viteliforme. Suele modificarse con el paso del tiempo, modulado por la terapia antiangiogénica y modificando las características de sus bordes. En general se asocia a mal pronóstico visual debido a que con el tiempo es reemplazado por tejido fibroso. Su presencia significa actividad neovascular.

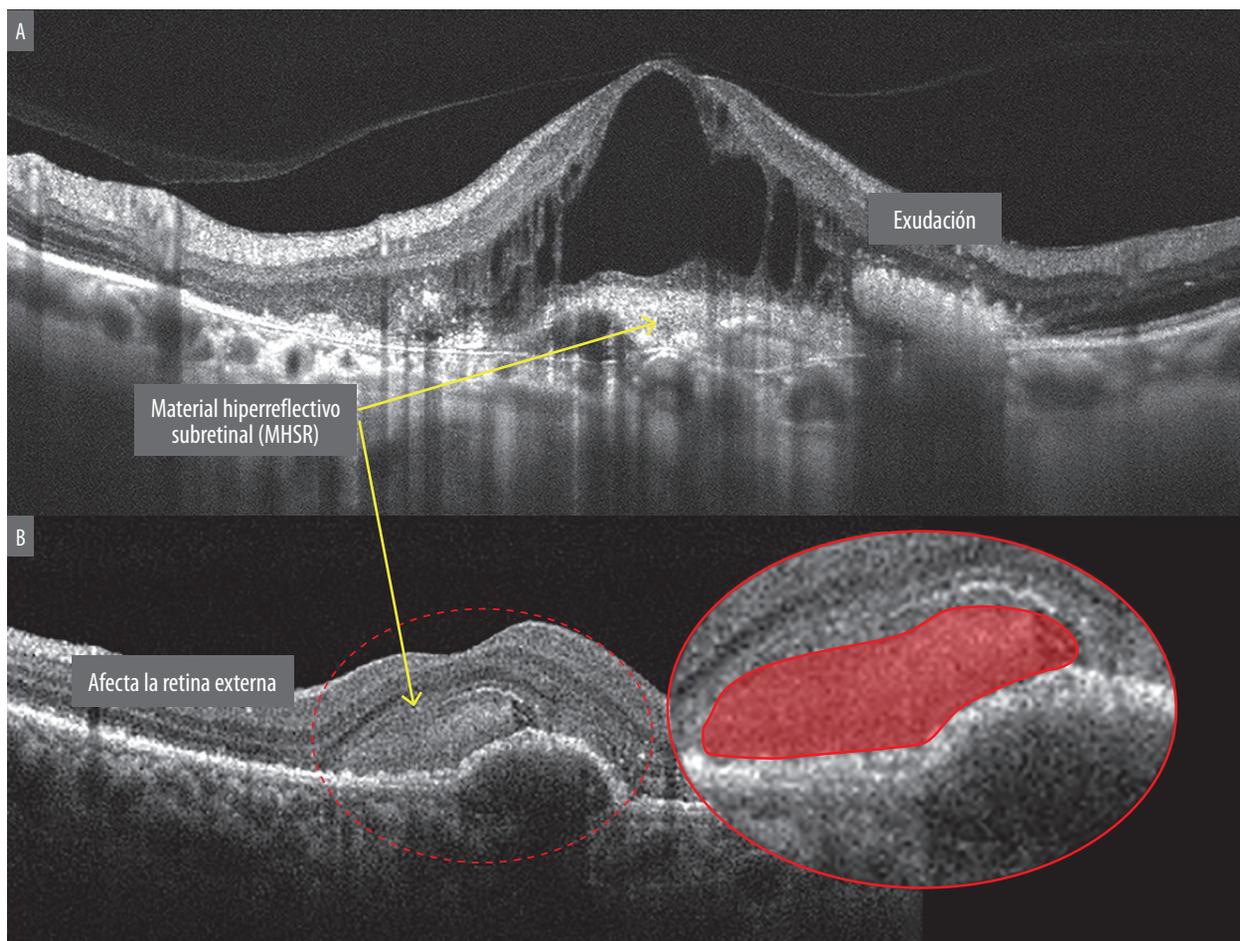


Figura 14. A) Scan B del OCT que muestra material hiperreflectivo subretinal asociado a un doble desprendimiento del EPR. También se observa exudación lipídica. B) En lesión de menor tiempo de evolución se observa el material hiperreflectivo subretinal igualmente asociado a un DEP.

Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina

Ocurre cuando la presencia de fluido, sangre, material drusenoide y/o tejido neovascular eleva el EPR por encima de la membrana de Bruch (fig. 15)¹⁹. Cuando predomina el componente seroso se debe sospechar la presencia de una membrana neovascular. En este último caso suele tener un borde irregular. En la angiografía con fluoresceína es característica una muesca que indica la localización de la neovascularización. La OCT y la OCTA pueden ayudar a definir su composición revelando la presencia de tejido neovascular.

Hemorragias

Se originan por rotura de los vasos que forman el complejo neovascular (fig. 5) o desde la coroi-

des cuando ocurre un desgarro del EPR. El componente hemático de la lesión puede localizarse por debajo del EPR formando una lesión que se conoce con el nombre de DEP hemorrágico⁹. Otra localización frecuente es la subretinal por debajo del neuroepitelio. Puede también ocupar espacios quísticos en el interior de la retina. Por último, cuando el sangrado es masivo, también puede presentarse en forma de hemorragia vítrea.

Fibrosis

Las lesiones crónicas suelen ir aumentando el componente colágeno que las conforma. La fibrosis es parte del proceso de cicatrización que resulta de la acción de numerosas citoquinas y de factores humorales que la estimulan. Su presen-

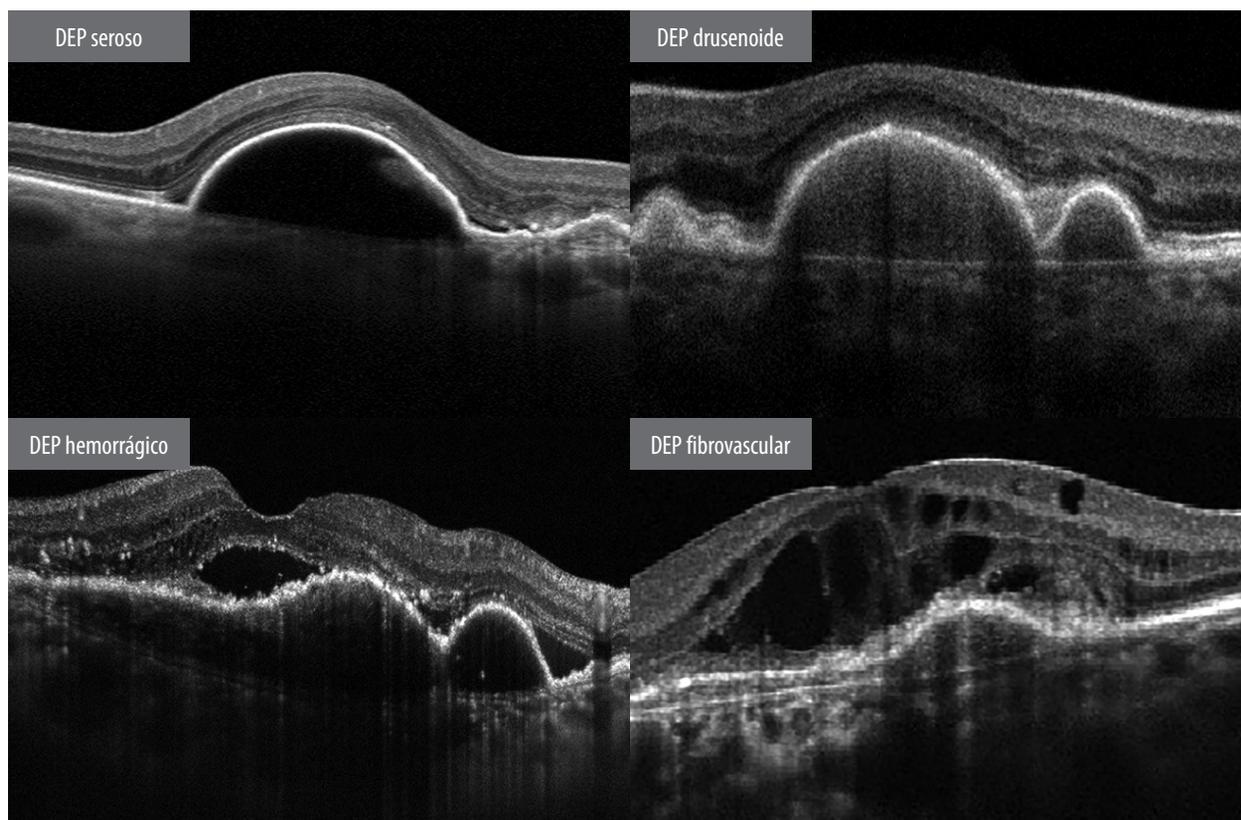


Figura 15. Ejemplos de los diferentes tipos de desprendimientos del EPR.

cia suele ser de mal pronóstico ya que se asocia a lesiones crónicas con marcada alteración de la retina externa y de los fotorreceptores¹³.

Rotura o desgarro del EPR

Suele producirse desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) fibrovascular donde los de mayor altura tendrían un riesgo incrementado y en ocasiones ocurre relacionada con la inyección de agentes antiangiogénicos⁶. La contracción brusca del tejido fibroso en el interior del DEP puede romper uno de los extremos ocasionando esta complicación que suele asociarse a una pérdida brusca e indolora de la visión⁶. Es frecuente ver un componente hemorrágico asociado donde los bordes del EPR suelen enrollarse sobre sí mismos como ocurre con el extremo de un pergamino⁶. Suelen ser visibles tanto en la foto color como en la autofluorescencia macular. La RFG revela la falta

de EPR mostrando directamente detalles de la circulación coroidea.

Referencias

1. Aronow ME, Chew EY. Age-Related Eye Disease Study 2: perspectives, recommendations, and unanswered questions. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 186-190. doi:10.1097/ICU.0000000000000046
2. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1570-1574. doi:10.1001/archophth.123.11.1570
3. Vitale S, Agrón E, Clemons TE *et al.* Association of 2-year progression along the AREDS AMD scale and development of late age-related macular degeneration or loss of visual

- acuity: AREDS Report 41. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 610-617. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.0824 [corrección en *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 804].
4. de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474-1485. doi:10.1056/NEJMra062326
 5. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld PJ. Age related macular degeneration. *BMJ* 2010; 340: c981. doi:10.1136/bmj.c981
 6. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB *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
 7. Yasukawa T, Mori R, Sawa M *et al.* Fundus autofluorescence and retinal sensitivity in fellow eyes of age-related macular degeneration in Japan. *PLoS One* 2019; 14: e0213161. doi:10.1371/journal.pone.0213161
 8. Farinha C, Cachulo ML, Coimbra R *et al.* Age-related macular degeneration staging by color fundus photography vs. multimodal imaging-epidemiological implications (*The Coimbra Eye Study-Report 6*). *J Clin Med* 2020; 9: 1329. doi:10.3390/jcm9051329
 9. Singh SR, Lupidi M, Mishra SB *et al.* Unique optical coherence tomographic features in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2020; 65: 451-457. doi:10.1016/j.survophthal.2020.01.001
 10. Sadda SR, Guymer R, Holz FG *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 [corrección en *Ophthalmology* 2019; 126: 177].
 11. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS *et al.* Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Comparison of optical coherence tomography assessments in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2014; 121: 1956-1965. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.020
 12. Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA *et al.* Incomplete retinal pigment epithelial and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology* 2020; 127: 394-409. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.035
 13. Perrott-Reynolds R, Cann R, Cronbach N *et al.* The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. *Eye (Lond)* 2019; 33: 274-282. doi:10.1038/s41433-018-0229-6
 14. Arrigo A, Aragona E, Di Nunzio C *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography parameters in type 1 macular neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Transl Vis Sci Technol* 2020; 9: 48. doi:10.1167/tvst.9.9.48
 15. Chaikitmongkol V, Cheung CMG, Koizumi H *et al.* Latest developments in polypoidal choroidal vasculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 260-268. doi:10.1097/01.APO.0000656992.00746.48
 16. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1: 5. doi:10.1186/s40942-015-0005-8
 17. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK *et al.* Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res* 2017; 60: 66-100. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
 18. Tsai ASH, Cheung N, Gan ATL *et al.* Retinal angiomatous proliferation. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 462-492. doi:10.1016/j.survophthal.2017.01.008
 19. Karampelas M, Malamos P, Petrou Pet *al.* Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 739-756. doi:10.1007/s40123-020-00291-5
 20. Schmidt-Erfurth U, Klimescha S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017; 31: 26-44. doi:10.1038/eye.2016.227
 21. Leung KFC, Downes SM, Chong V. A Retrospective analysis of the effect of subretinal hyper-reflective material and other morphological features of neovascular age-related macular degeneration on visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal aflibercept over one year. *Vision (Basel)* 2018; 2: 5. doi:10.3390/vision2010005

Biomarcadores de imágenes de DMAE

Joaquín Bafalluy^{a-b}, Camila Challiol^c, Gabriela Gay^d, Alejandro Lavaque^e, Carolina Pozzonif, Ignacio Zeolite^g

^a Director del Departamento de Mácula, Servicio de Oftalmología, Hospital Centenario, Rosario, Argentina.

^b Director Médico Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario, Argentina.

^c Servicio de Oftalmología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^d Departamento de Imágenes del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.

^e Jefe del Servicio de Retina y Vítreo en el Centro de Especialidades Oftalmológicas, San Miguel de Tucumán, Argentina.

^f Jefa de la Sección Estudios Complementarios del Servicio de Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

^g Director médico de Integravisión, Mendoza, Argentina.

Introducción

Los biomarcadores se consideran herramientas utilizadas en medicina de precisión que poseen un rol clínico y determinante en la guía de decisiones terapéuticas. Se subclasifican según su orientación predictiva, pronóstica o diagnóstica y a su vez pueden ser moleculares, celulares o de imágenes. En este trabajo nos centraremos en analizar y describir los biomarcadores de imágenes de la DMAE.

Biomarcadores en DMAE no neovascular

La presencia de drusas y el análisis de su aspecto (tabla 1) nos permite clasificarlas y utilizarlas de esta forma como biomarcadores de la DMAE no neovascular, acorde con los diferentes métodos de imágenes evaluados.

Biomarcadores tomográficos en la DMAE neovascular

Desprendimiento del epitelio pigmentario

Los desprendimientos del epitelio pigmentario son causados por la elevación y separación de la monocapa de EPR y su membrana basal de la capa colágena interna de la membrana de Bruch debido

a presencia de fluido, sangre, material fibrovascular o drusenoide¹.

Se clasifican en:

Drusenoides

Se observan en la maculopatía seca y se asocian a drusen grandes confluentes (fig. 1). Se ven en el examen clínico como elevaciones blanco amarillentas del EPR. Comúnmente presentan un patrón estrellado de pigmento en su superficie. En la RFG presentan una tenue hiperfluorescencia en tiempos tempranos que se incrementa ligeramente en los tiempos tardíos pero que no presenta filtración (fig. 1).

En la ICG permanecen hiperfluorescentes debido al bloqueo de la vasculatura coroidea. En la AF son típicamente iso o hiperfluorescentes. En el OCT se observan como elevaciones de la banda del EPR que pueden tener una apariencia ondulada. Se asocian a la forma seca de DMAE de alto riesgo.

Serosos

Son elevaciones bien demarcadas del EPR debido a una acumulación de fluido en el espacio subretinal, entre el EPR y la membrana de Bruch. Clínicamente se presentan en forma de domo con una coloración amarillo anaranjada y un borde bien demarcado (fig. 2). En el examen con AF se observa una intensa hiperfluorescencia desde los

Tabla 1. Tipos de drusas. Aspectos principales en relación con los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes empleados.

Clasificación de drusas y características	Cuticulares	Depósitos drusenoides subretinales (DDS)	Drusen blandos	Paqui-drusen
Fotografía color del fondo de ojos	Grupos de múltiples manchas amarillas o pálidas, redondas y puntiformes de 50-75 μm	Estructuras drusenoides similares a puntas de alfiler, color grisáceo, 25 a $\geq 1000 \mu\text{m}$	Estructuras blanco amarillentas placoides o en forma de domo 63 a $\geq 1000 \mu\text{m}$	Dispersos Bordes bien definidos No presentan focos de hiperpigmentación $>63 \mu\text{m}$
Características cercano al infrarrojo	Disminución de la señal	Manchas oscuras	Disminución del brillo	
SD OCT	Debajo del EPR RPE Patrón en dientes de sierra	Sobre el ERP	Debajo del EPR	Debajo del EPR
RFG	Aspecto de "estrellas en el cielo" Imágenes puntiformes hiperfluorescentes múltiples	Sin cambios Mínima hipofluorescencia	Mínima hiperfluorescencia en los tiempos tardíos	
AF	Hipoautofluorescentes	Manchas hipoautofluorescentes	Bordes discretamente hiperautofluorescentes	
EDI OCT/SS	En maculopatía viteliforme gruesa En atrofia delgada	Delgada	Normal	Gruesa
Expresión de complicaciones	AG MNV	Forma punteada MNV tipo 2 y 3 Forma confluyente AG	Si focales: CNV tipo 1, si regresión AG Si hiperpigmentación: MNV tipo 1, 2 o 3	MNV tipo 1

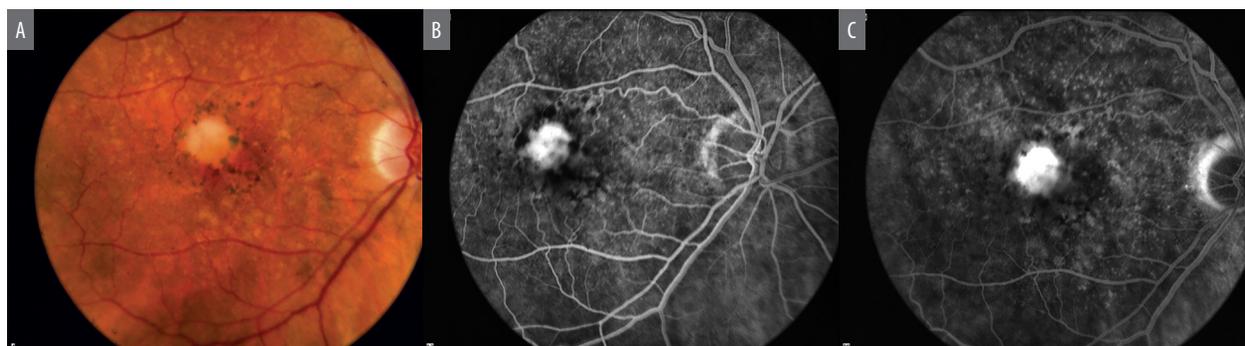


Figura 1. A) Lesión redondeada secundaria a elevación de la retina debido a acumulación de material drusenoides (PED drusenoides). Resulta evidente en este paciente la redistribución de pigmentos. B y C) Angiografía con fluoresceína revela hiperfluorescencia en tiempos tempranos que aumenta en intensidad en las fases tardías. Drusen satélites a la lesión aparecen hiperfluorescentes en tiempos tardíos.

tiempos tempranos con acumulación del medio de contraste en tiempos tardíos. La ICG muestra lesiones hiperfluorescentes. La FAF revela una lesión HFAF con un halo de hFAF alrededor. En el OCT se observan como elevaciones agudas y bien demarcadas del EPR con un espacio homogéneo e hiporreflectivo por debajo del

desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP). Los signos que predicen evolución hacia la neovascularización son la turbidez basal del fluido seroso, la edad del paciente, el diámetro del DEP (mayor a 1000-1500 micras) y la presencia de neovascularización en el ojo contralateral.

Figura 2. Desprendimiento seroso del EPR. Lesión de color anaranjada, bordes nítidos y aspecto bastante homogéneo. Suelen permanecer estables a lo largo del tiempo.

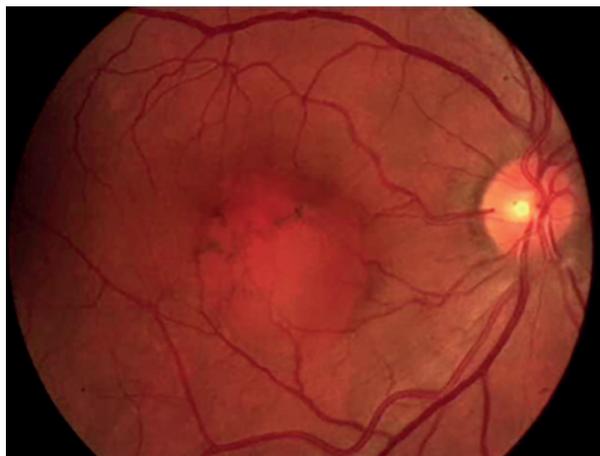


Figura 3. PED fibrovascular estudiado con angiografía con fluoresceína. Muestra lesión que hiperfluoresce desde tiempo temprano aumentando la acumulación de medio de contraste en fases tardías. El borde nasal de la lesión muestra aspecto irregular. Este patrón aumenta la sospecha de membrana neovascular coroidea.

Fibrovasculares

Los DEP vascularizados son los que por definición corresponden a la forma de neovascularización tipo 1. En el examen clínico se pueden observar como lesiones redondeadas y bien delimitadas. La altura del desprendimiento y la regularidad de su superficie puede ser variable. La presencia de un borde irregular es un signo de probable NVC oculta. Otro signo asociado a neovascularización son los exudados lipídicos (fig. 3).

Hemorrágicas

Las hemorragias por debajo del DEP se ven más oscuras que las subretinales. En la AF se observa

escape de medio de contraste en tiempos tardíos. Esta hiperfluorescencia tardía suele tener origen indeterminado. Clínicamente se corresponde con un engrosamiento sólido y poco profundo del EPR (fig. 4).

Mixtos

Es la combinación de algunos de los anteriores.

Material hiperreflectivo subretinal

Se detecta mediante el OCT y se observa como acumulaciones de material inespecífico relativamente uniforme y de alta reflectividad por encima

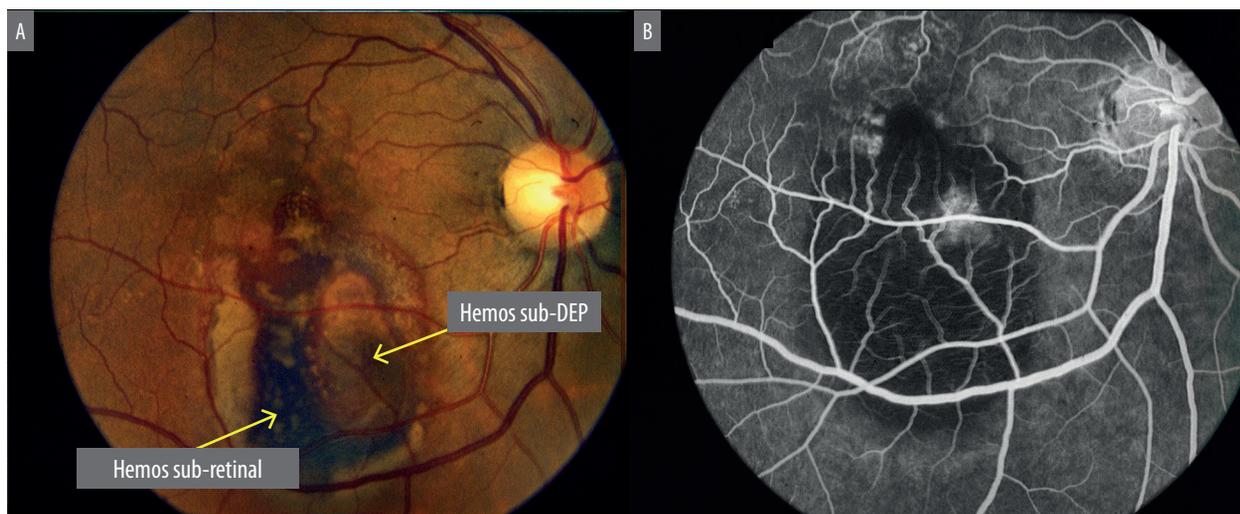


Figura 4. DEP hemorrágico. A) Lesión hemorrágica en la región macular del ojo derecho. Los diferentes colores de la hemorragia obedecen a la localización de la sangre. El componente localizado por debajo del neuroepitelio (subretinal) tiene una coloración roja rutilante. Por otro lado, la sangre alojada por debajo del EPR es más oscura. B) En la angiografía con fluoresceína se determina la presencia de un efecto de "bloqueo" de la fluorescencia de fondo por la hemoglobina.

del epitelio pigmentario de la retina². Se sospecha que el material está conformado por varios elementos que incluyen suero, fibrina y células inflamatorias. Su composición varía con el tiempo y la evolución de la enfermedad. Este material no es hiperautofluorescente, a diferencia de la acumulación de material viteliforme que sí lo es. Cuando ese material es indefinido y está localizado en el compartimento subretinal, se correlaciona con la presencia de exudación de fibrina en la foto color. A medida que el tratamiento avanza el material hiperreflectivo subretinal (MHS) se vuelve más definido y localizado principalmente en el espacio sub EPR. Con el tratamiento el MHS puede resolver, especialmente en los casos en los que es indefinido; pero cuando está bien definido desde el comienzo generalmente deja fibrosis residual debido a que contiene complejos vasculares y elementos fibróticos.

Se observa en ojos con membranas neovasculares recientes y puede persistir durante el tratamiento con antiangiogénicos (anti VEGF). La presencia de MHS se asocia a pobres resultados visuales y mayor cantidad de fibrosis. Su reaparición es signo de exudación recurrente y es un factor de riesgo para la formación de tejido cicatricial,

sobre todo cuando el MHS persiste por uno a dos años.

Fluido

La presencia de líquido en paciente con DMAE neovascular es un biomarcador de importancia. Generalmente está relacionada con la indicación de continuar el tratamiento antiangiogénico. Existen básicamente tres compartimentos donde puede acumularse fluido (fig. 5)³, como se describe a continuación:

1. Fluido intrarretinal: generalmente forma quistes a diferentes niveles en el interior de la retina. Ha sido asociado a mal pronóstico visual por lo que se aconseja tener baja o nula tolerancia a la presencia de líquido en este compartimento.

2. Fluido subepitelio pigmentario: puede formar parte del DEP seroso o fibrovascular.

3. Fluido subretinal: típicamente se localiza por arriba del EPR y por debajo de los fotorreceptores. Generalmente se lo asocia a membranas neovasculares tipo I. Trabajos recientes consideran que este fluido podría tener cierto efecto protector de la agudeza visual. Por esta razón podría considerarse algún grado de tolerancia

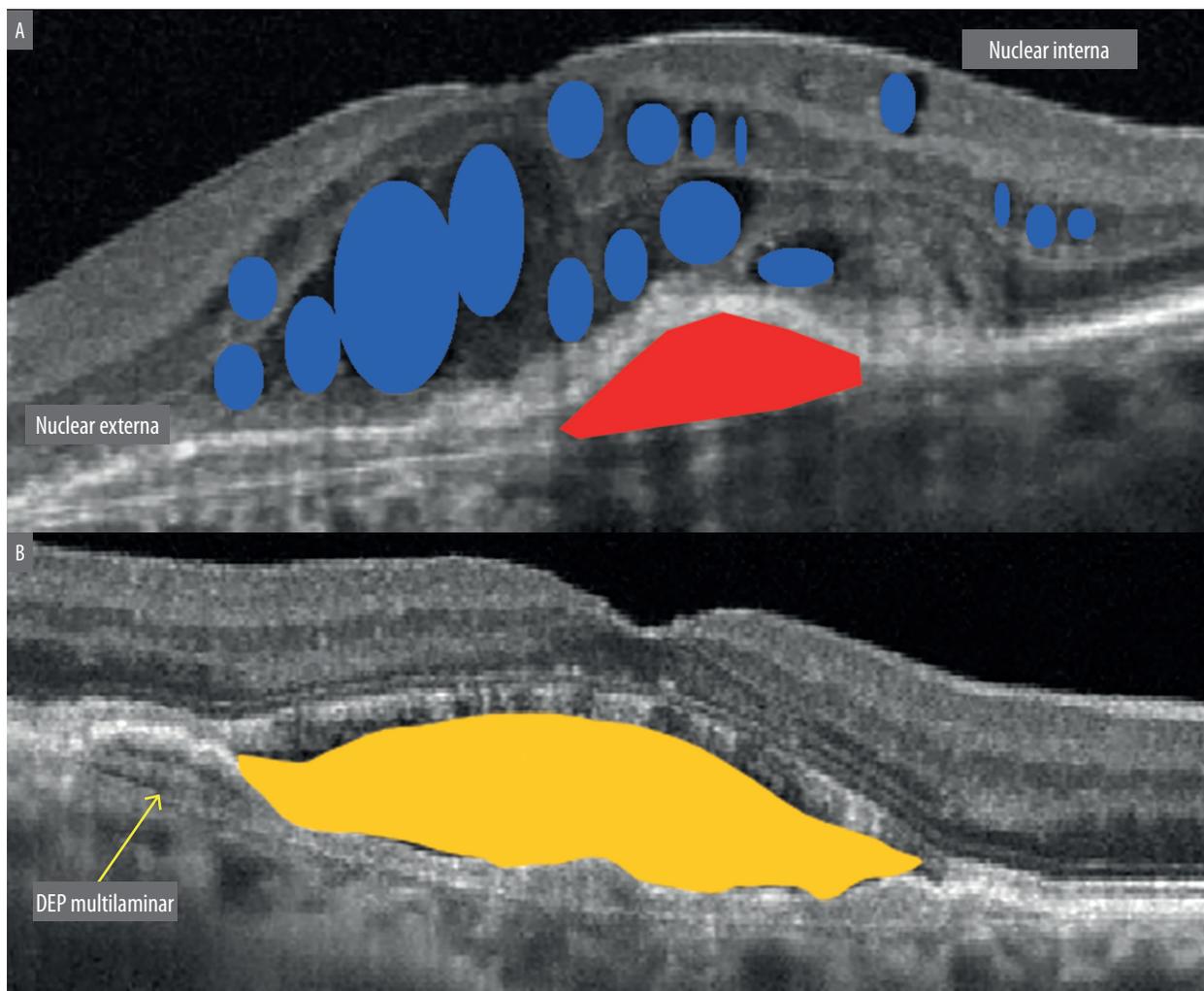


Figura 5. Diferentes compartimentos donde se puede localizar el fluido proveniente de los vasos anormales. A) Compartimento intrarretinal. Se caracteriza por fluido localizado principalmente en las capas nucleares internas y externas de la retina. Compartimento sub-EPR. Por debajo del epitelio pigmentario. Este fluido suele provenir directamente de la membrana coroidea. B) Compartimento subretinal. Este fluido proviene de los vasos que forman la membrana neovascular coroidea. Suele ocasionar una elevación homogénea del neuroepitelio.

a su presencia. Esto último siempre depende del mejor criterio médico.

Tubulaciones retinales externas de la retina

Este biomarcador fue descrito por primera vez en 2009 y representa una vía final de degeneración que no es exclusiva de la DMAE, sino que se puede encontrar en una variedad de enfermedades degenerativas de la retina. Su prevalencia varía entre el 8% al 38%⁵. En cuanto a la DMAE, su presencia se ha asociado más con las MNV clásicas que con las

ocultas y los factores de riesgo para su aparición son: la mala agudeza visual basal, la atrofia geográfica, el tamaño de la MNV y el MHS.

Se observan como estructuras redondeadas u ovals interconectadas que se localizan a nivel de la capa nuclear externa. En la OCT se observan como estructuras hiperreflectivas redondas u ovoides con un lumen hipo o hiperreflectivo, y en el enFace OCT se puede observar la red de formaciones tubulares. Se localizan sobre las cicatrices fibrosas, en sitios donde hubo previamente fluido subretinal o adyacentes a las áreas de atrofia. Es

Tabla 2. Características diferenciales entre quistes y pseudoquistes.

Características	Quistes	Pseudoquistes
Engrosamiento retina	Presente	Ausente
Bordes	Biconvexos, redondos	Rectos o cóncavos
Filtración en la RFG	Presente	Ausente

importante reconocerlas pues no denotan actividad sino que corresponden a un reacomodamiento de la capa de fotorreceptores en respuesta a la injuria y su presencia se asocia a mal pronóstico visual debido a que representan un daño irreversible de los fotorreceptores.

Signo de la cebolla

Descrito inicialmente por Mukkamala y colaboradores en ojos que presentan desprendimientos vascularizados del epitelio pigmentario⁶. Se encuentran entre el EPR y la membrana de Bruch y se observan como bandas hiper reflectivas multilaminares, similares a las múltiples capas de una cebolla. Su prevalencia es del 5% al 7% y se postula que su formación se debería a filtraciones constantes de exudación crónica a través de fenestraciones en las MNV tipo 1. Pang y colaboradores analizaron estos depósitos multilaminares y confirmaron histológicamente la presencia de colesterol⁷. Usualmente se extienden a lo largo del desprendimiento del EPR. En la fotografía libre de rojo y en la cercana al infrarrojo se observan como entidades hiperreflectivas. La presencia de estas bandas persiste a pesar del tratamiento con antiangiogénicos.

Hendiduras precoroideas

Se observan en el OCT como espacios hiporreflectivos entre dos líneas hiperreflectivas: el EPR y la membrana de Bruch. Su prevalencia es de 8,1% a 22,3% y su formación depende de las fuerzas contráctiles hidrostáticas que predisponen a su aparición; por un lado, el tratamiento con antiangiogénicos reduce el componente neovascular pero a su vez la contracción del componente fibroso provoca la separación entre el EPR y la membrana de Bruch, produciendo las hendiduras⁸.

Su presencia se asocia a mayor riesgo de ruptura del EP y/o hemorragia subretinal.

Pseudoquistes

Se observan como espacios hiporreflectivos que carecen de hiperreflectividad en sus bordes. Se ven frecuentemente a nivel de las capas nucleares internas, pero también pueden encontrarse bajo la membrana limitante interna, en capas externas o interesar a todas las capas de la retina. A diferencia de los verdaderos quistes que se asocian a engrosamiento retinal y/o disrupción focal o irregularidad de la retina externa y el epitelio pigmentario, estos pseudoquistes no presentan engrosamiento retinal asociado y sus bordes son más rectos o tienen al menos un borde cóncavo, mientras que los otros son biconvexos o redondeados. Se postula que podrían estar relacionados con degeneración de las células de Muller y es importante diferenciarlos de los quistes verdaderos debido a que estos pseudoquistes no tienen naturaleza exudativa y no ameritan intervención o tratamiento a diferencia de los primeros.

Existe una variante en donde los pseudoquistes se observan en el espacio subretinal y se denominan pseudoquistes subretinales. Son poco frecuentes de observar y representan una entidad aparte de los pseudoquistes intrarretinales⁹. En la tabla 2 se describen las diferencias con los quistes.

Cavernas coroideas

Son espacios hiporreflectivos a nivel coroidal que se diferencian de los verdaderos vasos debido a que no tienen borde hiperreflectivo por falta de pared vascular y por la hiperreflectividad del lumen, dada por falta de sangre¹⁰. Se observan tanto en el enFace como en el OCT de corte transversal. En la imagen infrarroja se observan hiperreflectivas y tanto la indocianina verde como el OCTA muestran esas zonas como hiporreflectivas o carentes de flujo sanguíneo.

Focos hiperreflectivos

Los focos hiperreflectivos intrarretinales son lesiones detectables mediante la OCT, que se

especula que corresponden a la activación y la migración del epitelio pigmentario y son un factor predisponente para el desarrollo de la atrofia geográfica¹¹. Tienen una prevalencia de aproximadamente el 40% y se suelen encontrar en el vértice de los drusen. Durante el seguimiento tienden a ser más numerosos y a desplazarse hacia las capas más internas de la retina. El estudio AREDS demostró un riesgo de progresión a la atrofia geográfica cinco veces mayor a lo largo de 5 años en comparación con los controles.

Atrofia geográfica naciente

La atrofia geográfica naciente o inicial se caracteriza por la pérdida de la retina externa sin pérdida de la capa del EP (irora: *incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy*)¹². Las características visibles a la OCT son la retracción de las capas plexiforme externa y nuclear interna (puede haber también rupturas de la MLE y la elipsoides y trazas de hipertransmisión por debajo del EP). La segunda característica es la presencia de una banda hiperreflectiva entre los límites de la capa nuclear externa. El riesgo de progresión a la AG se da en un lapso de aproximadamente 11 meses.

Columnas hiperreflectivas sub EPR

En cuanto a las columnas hiperreflectivas sub EPR, lo que se observa son zonas focales de hipertransmisión por debajo de la línea del EPR. Se especula que se deben a rupturas pequeñas del EPR y se han visto entre 3 y 15 meses previos a la progresión a formas más avanzadas de la enfermedad, especialmente a las formas neovasculares¹³.

Signo de la doble capa

Este signo se caracteriza por la elevación y separación superficial e irregular del epitelio pigmentario de la retina con respecto de la membrana de Bruch, visualizado mediante el OCT¹⁴. En ojos con DMAE no exudativa, este signo sugiere la presencia de membrana neovascular tipo 1 subclínica y son ojos que tienen

un riesgo anual mayor de exudación comparado con los que no tienen este signo.

Reflectividad sub drusen

Las variantes en la reflectividad de las estructuras sub drusen son biomarcadores mediante OCT que pueden indicar progresión a la atrofia geográfica en ojos con DMAE intermedia a lo largo de 3 años¹⁴. Consisten en cuatro clases de hiperreflectividad:

1. Los de baja reflectividad consisten en un core central de menor reflectividad en relación con el resto del material drusenoides circundante de menos de 1000 micras de diámetro.

2. Los de alta reflectividad consisten en un core central de mayor reflectividad en relación con el resto del material drusenoides circundante de menos de 1000 micras de diámetro.

3. Residuos cónicos: son drusas de menos de 1000 micras de diámetro de forma cónica que contienen al menos tres "cores" hiperreflectivos en su interior en relación con el material drusenoides circundante.

4. Drusen con reflectividad dividida: consisten en un drusen de menos de 1000 micras de diámetro cuya reflectividad interna está dividida entre dos niveles: alto y bajo.

Es importante destacar que estas subestructuras son variables, no se mantienen en el tiempo y en el seguimiento muchos subtipos evolucionan hacia otros.

Los drusen con reflectividad dividida y los de baja reflectividad usualmente evolucionan hacia alta reflectividad, y estos últimos usualmente se convierten en residuos cónicos. Estos últimos son los que se asocian a una mayor y más rápida progresión a la atrofia.

Biomarcadores de progresión de atrofia geográfica en la autofluorescencia

Atrofia geográfica (AG)

En la atrofia geográfica (producida por la atrofia y posterior desaparición del EPR) se observa una región bien demarcada de hipoautofluorescen-

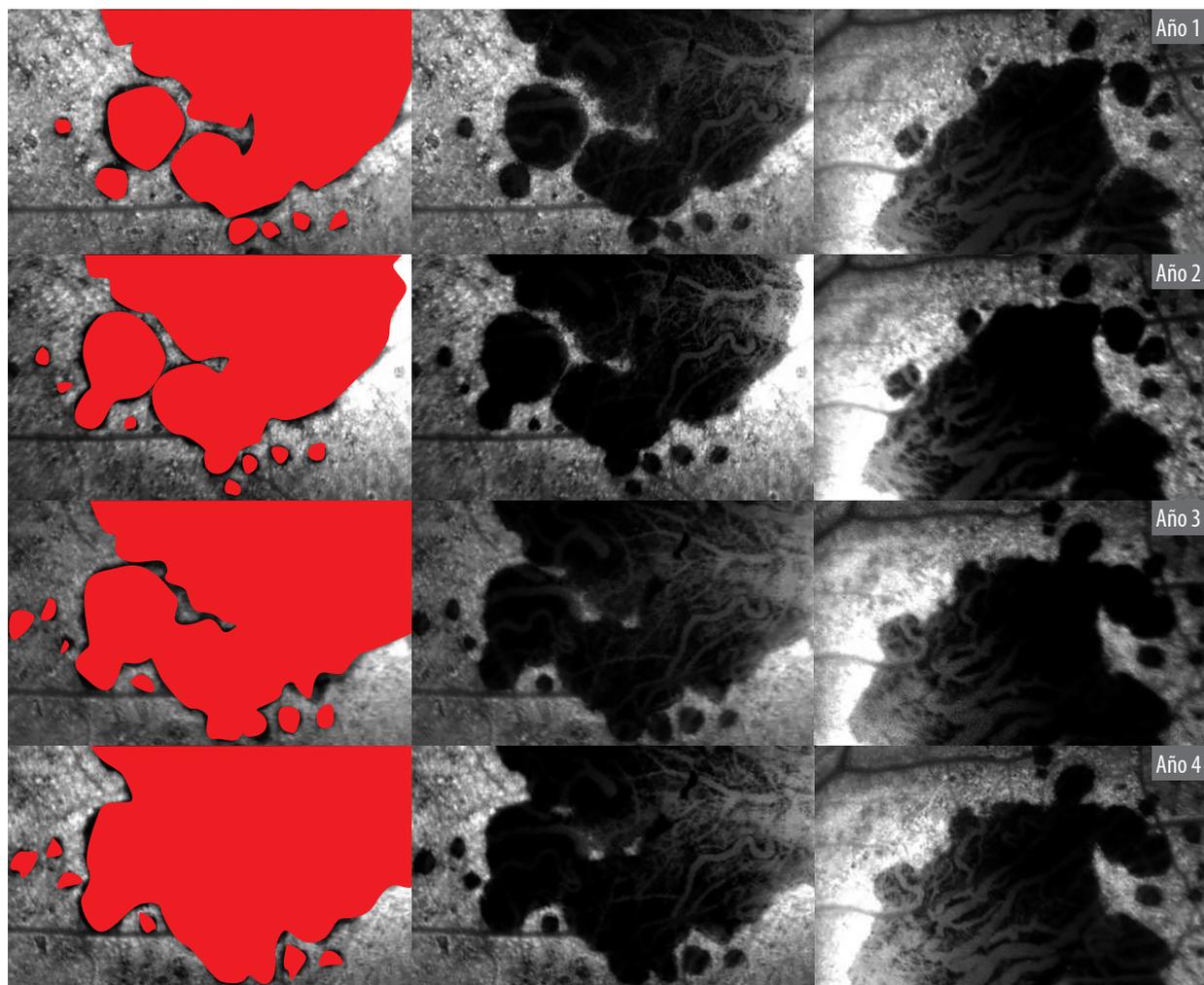


Figura 6. Hiperautofluorescencia macular de paciente con atrofia geográfica con seguimiento de cuatro años. Se observa cómo las lesiones coalescen produciendo un incremento en el área de atrofia con el paso del tiempo.

cia (uni o multilobular) debido precisamente a la ausencia de epitelio pigmentario⁴. Se observan en la FAF como parches o zonas de hFAF rodeadas muchas veces de distintos grados de HFAF circundante, principalmente en las zonas de unión. Esta HFAF indica un aumento en la acumulación de la lipofucsina que resultaría tóxica para el EPR y contribuiría a la progresión de la AG (fig. 6)⁴.

Los distintos patrones de HFAF se han clasificado y asociado a velocidades de progresión diferentes y fueron clasificados según el FAM Study Group¹⁵ en cinco categorías: ninguna, focal, en banda, parcheada y difusa. Dentro de los subtipos difusos se encuentran: reticular, ramificado,

granular fino, goteado y granular fino con spots periféricos punteados.

El grado de progresión de la atrofia geográfica varía según los diversos fenotipos¹⁶. Los ojos con autofluorescencia en forma de banda ($1,81 \text{ mm}^2/\text{año}$) y difusa ($1,71 \text{ mm}^2/\text{año}$) mostraron un ritmo de progresión mayor que los que no presentaban áreas de AG (media de $0,38 \text{ mm}^2/\text{año}$). Dentro de los difusos, los que tenían un patrón *trickling* (goteado) presentaban un ritmo de progresión mayor ($3,02 \text{ mm}^2/\text{año}$).

La drusas asociadas en la región macular son frecuentes y las zonas de AG suelen aumentar de tamaño con la evolución de la enfermedad e

Tabla 3. Factores predictivos de evolución.

Mayor riesgo de NVC	Mayor riesgo de AG
Tipos de drusen (DDS)	Atrofia geográfica naciente
Mayor carga de drusen (número/volumen)	Regresión de drusas
Columnas hiperreflectivas sub EPR	Reflectividad subdrusen

incluir islas de atrofia que se encuentran en las cercanías de la lesión principal¹⁶. Sus bordes suelen ser irregulares. En ocasiones la región foveal se respeta hasta etapas tardías. En la FAF suelen mostrar un patrón en “ventana” en el cual la hiperfluorescencia temprana se desvanece en fases tardías. El OCT muestra una discontinuidad de la línea hiperreflectiva que representa al EPR. La retina externa suele tener diferentes formas de atrofia. La coroides también suele estar adelgazada en los casos más típicos.

Resumen de biomarcadores en OCT

A continuación se presentarán conceptos que resumen los aspectos más relevantes comentados previamente, como ser los factores predictivos de evolución (tabla 3) los biomarcadores tomográficos de la DMAE neovascular (tabla 4) y los biomarcadores presentes en el OCTA (tabla 5).

El OCT es un estudio complementario cuali y cuantitativo, por lo que se sugiere indicar un OCT en un paciente con DMAE en las siguientes situaciones:

- Hacer diagnóstico inicial de la DMAE
- Clasificación/subtipo
- Detectar biomarcadores
- Control de tratamiento (en caso DMAE neovascular).

Siempre se recomienda seguir las sugerencias de su médico tratante.

Conceptos en relación a terapéutica y biomarcadores:

- Pseudoquistes en atrofia: no indicada terapia antiangiogénica.
- SRF asociado a drusen: no indicada terapia antiangiogénica.

Tabla 4. Biomarcadores tomográficos de la DMAE neovascular.

Biomarcadores de actividad	Biomarcadores de pronóstico visual	Signos de no exudación
Fluido intrarretinal	Indemnidad de la membrana limitante externa/zona elipsoidal	Cambios degenerativos: Degeneración cistoidea o pseudoquistes
Fluido subretinal	Fluido intrarretinal	Tubulaciones externas
Desprendimiento del EP	Espesor foveal	Signo de la cebolla
Material hiperreflectivo	Espesor corioideo	Cambios corioideos: Hendiduras precorioideas
Aumento del espesor retinal	DEP/signo de la doble capa	Cambios atróficos: Cavernas corioideas
		Activación del EPR/depósitos cristalinos
		Focos hiperreflectivos

Tabla 5. Biomarcadores en el OCTA.

MNV	Activa	Inactiva
Forma	Bien definida (rueda de encaje, abanico de mar)	Vasos filamentosos largos
Ramificación	Numerosos capilares diminutos	Vasos grandes, escasos y maduros
Anastomosis y loops	Presentes	Ausentes
Morfología de los vasos terminales	Arcadas periféricas	Apariencia de árbol muerto
Halo perilesional hipointenso	Presencia	Ausencia

- Lesión viteliforme adquirida: no indicada terapia antiangiogénica.
- PEVAC: no responde a terapia antiangiogénica.
- Exudativa no neovascular AMD (responde a terapia antiangiogénica).

Biomarcadores en el OCTA

Se esquematizan en la tabla 5.

Detección de membranas neovasculares quiescentes en OCTA

La membrana neovascular quiescente es un tipo de neovascularización que presenta una

muy baja incidencia de activación a lo largo del tiempo¹⁷⁻¹⁸. Es aconsejable un seguimiento de estas lesiones y tratarlas solamente si existe exudación intra o subretinal.

Son signos indirectos de la detección de una membrana neovascular quiescente la visualización en el OCT estructural, tanto de un desprendimiento plano del epitelio pigmentario como de un desprendimiento puntiagudo o en pico, cuyo mayor diámetro lineal se incrementa a lo largo del seguimiento¹⁸.

El desprendimiento vascularizado parecería ser un biomarcador predictivo de activación en pacientes con MNV quiescentes¹⁷⁻¹⁸.

Uno de los signos que predeciría la activación es la exudación subretinal en el OCT estructural; sin embargo, esto constituye a su vez un signo típico de una MNV menos agresiva¹⁵. En otro estudio reciente se estudiaron ojos con DMAE con al menos un drusen grande (>125 µm) en un ojo donde el hallazgo en el OCT estructural del SIRE implica que esos ojos tienen un mayor riesgo de tener una MNV quiescente, con lo cual se recomienda un seguimiento frecuente y una vigilancia domiciliaria constante por parte de los pacientes¹⁹.

Se definió como SIRE al conjunto de características que permiten diferenciar a los desprendimientos planos del EPR de las elevaciones drusenoides, dado que los ojos que tienen SIRE conllevan un riesgo elevado de presentar MNV subclínicas. Estas características son:

- El largo mínimo para la elevación de RPE debe ser > 1000 µm.
- La altura de la elevación del RPE debe ser inferior a 100 µm.
- La morfología general de las lesiones es generalmente plana. Esto contrasta con los desprendimientos drusenoides del EPR que tienden a ser más abovedados o redondeados.
- Todas las elevaciones del EPR presentan algún grado de irregularidad en la superficie en lugar de una capa lisa característica de los desprendimientos de drusenoides del EPR.
- El área debajo de la lesión —el espacio sub-EPR— presenta una reflectividad media de contenido no homogéneo.

Papel actual de la retinofluoresceinografía en la DMAE

La RFG tiene una ventaja fundamental con respecto de los otros métodos de imagen, ya que es una herramienta cualitativa y funcional que muestra la localización anatómica y el patrón dinámico del filtrado vascular; pero no es un estudio imprescindible para llegar al diagnóstico inicial²⁰.

Las desventajas son la necesidad de contraste, la posibilidad de reacciones adversas desde leves a severas, la ausencia de resolución en profundidad, la pérdida de definición de detalles con la fuga de contraste y la incapacidad para distinguir entre la vasculatura retinal y la coroidea.

Está indicada cuando el paciente se queja de una nueva metamorfopsia o tiene visión borrosa inexplicable, y/o cuando el examen clínico revela elevación del EPR o de la retina, cuando existe presencia de edema macular, sangre subretinal, exudados o fibrosis subretinal o la OCT muestra evidencia de líquido.

Se sugiere solicitar la angiografía en las siguientes situaciones:

- Detectar la presencia y determinar la extensión, el tipo, el tamaño y la ubicación de la MNV.
- Para detectar MNV persistentes o recurrentes después del tratamiento.
- Para ayudar a determinar la causa de la pérdida visual que no explica el examen clínico.

Cabe destacar que el papel y las indicaciones de la angiografía con fluoresceína evolucionan a medida que se producen avances continuos con el desarrollo del OCT.

Drusen

Duros

En el angiograma aparecen como manchas hiperfluorescentes de pequeño tamaño, de forma redonda, bien contorneadas, evidentes desde la fase inicial de la RFG; su aspecto permanece constante a lo largo de la FA hasta la fase tardía, cuando se desvanecen junto con la fluorescencia coroidea. Representan pequeños

“defectos de ventana” del EPR superpuesto, que es delgado y ha perdido su pigmento²¹⁻²².

Blando

En el angiograma las drusas blandas aparecen como lesiones redondeadas hiperfluorescentes, de mayor tamaño que las drusas duras, con un contorno mal definido y tienen tendencia a confluir. En los estadios tempranos presentan menor intensidad con respecto de las drusas duras. En la fase tardía la hiperfluorescencia no se expande más allá de los límites observados en las fases tempranas, pero presentan *pooling*, lo que hace que la hiperfluorescencia permanezca por más tiempo. En el caso de que las drusas sean confluentes se pueden confundir con desprendimiento del EPR y es muy difícil el diagnóstico diferencial entre ambos aspectos (DEP drusenoides)²¹⁻²².

Cuticulares

En el caso de las drusas cuticulares, la retinografía presenta un aspecto característico dado que las lesiones son más visibles con este método de examen y tienen un comportamiento específico y característico²³. Se presentan como múltiples lesiones hiperfluorescentes del tamaño de un alfiler que tienden a desaparecer en las fases tardías. Su aspecto ha sido comparado con “estrellas en el cielo” o “vía láctea”.

Atrofia geográfica

En la angiografía con fluoresceína estas áreas aparecen hiperfluorescentes y se observan los vasos coroideos con bordes bien definidos, dando una imagen similar a la de un mapa geográfico²⁴. El área hiperfluorescente se mantiene del mismo tamaño en todos los tiempos del angiograma sin expansión en las fases tardías.

Con respecto de la MNV, esta es una patología que se presenta en general asociada a otras tales como desprendimiento del epitelio pigmentario, desprendimiento del neuroepitelio y hemorragias, con lo cual presenta un cuadro angiográfico desafiante para diagnosticarlas es importante mirar el tiempo arterio venoso medio²⁰.

Neovascularización macular tipo 1

Es la anteriormente denominada membrana oculta, que es la que aparece en los tiempos tardíos del angiograma, se caracteriza por²³:

a. Un desprendimiento fibroso del EP que aparece como una hiperfluorescencia irregular de contorno poco definido y forma redondeada. Se hace más evidente en el angiograma más tardíamente que la membrana clásica y es más intensa en la fase tardía.

b. Una filtración de origen desconocido que se caracteriza por tener múltiples lesiones hiperfluorescentes que se intensifican en la fase tardía y presentar filtración difusa. Este tipo de membranas está mal contorneado y suelen ser de exudación discreta. La zona de filtración no se puede identificar en las fases iniciales.

Neovascularización macular tipo 2

En la membrana neovascular tipo 2 (anteriormente denominada clásica) la hiperfluorescencia empieza en el tiempo coroideo y continúa aumentando a medida que transcurren los tiempos del angiograma²⁵. Hay que analizar el tiempo arteriovenoso medio en donde se observan las características de la MNV: límite neto, borde irregular, contenido heterogéneo e intensidad alta. La definición es mayor en los períodos precoces donde el borde se ve bien definido; luego, a medida que transcurren los tiempos del angiograma, se va produciendo un llenado progresivo de la misma y en las etapas tardías los bordes de la membrana se desdibujan un poco por el lleno del colorante. Sin embargo, existen hechos que pueden oscurecer los bordes de una membrana neovascular clásica como la sangre, el bloqueo de la fluoresceína dado por hiperplasia del epitelio pigmentario o por tejido fibroso, y los desprendimientos serosos del epitelio pigmentario.

Neovascularización macular tipo 3

Anteriormente denominada proliferación angiomatosa retinal, en el angiograma este tipo de neovascularización imita el aspecto de una MNV oculta, pero con ausencia de desprendimiento del epitelio pigmentario²⁵. Puede aparecer como una pequeña hiperfluorescencia

intensa temprana con fuga difusa determinando una hiperfluorescencia difusa tardía e irregular. Por lo general, la anomalía vascular se sitúa en la punta de un vaso retinal.

Cicatriz disciforme

La cicatriz disciforme se tiñe rápidamente y tiene una intensa hiperfluorescencia que permanece bien contorneada sin la presencia de fugas. El contraste de fluoresceína atraviesa la placenta en la circulación fetal pero en el feto no han sido documentados efectos perjudiciales.

Indocianina verde

La angiografía con verde de indocianina es una técnica de imagen que utiliza un colorante de cianina soluble en agua cuya fluorescencia se encuentra en el rango del infrarrojo cercano (790-805 nm)²⁶. Tiene un pico de absorción espectral a aproximadamente 800 nm, lo cual permite la visualización de la circulación coroidea²⁶.

Esta técnica de imagen facilita la evaluación de formas específicas de DMAE como por ejemplo:

- DEP
- MNV mal definidas
- MNV ocultas
- MNV tipo 3
- Enfermedad polipoide

No está exenta de complicaciones médicas: desde leves hasta incluso serias con casos de muerte, aunque en relación con la fluoresceína son menos frecuentes, pero se debe tener especial cuidado en pacientes con alergia a los mariscos y al yodo (la ampolla contiene un 5% de esta sustancia)²⁷.

Conceptos y conclusiones

Consideraciones importantes respecto de los estudios complementarios

Se sugiere que cada centro donde se realice la angiografía fluoresceínica cuente con un plan de cuidado de emergencia y un protocolo claro para minimizar los riesgos y manejar las posibles complicaciones.

Muy importante especificar al operador qué es lo que se busca en cada imagen solicitada: cortes, grilla macular, modo video, cortes coroides (simil EDI), imágenes en blanco y negro o color, fotos periféricas en el caso de la RFG o ICG y demás especificaciones.

¿Cuándo y para qué solicitar estudios complementarios en DMAE?

OCT

- Para hacer el diagnóstico inicial.
- Clasificación/subtipo.
- Detección de biomarcadores.
- Control de tratamiento (en caso de DMAE neovascular).
- Monitoreo y manejo de las MNV.
- Individualizar régimen de tratamiento.

RFG

- Para detectar la presencia y determinar la extensión, el tipo, el tamaño y la ubicación de la MNV.
- Para detectar MNV persistentes o recurrentes después del tratamiento.
- Para ayudar a determinar la causa de la pérdida visual que no explica el examen clínico.

OCT-A

- Diferenciar una MNV activa de una quiescente.
- En casos de MNV tipo 1 y tipo 3.
- Poca utilidad:
 - ♦ ante medios no transparentes (ejemplo, gran hemorragia).
 - ♦ en presencia de gran DPE.

ICG

- Ante DEP.
- MNV mal definidas.
- MNV tipo 3.
- MNV polipoide/VCP.
- Grandes hemorragias.

FAF

- Para valorar el patrón de AG.
- Para diagnóstico, seguimiento y pronóstico de la AG.
- Para diagnóstico diferencial con otras patologías.

¿Cuándo solicitamos un OCT y qué características o condiciones mínimas debe tener el estudio?

- Mapa de espesores centrado en la fovea.
- Una o dos líneas que pase por la fovea.
- Si la fovea está deformada tener una referencia de esa línea pasando por el nervio óptico, el polo inferior, para tener una certeza de que el “escaneo” del OCT ha pasado por la fovea.
- Cortes radiales.
- El informe del estudio puede ser en formato digital o impreso. En el caso de ser impreso se debe entregar imágenes de cortes suficientes para poner de manifiesto los hallazgos patológicos y las imágenes, preferentemente en blanco y negro.

Referencias

1. Karampelas M, Malamos P, Petrou P *et al.* Retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 739-756. doi:10.1007/s40123-020-00291-5
2. Leung KFC, Downes SM, Chong V. A retrospective analysis of the effect of subretinal hyper-reflective material and other morphological features of neovascular age-related macular degeneration on visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal aflibercept over one year. *Vision (Basel)* 2018; 2: 5. doi:10.3390/vision2010005
3. Souied EH, El Ameen A, Semoun O *et al.* Optical coherence tomography angiography of type 2 neovascularization in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2016; 56: 52-56. doi:10.1159/000442777
4. Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC, Spaide RF. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008; 28: 385-409. doi:10.1097/IAE.0b013e318164a907
5. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K *et al.* Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding [corrección en *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 856]. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1596-1602. doi:10.1001/archophthalmol.2009.326
6. Mukkamala SK, Costa RA, Fung A *et al.* Optical coherence tomographic imaging of subretinal pigment epithelium lipid. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 1547-1553. doi:10.1001/archophthalmol.2012.2491
7. Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC *et al.* The onion sign in neovascular age-related macular degeneration represents cholesterol crystals. *Ophthalmology* 2015; 122: 2316-2326. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.008
8. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB *et al.* Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology* 2018; 125: 255-266. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.030
9. Motevasseli T, Jhingan M, Bartsch DU *et al.* Progress evaluation in eyes with geographic atrophy and retina pseudocyst. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 596-598. doi:10.1016/j.oret.2020.11.005
10. Querques G, Costanzo E, Miere A *et al.* Choroidal caverns: a novel optical coherence tomography finding in geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57: 2578-2582. doi:10.1167/iovs.16-19083
11. Alex D, Giridhar A, Gopalakrishnan M *et al.* Subretinal hyperreflective material morphology in neovascular age-related macular degeneration: a case control study. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 1862-1866. doi:10.4103/ijo.IJO_3156_20
12. Wu Z, Pfau M, Blodi BA *et al.* OCT signs of early atrophy in age-related macular degeneration: interreader agreement: Classification of Atrophy Meeting Report 6. *Ophthalmol Retina* 2021; S2468-6530(21)00093-2. doi:10.1016/j.oret.2021.03.008
13. Jaffe GJ, Chakravarthy U, Freund KB *et al.* Imaging features associated with progression to geographic atrophy in age-related macular degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 5. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30490-5. doi:10.1016/j.oret.2020.12.009
14. Li M, Dolz-Marco R, Huisinck C *et al.* Clinicopathologic correlation of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2019; 39: 802-816. doi:10.1097/IAE.0000000000002461
15. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M *et al.* Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence pattern

- ns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 463-472. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.041
16. Thiele S, Nadal J, Pfau M *et al.* Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 239-245. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316004
17. Al-Sheikh M, Iafe NA, Phasukkijwatana N *et al.* Biomarkers of neovascular activity in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2018; 38: 220-230. doi:10.1097/IAE.0000000000001628
18. Wirth MA, Freiberg F, Pfau M *et al.* Optical coherence tomography angiography in age-related macular degeneration: persistence of vascular network in quiescent choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: 428-430. doi:10.1111/aos.13226
19. Chen L, Messinger JD, Sloan KR *et al.* Nonexudative macular neovascularization supporting outer retina in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Ophthalmology* 2020; 127: 931-947. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.040
20. Labrador-Velandia SC, Sanabria MR. Fluorescein angiography indications: changes after optical coherence tomography and antiangiogenics. *Optom Vis Sci* 2018; 95: 435-442. doi:10.1097/OPX.0000000000001212
21. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina* 2010; 30: 1441-1454. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ee5ce8
22. Guigui B, Leveziel N, Martinet V *et al.* Angiography features of early onset drusen. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 238-244. doi:10.1136/bjo.2009.178400
23. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R *et al.* Cuticular drusen: clinical phenotypes and natural history defined using multimodal imaging. *Ophthalmology* 2018; 125: 100-118. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.033
24. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology* 2014; 121: 1079-1091. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.023
25. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D *et al.* Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group [corrección: *Ophthalmology* 2020; 127: 1434-1435]. *Ophthalmology* 2020; 127: 616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
26. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ *et al.* Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2016; 23: 166-175. doi:10.1177/1553350615604053
27. Meira J, Marques ML, Falcão-Reis F *et al.* Immediate reactions to fluorescein and indocyanine green in retinal angiography: review of literature and proposal for patient's evaluation. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 171-178. doi:10.2147/OPTH.S234858

Tratamiento con antioxidantes en DMAE

Dr. Daniel Mauricio Martín

Instituto de Ojos y Oídos, Resistencia, Argentina.

Como ya ha sido comentado previamente, el aspecto nutricional se considera uno de los factores de riesgo modificables con efectos de protección y que pueden retrasar el desarrollo y la evolución de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), lo cual ha sido evaluado mediante la administración de diferentes vitaminas y micronutrientes, ajustando su combinación y la influencia que tienen los hábitos alimenticios.

A continuación se analizará la evidencia existente más relevante y el potencial efecto sobre esta patología.

Al considerar el mayor nivel de evidencia científica en una revisión sistemática de la base de datos Cochrane que incluyó artículos hasta el 2017, se concluyó que tomar un suplemento multivitamínico antioxidante puede retrasar la progresión de la DMAE¹.

La mayoría de los efectos beneficiosos se verán en los pacientes que tienen una mayor probabilidad de progresión.

Aunque en general se considera que la administración de suplementos vitamínicos es segura, los estudios incluidos en esa revisión no proporcionaron una evidencia científica adecuada en cuanto a la seguridad, ya que en general fueron demasiado pequeños en cuanto a población y extensión en el tiempo.

Es posible que las vitaminas antioxidantes puedan ayudar a proteger la mácula contra el deterioro ocasionado por la DMAE y contra la pérdida de visión. La vitamina C y E, el betacaroteno, la luteína, la zeaxantina y el zinc son ejemplos de vitaminas antioxidantes que se encuentran de manera habitual en los suplementos vitamínicos.

Los investigadores que publicaron en Cochrane sólo examinaron los efectos de los

suplementos vitamínicos en pacientes con DMAE. Hay otra revisión Cochrane sobre los efectos de estos suplementos en pacientes que no tienen DMAE².

A partir del análisis de estas revisiones sistemáticas se puede concluir que:

- Tomar vitaminas antioxidantes más zinc probablemente retarda la progresión a la DMAE tardía y la pérdida de visión (evidencia de certeza moderada).
- Esto puede dar lugar a una pequeña mejora de la calidad de vida (evidencia de certeza baja).
- Tomar luteína sola (o combinada con zeaxantina) puede tener poco o ningún efecto en la progresión hacia la DMAE tardía y la pérdida de visión (evidencia de certeza baja).

Minerales

Al comparar el sulfato de zinc con placebos reportó algunos síntomas gastrointestinales y una incidencia levemente mayor de anemia (13,2% versus 10,2%), aunque el hematocrito era el mismo (AREDS), al igual que algunos problemas genitourinarios sin haber diferencias entre bajas y altas concentraciones en AREDS 2³.

Un estudio genético demostró que en un 15% de la población tiene un marcador que empeoraría la DMAE⁴.

Por otro lado, los betacarotenos están contraindicados para fumadores debido al incremento del riesgo de cáncer de pulmón⁵. El estudio HOPE demostró que las personas con enfermedades vasculares y diabetes a las que se les administraba vitamina E se asociaba con mayor riesgo de falla cardíaca; por lo tanto los betacarotenos y la vitamina E pueden incrementar la mortalidad⁶. La primera fórmula de AREDS se pudo observar

que beneficiaba a un solo genotipo y era neutro o desfavorable en otros tres grupos.

Con la vitamina D no se pudo demostrar la severidad de la DMAE asociada a ella, pero sí hay una tendencia en relación a la aparición de la DMAE tardía en personas con valores en suero por debajo de 50 nmol/l (*serum vit D meta analysis*)⁷.

Hábitos alimenticios (dieta)

En una publicación del Rotterdam Study y del Alienor se encontró que las personas con alta adhesión a la dieta mediterránea disminuían en un 41% el riesgo de progresión a un estadio avanzado⁸. Estos descubrimientos apoyan el rol de una dieta rica en nutrientes como frutas, vegetales, legumbres y pescados⁹. Esta dieta es más notable entre las personas de 85 con alto riesgo de desarrollar DMAE, aunque igualmente se debería acompañar con reducciones de carnes rojas, fiambres y alimentos industrializados⁸⁻¹⁰.

En el trabajo publicado por de Koning-Backus y colaboradores se demostró que la ingestión de pescado dos veces a la semana disminuye un 24% el riesgo de desarrollar DMAE¹¹. Si a esto se le agregan porciones de 200 gramos de vegetales y frutas dos veces por día, disminuiría en un 42%.

Pero el pescado es un alimento que depende mucho de los hábitos alimenticios de cada país, lo cual es muy variado. La cantidad ingerida es de 5 kg en Argentina, 26 kg en el oeste de Europa y 66 kg en Japón por habitante por año¹².

El estudio australiano de Blue Mountain mostró resultados similares con respecto al pescado. Este alimento es una fuente natural de omega-3 y grasas poliinsaturadas, donde el atún, los calamares y el bacalao son los que poseen más alta concentración¹³. Casi el 20% del peso seco retinal está compuesto por lípidos, en su mayoría son ácidos grasos poliinsaturados que pueden proteger contra la isquemia, ya que la falta de oxígeno es lo que lleva a un daño inflamatorio que contribuye a la DMAE.

La ingesta de carnes procesadas y rojas aumenta el riesgo a casi un 40% para desarrollar una DMAE tardía. Esto debe acompañarse de un estilo de vida sano, evitando el tabaquismo y procurando ejercicio regular.

Referencias

1. 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
2. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD000253. doi:10.1002/14651858.CD000253.pub4
3. van Asten F, Chiu CY, Agrón E *et al.* No CFH or ARMS2 interaction with omega-3 fatty acids, low versus high zinc, or β -carotene versus lutein and zeaxanthin on progression of age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study 2: Report No. 18. *Ophthalmology* 2019; 126: 1541-1548. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.004
4. Awh CC, Hawken S, Zanke BW. Treatment response to antioxidants and zinc based on CFH and ARMS2 genetic risk allele number in the age-related eye disease study. *Ophthalmology* 2015; 122: 162-169. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.049
5. Middha P, Weinstein SJ, Männistö S *et al.* β -carotene supplementation and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: the role of tar and nicotine. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1045-1050. doi:10.1093/ntr/nty115
6. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B *et al.* Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002; 25: 1919-1927. doi:10.2337/diacare.25.11.1919
7. Ferreira A, Silva N, Furtado MJ *et al.* Serum vitamin D and age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 183-197. doi:10.1016/j.survophthal.2020.07.003
8. Merle BMJ, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A *et al.* Mediterranean diet and incidence of advanced age-related macular degeneration: the EYE-RISK consortium. *Ophthalmology* 2019; 126: 381-390. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.006

9. Zhu W, Wu Y, Meng YF *et al.* Fish consumption and age-related macular degeneration incidence: a meta-analysis and systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients* 2016; 8: 743. doi:10.3390/nu8110743
10. Chong EW, Simpson JA, Robman LD *et al.* Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 867-876. doi:10.1093/aje/kwn393
11. de Koning-Backus APM, Buitendijk GHS, Kieft-de Jong JC *et al.* Intake of vegetables, fruit, and fish is beneficial for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2019; 198: 70-79. doi:10.1016/j.ajo.2018.09.036
12. Kovalskys I, Rigotti A, Koletzko B *et al.* Latin American consumption of major food groups: results from the ELANS study. *PLoS One* 2019; 14: e0225101. doi:10.1371/journal.pone.0225101
13. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G *et al.* The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2015; 122: 2482-2489. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.002

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DMAE NEOVASCULAR

Bevacizumab

Dr. Juan Manuel Cortalezzi

Médico oftalmólogo de la Sección Retina del Hospital de Clínicas y del Instituto de la Visión, Buenos Aires, Argentina.

Introducción y reseña histórica

El Avastin® es el nombre comercial de un fármaco llamado bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal inicialmente desarrollado, utilizado y aprobado en 2004 por la FDA para el tratamiento de neoformaciones gastrointestinales en forma de droga endovenosa¹⁻⁵. Se observó que en pacientes con cáncer gastrointestinal en tratamiento que también tenían maculopatía asociada, ésta mejoraba y se comprobó también que mediante marcación con fluoresceína de las moléculas de bevacizumab éstas permeaban en las lesiones de cuadros exudativos creados por láser en monos⁶.

A partir de entonces se fueron realizando diferentes estudios, generando evidencia científica sobre su eficacia y seguridad tanto para el tratamiento de la DMAE como en otras patologías oftalmológicas donde existe neovascularización en su fisiopatología, no sólo en el polo posterior sino también en el segmento anterior⁷⁻¹⁴.

Se describen a continuación los estudios más relevantes en relación con el uso de Avastin® para la DMAE.

Estudio CATT

El primer informe del estudio CATT se publicó en el año 2011¹⁵ en el que se comparaba a las dos drogas disponibles en el mercado en ese momento (Avastin® y Lucentis®) para el tratamiento de los cuadros de maculopatía exudativa DMAE, ya que el Macugen quedó discontinuado en su investigación. Este fue un estudio clínico randomizado, doble ciego y controlado con unos 1.100 pacientes en 4 ramas comparativas de bevacizumab y

ranibizumab en períodos fijos y a demanda con 1, 2 y 5 años de seguimiento¹⁶⁻¹⁷. Dentro de los principales aspectos, en este estudio se evaluaba el criterio de no inferioridad de resultados por parte del Avastin® versus el Lucentis®, tanto en ganancia de agudeza visual, disminución del grupo de pérdidas mayores a 15 letras, efectos adversos y potencial capacidad de secar las lesiones. Los resultados mostraron una ganancia en letras similar para ambos fármacos al año, aunque mayor para el ranibizumab (6,8 letras al año para el ranibizumab). Pero lo más destacable es que se demuestra una efectividad de ambas drogas a lo largo de 5 años. La diferencia es que en el quinto año el ranibizumab generaba mayor porcentaje de secado retinal y un aumento en la incidencia de atrofia retinal macular foveal del ranibizumab de 18,9% versus 14,5% del bevacizumab, posiblemente debido a este efecto de secado, como fue publicado en un nuevo informe del estudio CATT en 2019¹⁸.

Estudio IVAN

Luego apareció el estudio IVAN en Reino Unido, publicando sus resultados en el año 2012, que revalidaban los mismos resultados encontrados en el estudio CATT¹⁹.

Se trató de un estudio randomizado con 610 pacientes y un seguimiento de dos años con inyecciones mensuales de ambas drogas en forma continua o según necesidad a criterio de los tratantes. Ninguno de los pacientes tenía tratamientos previos. Su análisis se basaba en la comparación de no inferioridad respecto de la agudeza visual con márgenes de 3-5 letras. El mejor método de

dinámica de aplicación según sus resultados era el continuo, con ganancias de letras levemente a favor del ranibizumab y en el tema de la atrofia postratamiento no encontraba diferencia. Pero se destaca que al evaluar el aspecto económico se subrayó el menor costo del bevacizumab²⁰.

Estudio LUCAS

En 2015 se publicaron los resultados del estudio LUCAS, donde el bevacizumab se comparaba con el ranibizumab en un formato de administración terapéutica de “tratar y extender”²¹. El período inicial se basaba en inyecciones cada 4 semanas para luego ir las extendiendo dos semanas; si a los controles de la evolución era favorable; es decir que no apareciera líquido o si regresaba el líquido se retrocedían dos semanas. Al cabo del primer año la respuesta en ganancia de visión fue similar (8,2 frente a 7,9 ranibizumab/bevacizumab).

Un aspecto a destacar es que al realizar el tratamiento bajo la modalidad de tratar y extender, la cantidad de dosis en un año disminuía a 8 para el ranibizumab y 8,5 para el bevacizumab, comparada con las 12 dosis realizadas en el estudio CATT. En el resultado visual y de espesor eran similares los valores obtenidos al CATT.

El seguimiento del mismo estudio a los dos años dio que la agudeza visual se modificó muy poco (7,4 para el bevacizumab y 6,6 para el ranibizumab), pero aparecía fluido residual en el OCT con diferencias significativas (45% bevacizumab contra el 28% del ranibizumab).

También llegaron a la conclusión de que los períodos de intervalo entre la aplicación de las drogas no debían ser mayores a las 10 semanas.

Otros estudios

El estudio BRAMD de los Países Bajos, publicado en 2015 con una casuística de 327 pacientes, randomizado, doble ciego, con criterio de no inferioridad de 4 letras, reveló que la diferencia entre ambas drogas era nuevamente no clínicamente significativa y su diferencia era de menos de una letra entre tratamientos (5,1 versus 6,4)

²². Quizás el punto a destacar de este trabajo era que sus pacientes tenían un component: habían tenido tratamientos previos de diferentes índoles.

El estudio Manta, de Austria, contó con 321 pacientes de 10 centros que fueron randomizados y con tratamiento en la modalidad PRN²³. No tuvieron diferencia significativa en las agudezas visuales al año de tratamiento (4,9 en el grupo de bevacizumab contra 4,1 en el grupo de ranibizumab). La disminución del espesor retinal fue similar, con una media en cantidad de inyecciones de 6,1 para bevacizumab contra 5,8 para ranibizumab.

Hay otros estudios de diseño comparativos y reportes de revisiones sistemáticas que también concluyeron en la no inferioridad del bevacizumab versus el ranibizumab, siempre evaluando parámetros similares de seguridad y de eficacia²⁴⁻²⁶. Resulta interesante la publicación de Pershing y colaboradores, quienes analizaron si se generaron cambios o no en la elección del fármaco de preferencia a utilizar, introduciendo al mercado una nueva opción llamada “aflibercept” de la cual se hablará más adelante²⁷.

Si bien no hay hasta la actualidad estudios comparativos similares a los que se han mencionado anteriormente, es interesante destacar que en reciente metaanálisis publicado no aparecen reales diferencias respecto de la seguridad y la eficacia entre bevacizumab, ranibizumab y aflibercept²⁸, pero el bevacizumab, por ser más económico, parece mantener una ventaja en el balance “costo/efectividad” para el tratamiento de la DMAE²⁹, que deberá confirmarse en futuros estudios. Pero también se debe mencionar que —acorde a lo publicado hasta la actualidad— si bien representa una buena opción desde el punto de vista económico, es un producto que se utiliza de forma *off-label*, lo cual originó debates y controversias constantes en todo el mundo. No obstante, también hay que remarcar que está científicamente aceptado por la comunidad científica global, sobre todo desde un aspecto bioético concerniente a la accesibilidad al tratamiento en poblaciones con menores posibilidades económicas³⁰⁻³³. También existen desarrollos farmacológicos actuales de biosimilares en todo el mundo, incluyendo la Argentina³⁴⁻³⁸.

Pero biosimilares del bevacizumab no son necesariamente bioequivalentes, por lo cual no se pueden extrapolar los datos sobre seguridad y eficacia que se han mencionado previamente del Avastin® a los nuevos productos, que deberán evaluarse en el tiempo de manera multicéntrica, enmascarada, randomizada y controlada³⁹.

Conclusiones

El bevacizumab es una droga segura, efectiva y probada a nivel mundial para el tratamiento de la DMAE neovascular. Teniendo en cuenta su ventaja económica en el contexto de una enfermedad crónica, evolutiva y que sin tratamiento indefectiblemente puede avanzar hacia la discapacidad visual, debe seguir teniéndose en cuenta como una buena herramienta terapéutica.

Referencias

1. Chen HX, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials referral resource: current clinical trials of the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 1017, 1020, 1023-1026.
2. Salgaller ML. Technology evaluation: bevacizumab, Genentech/Roche. *Curr Opin Mol Ther* 2003; 5: 657-667.
3. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis* 2004; 7: 335-345. doi:10.1007/s10456-004-8272-2
4. Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol* 2004; 1: 39-43. doi:10.1038/nponc0026
5. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 328-335. doi:10.1016/j.bbrc.2005.05.132
6. Tolentino MJ, Husain D, Theodosiadis P *et al.* Angiography of fluoresceinated anti-vascular endothelial growth factor antibody and dextrans in experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 78-84. doi:10.1001/archophth.118.1.78
7. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG *et al.* Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in protocol T. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 93-100. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.030
8. Sun JK, Glassman AR, Beaulieu WT *et al.* Rationale and application of the protocol S anti-vascular endothelial growth factor algorithm for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2019; 126: 87-95. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.0
9. Ozkiriş A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2009; 23: 616-620. doi:10.1038/eye.2008.40
10. Stahl A, Krohne TU, Eter N *et al.* Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 278-286. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4838
11. Kennedy KA, Mintz-Hittner HA; BEAT-ROP Cooperative Group. Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2018; 22: 61-65.e1. doi:10.1016/j.jaapos.2017.10.006
12. Mahdy RA, Al-Mosallamy SM, Al-Aswad MA *et al.* Evaluation the adjunctive use of combined bevacizumab and mitomycin to trabeculectomy in management of recurrent pediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2016; 30: 53-58. doi:10.1038/eye.2015.182
13. Kasetuwan N, Chantaralawan K, Reinprayoon U, Uthaithammarat L. Efficacy of topical bevacizumab 0.05% eye drops in dry eye disease: a double-masked, randomized trial. *PLoS One* 2020; 15: e0234186. doi:10.1371/journal.pone.0234186
14. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N *et al.* Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 381-389. doi:10.1001/archophth.2009.18
15. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for

- neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
16. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
17. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF *et al.* Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751-1761. doi:10.1016/j.ophtha.2016.03.045
18. Pershing S, Talwar N, Armenti ST *et al.* Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011
19. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial [corrección en *Ophthalmology* 2012; 119:1508 y *Ophthalmology* 2013; 120:1719]. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-1411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015
20. Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA *et al.* Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4: e005094. doi:10.1136/bmjopen-2014-005094
21. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.041
22. Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM *et al.* Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153052. doi:10.1371/journal.pone.0153052
23. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A *et al.* A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 266-271. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302391
24. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120: 2300-2309. doi:10.1016/j.ophtha.2013.06.020
25. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I *et al.* Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the Lucentis compared to Avastin study treat-and-extend protocol: two-year results. *Ophthalmology* 2016; 123: 51-59. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.018
26. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD005139. doi:10.1002/14651858.CD005139.pub3
27. Pershing S, Talwar N, Armenti ST *et al.* Use of bevacizumab and ranibizumab for wet age-related macular degeneration: influence of CATT results and introduction of aflibercept. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 385-394. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.011
28. Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM *et al.* Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J Clin Med* 2020; 9: 1522. doi:10.3390/jcm9051522
29. van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB *et al.* The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration: a cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One* 2018; 13: e0197670. doi:10.1371/journal.pone.0197670
30. Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-label use of bevacizumab for the

- treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging* 2009; 26: 295-320. doi:10.2165/00002512-200926040-00002
31. Rohowetz LJ. Off-label use of bevacizumab in the treatment of retinal disease: ethical implications. *J Med Ethics* 2019; 45: 668-672. doi:10.1136/medethics-2018-105286
32. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 503-511. doi:10.1007/s00417-019-04569-8
33. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M *et al*. Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Aff (Millwood)* 2014; 33: 931-939. doi:10.1377/hlthaff.2013.0832
34. Lashay A, Faghihi H, Mirshahi A *et al*. Safety of intravitreal injection of Stivant, a biosimilar to bevacizumab, in rabbit eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 2020; 15: 341-350. doi:10.18502/jovr.v15i3.7453
35. Mirshahi A, Lashay A, Riazi-Esfahani H *et al*. Intraocular injection of Stivant® (a biosimilar to bevacizumab): a case series. *J Ophthalmic Vis Res* 2021; 16: 28-33. doi:10.18502/jovr.v16i1.8248
36. Sharma A, Reddy P, Kuppermann BD *et al*. Biosimilars in ophthalmology: “Is there a big change on the horizon?” *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 2137-2143. doi:10.2147/OPTH.S180393
37. Sheth JU, Stewart MW, Khatri M *et al*. Changing trends in the use of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) biosimilars: insights from the Vitreoretinal Society of India Biosimilars of Anti-VEGF Survey. *Indian J Ophthalmol* 2021; 69: 352-356. doi:10.4103/ijo.IJO_2703_20
38. Benisek DA, Manzitti J, Scorsetti D *et al*. Safety and clinical effectiveness of intravitreal administration of bevacizumab (Lumiere®) in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Exp Ther Med* 2020; 20: 162. doi:10.3892/etm.2020.9291
39. Sharma A, Kumar N, Parachuri N *et al*. Biosimilars for retinal diseases: an update. *Am J Ophthalmol* 2021; 224: 36-42. doi:10.1016/j.ajo.2020.11.017

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DMAE NEOVASCULAR

Ranibizumab

Dr. Mariano Irós

Instituto de Microcirugía Ocular Córdoba (IMOC), Córdoba, Argentina.

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea todas las formas activas de VEGF-A e impide que éste se una a sus receptores VEGF-R1 y VEGF-R2 ubicados en la membrana celular endotelial. La molécula tiene un peso de 48 kDa y su vida media plasmática es de alrededor de 9 días. En la Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) expidió la certificación aprobatoria en enero de 2011 bajo el nombre comercial de Lucentis®, mientras que su aprobación por parte de la FDA de Estados Unidos data de julio de 2006.

La aprobación regulatoria de ranibizumab se obtuvo en función de los resultados de los estudios pivotaes MARINA y ANCHOR que demostraron ganancia visual a 12 meses en los pacientes tratados con un esquema de inyecciones mensuales¹⁻². Ambos estudios se publicaron en la edición de octubre de 2006 del *New England Journal of Medicine*.

MARINA

El estudio MARINA comparó ranibizumab con placebo, en un análisis multicéntrico, randomizado y controlado. Se incluyeron pacientes con membranas neovasculares secundarias a degeneración macular asociada con la edad de tipo oculto o mínimamente clásicas, las cuales tenían un pobre resultado con el mejor tratamiento a esa fecha: la terapia fotodinámica con verteporfina (TFD). Los pacientes se dividieron en 3 ramas: placebo, ranibizumab 0.3 y ranibizumab 0.5, y se los inyectó mensualmente durante 24 meses. El

resultado muestra una mejoría visual en ambas ramas de ranibizumab, con una media de 7.2 letras al primer año en la dosificación 0.5 mg, lo que contrasta enormemente con una pérdida de 10.4 letras en la rama placebo al mismo momento de corte. La evaluación a 24 meses muestra similares resultados con una franca diferencia a favor de los tratados con ranibizumab.

ANCHOR

El estudio ANCHOR fue una investigación multicéntrica, randomizada y a doble ciego, que comparó ranibizumab en régimen de inyecciones mensuales versus terapia fotodinámica con verteporfina (TFD) en pacientes con membranas neovasculares predominantemente clásicas. Este tipo de membranas mostraban en general un mejor resultado que las ocultas o mínimamente clásicas a la TFD.

El diseño incluyó tres ramas: TFD más ranibizumab placebo, TFD placebo más ranibizumab 0.3 mg, y TFD placebo más ranibizumab 0.5 mg. Los resultados a 12 meses mostraron ganancias visuales aun mayores que en el estudio MARINA en los pacientes incluidos en las ramas de tratamiento con ranibizumab.

Los resultados obtenidos en ambos estudios pivotaes mostraron claramente los beneficios de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular; sin embargo, la necesidad de un régimen de inyecciones mensuales ocasionaba una carga muy importante tanto para los pacientes como para el sistema de salud. En función de esta problemática

comenzaron a investigarse otros esquemas de tratamiento que pudieran tener una buena efectividad pero con un menor número de inyecciones y visitas al especialista. En este sentido, se diseñó el estudio PIER en el cual los pacientes recibieron 3 inyecciones mensuales de ranibizumab (0.3 o 0.5) seguidas de inyecciones fijas cada 3 meses³. La respuesta inicial luego de la fase de carga fue comparable a MARINA o ANCHOR; sin embargo, a los 12 meses de iniciado el tratamiento hubo una pérdida media de agudeza visual de 0.2 letras, vinculada con la menor cantidad de inyecciones luego de la fase de carga.

Otros estudios implementaron regímenes Pro-Re-Nata (PRN) en los cuales la decisión de administrar o no la medicación depende del estado de actividad de la enfermedad a criterio del especialista en visitas regulares de monitoreo. En esas visitas se evalúan cambios en la agudeza visual (AV) en relación con el control anterior y presencia de fluido intra o subretinal a la tomografía de coherencia óptica (OCT).

SAILOR

El estudio SAILOR evaluó la eficacia y la seguridad de ranibizumab bajo el régimen PRN en 4.300 pacientes con degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular⁴. Los pacientes fueron inyectados con 3 dosis de carga continuando con visitas de monitoreo cada 3 meses para evaluar necesidad de reinyección. Si bien los criterios de reinyección fueron disminución de AV y presencia de líquido al OCT, los intervalos de 3 meses entre las visitas permitieron en un gran número de pacientes la reactivación de la enfermedad con el consiguiente deterioro visual. Mostraron una media de mejoría de AV levemente superior a 2 letras en promedio a 12 meses en la rama ranibizumab 0,5 y aún menor en la rama ranibizumab 0,3.

PrONTO

En contraste, el estudio PrONTO, que analizó a un acotado grupo de pacientes también en estrategia PRN pero con un régimen de moni-

toreo mensual y estrictos parámetros de retratamiento, mostró distintos resultados visuales a 12 meses, con ganancias de AV similares a las de los estudios pivotales⁵. Esta evidencia pareciera indicar que sólo los regímenes PRN en los cuales las visitas de monitoreo son muy seguidas —de manera de poder reaccionar rápidamente ante una reactivación de la enfermedad— pueden lograr niveles de AV similares a los obtenidos con dosis mensuales.

Si bien los resultados de los estudios clínicos iniciales mostraron una mejoría sustancial en el curso de la enfermedad, éstos contrastan con lo que luego fue reportado en estudios de vida real debido a la dificultad para conseguir una adhesión al tratamiento y un régimen de visitas estricto por parte de los pacientes.

WAVE

El estudio prospectivo WAVE enroló 3.470 pacientes que recibieron 3 dosis mensuales de ranibizumab seguidas por un régimen PRN⁶. Tuvo una media de 4.34 inyecciones a lo largo de 12 meses y sólo un tercio de los pacientes recibió inyecciones luego de la fase de carga, lo cual muestra claramente la dificultad en la adhesión al tratamiento. La AV media mejoró luego de las 3 dosis iniciales para caer a los 12 meses a valores similares al inicio. Subjetivamente el 46% de los pacientes se encontraba mejor luego del tercer mes, pero al final del estudio sólo el 29% percibía esa mejoría.

En concordancia con lo anterior, en el estudio AURA⁷, que evaluó en forma retrospectiva 2227 pacientes en 8 países, mostró también una mejoría inicial de AV, en los 6 primeros meses, pero que no pudo ser mantenida en el tiempo, con una media de 5 y 2.2 inyecciones en el primero y segundo año respectivamente. Lo cual muestra claramente también la baja frecuencia de inyecciones que muchas veces se obtiene en un escenario de vida real. Cabe destacar la significativa diferencia en AV a largo plazo entre los pacientes que recibieron inicialmente las 3 dosis mensuales de carga, comparado con los que no la recibieron.

LUMINOUS

El estudio LUMINOUS evaluó prospectivamente más de 30.000 pacientes tratados con ranibizumab en distintas patologías⁸. Se enrolaron 6.241 pacientes en la rama DMAE neovascular y los resultados a 12 meses mostraron una media de 5.1 inyecciones y una mejoría de AV de 3.1 letras promedio, lo cual va en sintonía con los antes mencionados estudios de vida real WAVE y AURA.

Los promedios de mejoría visual y la cantidad de inyecciones a lo largo del primer año, dista mucho de lo reportado en los estudios pivotaes. En coincidencia con el estudio AURA, también los pacientes con las 3 dosis de carga iniciales tuvieron una mejor evolución a 12 meses, y a mayor cantidad de inyecciones, mayor ganancia de AV. Se resalta también la necesidad de disminuir al máximo el lapso de tiempo entre el diagnóstico y la primera inyección, situación que sin duda ejerce un efecto negativo a largo plazo en una patología que muchas veces tiene una rápida evolución del deterioro visual.

A su vez, se evidenció una mejor ganancia de AV media al año en algunos países, probablemente vinculado con la frecuente implementación en los mismos de la estrategia tratar y extender (T&E) por sobre PRN.

Conclusiones

La evidencia avala fuertemente el efecto beneficioso de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular.

Es de gran importancia la realización de una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales, lo cual no solamente mejora los niveles de agudeza visual final sino también disminuye el número de inyecciones necesarias durante el primer año.

Es clave la reducción del tiempo de espera entre el diagnóstico y la primera inyección, el cual se prolonga muchas veces en nuestro medio por la burocracia del sistema sanitario.

El régimen de tratamiento que mejor resultado visual otorga es el de dosis mensuales fijas; sin embargo, en un escenario de vida real es impracticable para la gran mayoría de los pacientes por la carga económica y emocional que implica, y a su vez demanda un gran esfuerzo del sistema de salud.

La alternativa PRN es absolutamente válida si se fija un esquema de visitas y monitoreo frecuente que permita tratar rápidamente las reactivaciones. Una alternativa eficaz y que se acerca bastante a los resultados de los esquemas mensuales fijos es el régimen T&E que implica encontrar una frecuencia de inyecciones individualizada para cada paciente optimizando los recursos económicos y humanos.

Referencias

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P *et al.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.004
4. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.024
5. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE *et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.01.024

6. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F *et al.* Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study: a non-interventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 540-546. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02493.x
7. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327
8. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F *et al.*; all the LUMINOUS study investigators. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina* 2020; 40: 1673-1685. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670

Aflibercept

Prof. Dr. Marcelo Zas

Jefe de la Sección Retina, Cátedra de Oftalmología. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA)

Aflibercept está aprobado para el tratamiento de DMAE-neovascular (DMAEn) desde 2011 por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y desde 2013 en la República Argentina. En nuestro país está aprobado también para el tratamiento de edema macular diabético (EMD), oclusión venosa central de la retina (ORVC), oclusión de rama venosa de la retina (ORV) y la membrana neovascular (MNV) miópica.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que comprende porciones de VEGFR-1 humano y dominios extracelulares de VEGFR-2 que se fusionan con la porción Fc de IgG1 humana. Fue diseñado específicamente para la unión de alta afinidad tanto al VEGF como al PGF (acción multitarget). Los datos de estudios independientes sugieren que aflibercept tiene una mayor afinidad de unión al VEGF-A que otros agentes anti-VEGF y sus receptores nativos¹.

Tiene una afinidad de unión al VEGF-A de casi 100 veces superior a la de ranibizumab, resultando en la mayor afinidad de unión a VEGF y la vida media intraocular más larga. Los datos de estudios independientes sugieren que el tiempo medio de supresión del VEGF de aflibercept es aproximadamente el doble que el de ranibizumab. La duración media de la supresión de VEGF-A en humor acuoso fue de 71 ± 18 días para aflibercept, lo que respalda su uso en regímenes con intervalos de tratamiento de más de 8 semanas².

Los estudios VIEW 1 y 2 son las investigaciones pivotaes de aflibercept en DMAE³. Son estudios de doble enmascaramiento, multicéntricos, de grupos paralelos que evalúan la no inferioridad de aflibercept en comparación con ranibizumab

en la proporción de pacientes que mantienen la visión (definida como una pérdida de <15 letras del ETDRS desde el inicio) en la semana 52.

En la semana 52, la dosis bimestral de aflibercept proporcionó una eficacia equivalente al ranibizumab mensual. A partir de la semana 52 los pacientes tuvieron monitoreo mensual y solo fueron tratados si cumplían con los criterios de retratamiento previamente especificados; de lo contrario, el tratamiento se aplazó hasta un máximo de 12 semanas. Aflibercept logró ganancias de visión sólidas después de la fase de carga que se mantuvieron hasta el segundo año con un 48% de pacientes que extendieron sus intervalos a 12 semanas.

En la extensión del estudio VIEW se pueden ver que los resultados de ganancias visuales logrados a los 2 años se mantienen a los 4 años con intervalos de hasta 12 semanas⁴. Los estudios ALTAIR y ARIES evaluaron la eficacia de los regímenes de dosis de tratar y extender (T&E) de aflibercept en pacientes sin tratamiento previo con DMAEn o neovascular⁵⁻⁶.

El estudio ALTAIR es aleatorio, abierto y de fase IV que evalúa la eficacia y la seguridad de dosis repetidas de aflibercept intravítreo con intervalos de tratamiento variables en sujetos japoneses con DMAEn. El estudio ALTAIR fue diseñado para evaluar la eficacia de dos regímenes de T&E de aflibercept diferentes en DMAEn.

Las ganancias de visión logradas en el año 1 se mantuvieron hasta la semana 96 con menos de 4 inyecciones en el año 2 en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes recibieron alrededor de la mitad de la cantidad de inyecciones en el año 2 en comparación con el año 1 con una dosis con-

tinua de T&E. En la semana 96 hasta el 60% de los pacientes se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más y más del 40% de los pacientes se mantuvo en el intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas.

El estudio ARIES es aleatorio, abierto, de control activo, en grupo paralelo fase IV/IIIb que evalúa el tratamiento de DMAEn durante 2 años con un régimen de T&E de 2 mg de aflibercept intravítreo. Fue diseñado para evaluar la eficacia del inicio “temprano” frente al “tardío” de T&E con aflibercept en DMAEn durante 2 años. Después de la cuarta inyección en la semana 16, un total de 271 pacientes fueron aleatorizados del mismo modo en uno de los dos grupos: un grupo de T&E de *inicio temprano* y otro creado para recibir T&E en el segundo año, es decir, T&E de *inicio tardío*. Las ganancias rápidas de visión se mantuvieron hasta la semana 104 y fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Con respecto del objetivo principal del estudio ARIES, el T&E de inicio temprano no fue inferior, con una inyección menos al T&E de inicio tardío en el análisis final de la semana 104. Para la semana 104, aproximadamente el 50% de los pacientes en ambos grupos se mantuvieron en intervalos de 12 semanas o más y aproximadamente el 30% de los pacientes en ambos grupos se mantuvo en intervalos de 16 semanas.

En una revisión sistemática, Garweg y colaboradores observaron en 2019 que el 43% de los ojos tratados con aflibercept se mantuvo en intervalos de ≥ 12 semanas al final del segundo año⁷. El 43,0% de los 1.102 ojos se mantuvo en intervalos de inyección ≥ 12 semanas. Esta revisión sistemática analiza la evidencia publicada de ensayos clínicos y la práctica en el mundo real en pacientes con DMAEn tratados con dosis de aflibercept en intervalos prolongados de ≥ 12 semanas, demostrando excelentes ganancias de visión a largo plazo con una reducción notable de la carga del tratamiento en el segundo año. Este artículo de revisión analiza los resultados de cuatro estudios (un ensayo clínico controlado prospectivo y tres estudios retrospectivos). Todos los estudios incluyeron una fase de carga de 3 inyecciones anti-VEGF y un seguimiento mínimo de 2 años. En todos estos estudios, aflibercept logró ganancias medias

de AV de 7,1 letras del ETDRS en el primer año y 6,9 letras del ETDRS en el segundo año, con una reducción media de 2,9 inyecciones de 7,4 en el primer año a 4,5 en el segundo.

Además, la monoterapia con aflibercept logra resultados visuales sólidos en pacientes con subtipos de DMAEn, como la vasculopatía coroidea polipodea (PCV, por sus siglas en inglés).

Las ganancias de visión reportadas en el estudio PLANET son comparables a las observadas en otros estudios de monoterapia proactiva con aflibercept en PCV⁸.

Existe una base de datos de “evidencia en mundo real” (RWE) en crecimiento que contiene actualmente información de alrededor de 25.000 pacientes en aproximadamente 20 países y que proporciona información muy valiosa sobre el uso de aflibercept en la práctica clínica.

Aflibercept ha demostrado la capacidad de mantener ganancias de visión sólidas con intervalos de dosis prolongados (≥ 12 semanas) en la práctica clínica habitual.

Aflibercept tiene un perfil de seguridad bien establecido en todos los estudios clínicos respaldados con datos de estudios de práctica clínica real y se ha usado por más de 9 años en el mundo, tiene más de 5,2 millones de pacientes/año en tratamiento y se han vendido más de 37 millones de viales desde su lanzamiento. Tiene un perfil de seguridad ocular y sistémico bien establecido en ensayos clínicos en múltiples indicaciones y la monitorización de farmacovigilancia en la clínica habitual demuestra que se tolera bien en la práctica clínica.

La tasa de inflamación intraocular en la práctica clínica se ha mantenido en niveles bajos con un 0,012%. La tasa de endoftalmítis se mantuvo en niveles bajos con un 0,007%. La tasa de notificación poscomercialización de vasculitis ocular (retinal) tras la administración de es del 0,00003%. Hasta la fecha no hay nuevas preocupaciones de seguridad con respecto del desarrollo de vasculitis retinal y/u oclusión vascular retinal que pueda resultar en una pérdida de visión severa después de la inyección intravítrea de aflibercept⁹⁻¹⁰.

El prospecto actual indica que la dosis recomendada de Eylia[®] es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 μ L¹¹. El tratamiento con Eylia[®] se inicia con

una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a 2 meses. En función de los resultados visuales y anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más utilizando una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento. No es necesario realizar un monitoreo entre inyecciones.

Finalmente, de acuerdo con el criterio médico, el programa de visitas de monitoreo puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones. Hasta la actualidad no se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses entre inyecciones.

Referencias

1. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q *et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6
2. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 532-536. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.025
3. Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [corrección publicada en *Ophthalmology* 2013; 120: 209-210]. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548. doi:10.1016/j.opht.2012.09.006
4. Kaiser PK, Singer M, Tolentino M *et al.* Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: VIEW 1 Extension Study. *Ophthalmol Retina* 2017; 1: 304-313. doi:10.1016/j.oret.2017.01.004
5. Ohji M, Takahashi K, Okada AA *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR : a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2020; 37: 1173-1187. doi:10.1007/s12325-020-01236-x
6. Mitchell P, Holz FG, Hykin P *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES study. *Retina* 2021. doi:10.1097/IAE.0000000000003128. doi:10.1097/IAE.0000000000003128
7. Garweg JG. Twelve-week dosing with aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1289-1295. doi:10.2147/OPTH.S185756
8. Lee WK, Iida T, Ogura Y *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: a randomized clinical trial [corrección en *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 840]. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 786-793. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1804
9. Jain A, Chea S, Matsumiya W *et al.* Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18: 100687. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100687
10. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS *et al.* Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal aflibercept injection in randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1511-1520. doi:10.1016/j.opht.2016.02.046
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición no. 5.602*. Buenos Aires, 29 mayo 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_5602-17.pdf

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA DMAE NEOVASCULAR

Brolucizumab

Dr. Martín Charles

Codirector de Charles Centro Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina.

El brolucizumab es una terapia anti-VEGF de última generación para el tratamiento de la DMAE neovascular, que es un innovador fragmento de anticuerpo de cadena simple humanizado (scFc)¹⁻². Es el primero en su tipo para uso oftálmico, diseñado para lograr una mejor concentración del fármaco con una sola inyección, una rápida penetración en los tejidos y un efecto duradero en general.

Tiene un peso molecular de 26 kDA, lo cual permite inyectar entre un 11.2-13.3 más molécula por inyección que aflibercept, que fue su comparador. La droga fue aprobada por FDA en octubre de 2019¹ y por nuestra entidad regulatoria ANMAT en junio de 2020 y se encuentra comercialmente disponible desde febrero de 2021. Su nombre comercial es VSIQQ® y pertenece al laboratorio Novartis (Basilea, Suiza).

También fue aprobada por distintas entidades regulatorias en todo el mundo, como la Agencia Europea de Medicamentos (febrero 2020) y agencias similares en el Reino Unido y en Australia, entre otras. Los estudios pivotaes llamados Hawk y Harrier (H&H) demostraron la eficacia de la droga, con agudezas visuales no inferiores a aflibercept, con un margen de 4 letras y resultados anatómicos comprobados por OCT donde se evidenció un mayor secado de la retina en todas las visitas, aun inyectando menos³.

Durabilidad

Más de un 50% de los pacientes tratados con brolucizumab lograron mantenerse en tratamiento con intervalos de cada 12 semanas durante el primer año de tratamiento, y de estos pacientes

más del 80% se mantuvo en el mismo intervalo (Q12W) durante el segundo año de tratamiento³.

El comparador fue aflibercept en dosis fijas cada 8 semanas. Si bien los estudios H&H mostraron buena durabilidad de la droga, actualmente está en marcha el estudio “Talon” donde se compara aflibercept versus brolucizumab en modalidad T&E luego de la dosis de carga.

Seguridad

Brolucizumab exhibió un perfil de seguridad general bien tolerado y comparable con los otros anti VEGFs. Los estudios pivotaes mostraron los siguientes índices de inflamación intraocular³:

- 4% inflamación
- 3% inflamación más vasculitis
- 2% inflamación más vasculitis más oclusión vascular
- 1% pérdida de 15 letras o más

Brolucizumab presentó igual proporción de pérdida visual que aflibercept. Se evidenció que no todos los pacientes que presentaron un cuadro de inflamación perdieron visión, sino que algunos hasta ganaron AV a pesar de haber cursado un cuadro inflamatorio⁴. Igualmente, acorde a recientes publicaciones, el aspecto de la vasculitis debe ser considerado por el médico tratante y estar expectante para actuar ante su aparición⁴⁻⁸.

Conclusiones

Resultados visuales y anatómicos

Las ganancias de agudezas visuales obtenidas por brolucizumab a la semana 48 se mantuvieron

hasta la semana 96. Luego de la dosis de carga menos pacientes con brolocizumab presentaron actividad de la enfermedad. Los resultados anatómicos evidenciados por OCT fueron superiores también demostrando un rápido “secado” de la retina y logrando un mejor control de líquido a lo largo de los 2 años de tratamiento.

Potencial durabilidad

Quedó demostrado que más de un 50 % de los pacientes logró mantenerse en dosis de cada 12 semanas luego de la dosis de carga. Con el estudio Talon (T&E) se evaluará una mejor durabilidad de la droga.

Seguridad

Brolucizumab presenta un perfil de seguridad aceptable, aunque requiere atención sobre reacción inflamatoria intraocular.

Potencial de eficacia

Posiblemente se requiera de un menor número de inyecciones para controlar la enfermedad, algo que se deberá confirmar en futuros estudios.

Referencias

1. Markham A. Brolucizumab: first approval. *Drugs* 2019; 79: 1997-2000. doi:10.1007/s40265-019-01231-9
2. Nguyen QD, Das A, Do DV *et al.* Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 963-976. doi:10.1016/j.ophtha.2019.12.031
3. Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
4. Dugel PU, Singh RP, Koh A *et al.* HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 89-99. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.028
5. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology* 2020; 127: 1345-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017
6. Baumal CR, Bodaghi B, Singer M *et al.* Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolucizumab treatment. *Ophthalmol Retina* 2021; 5: 519-527. doi:10.1016/j.oret.2020.09.020
7. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ *et al.* Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolucizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2021; 128: 1050-1059. doi:10.1016/j.ophtha.2020.11.011
8. Sharma A, Kumar N, Parachuri N *et al.* Brolucizumab-related retinal vasculitis: emerging disconnect between clinical trials and real world. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1292-1294. doi:10.1038/s41433-020-01227-w

Futuras terapias para la DMAE: el faricimab

Dr. Patricio Schlottmann

Director del Departamento de Oftalmología, Organización Médica de Investigación, Buenos Aires, Argentina.

El faricimab es el primer anticuerpo monoclonal biespecífico en investigación para uso en oftalmología y cuenta con una molécula que tiene capacidad de bloquear el VEGF A y la angiopoyetina 2 mediante sus dos porciones Fab¹⁻².

La vía de la angiopoyetina tiene dos mediadores que interactúan con el receptor Tie 2 y la angiopoyetina 1 (Ang1) es un agonista del receptor TIE2 que estimula la maduración y la estabilidad vascular³⁻⁴. La angiopoyetina 2 (Ang2) es un potente antagonista que compite con la Ang1, previniendo la activación del receptor Tie2, lo que lleva a la desestabilización vascular. En condiciones de hipoxia, hiperglucemia e inflamación se produce el *switch* angiogénico. Esta activación produce un aumento de la expresión de Ang 2 y VEGF A, mientras que los niveles de Ang1 se mantienen estables. Las células endoteliales se activan con los niveles elevados de Ang2 y aumenta la sensibilidad al VEGF. Esto lleva a un aumento de la permeabilidad y neovascularización³⁻⁴. El faricimab inhibe la cascada dependiente del VEGF A como la vía de la angiopoyetina por inhibición de Ang2. Posee además una porción Fc modificada para evitar la salida a circulación sistémica³.

En los estudios de fase 2 Avenue y Stairway, el faricimab en dosis de 6 mg mostró alta eficacia y durabilidad⁵. Actualmente se encuentran en curso los estudios Tenaya y Lucerne, de fase 3. Los resultados primarios del primer año mostraron ganancias visuales no inferiores al aflibercept —el comparador del estudio— con un secado de retina superior (resultados presentados en el congreso ARVO 2021).

El resultado más significativo de los estudios al año se dieron en la alta durabilidad del faricimab, que logró tratar en forma personalizada cada 16

semanas al 45% de los pacientes, cada 12 semanas al 33% y 34% y cada 8 semanas, al 20% y 22%.

En resumen, el faricimab en dosis de 6 mg cada 12 semanas o más (77% y 79%) mostró la misma agudeza visual y un mayor secado de la retina que el aflibercept usado cada 8 semanas en pacientes con DMAE neovascular. Asimismo, la seguridad no mostró eventos inflamatorios de importancia.

Referencias

1. Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V *et al.* Tie-2/angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 861-869. doi:10.1080/13543784.2019.1667333
2. Sahni J, Patel SS, Dugel PU *et al.* Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1155-1170. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.023
3. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC *et al.* The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina* 2021; 41: 1-19. doi:10.1097/IAE.0000000000003003
4. Jousseaume AM, Ricci F, Paris LP *et al.* Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of pre-clinical data. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1305-1316. doi:10.1038/s41433-020-01377-x
5. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(3):193-200. doi:10.1080/13543784.2021.1879791

Otras drogas en estudio para DMAE neovascular

Dr. Pedro J. Nuova

Director médico de OCULARYB Oftalmoclínica, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Se describirán a continuación las diferentes drogas que están en estudio para el tratamiento de la DMAE neovascular.

1. Terapia Génica en DMAEn

Las terapias génicas consisten en una única inyección intraocular de un virus modificado que se introduce en las células de la retina y contiene un segmento de ADN que codifica un anticuerpo o fragmento de él diseñado. De esta manera inhibe el VEGF con el objetivo de que las células de la retina sinteticen anti-VEGF y los pacientes no tengan que recurrir a sucesivas inyecciones¹⁻². Actualmente hay varios estudios en progreso y se describirán a continuación.

RGX-314

Estudio fase 1/2a de RGX-314

Participaron 42 pacientes en 5 cohortes de dosis crecientes³. Los pacientes elegibles para el estudio fueron tratados previamente con agentes anti-VEGF y mostraron una respuesta. La mayoría requirió inyecciones muy frecuentes para mantener el control de la enfermedad. Tras someterse a la vitrectomía y a la inyección subretinal de RGX-314, los pacientes se sometieron a un seguimiento cada 4 semanas.

Podían recibir una inyección de anti-VEGF a discreción del investigador si presentaban un aumento —nuevo o persistente— de líquido relacionado con la neovascularización coroidea, una pérdida de visión mayor o igual a 5 letras asociada con el líquido o una nueva hemorragia ocular.

El criterio de valoración principal del estudio se centra en la seguridad. Los cambios pigmenta-

rios de la retina representaron el acontecimiento adverso ocular más común registrado en el estudio (76%). La mayoría (70%) fueron leves y sólo 1 fue grave. La carga media de inyecciones anualizadas en la cohorte 3 se redujo en un 68% durante el primer año tras la administración de RGX-314 y en más de un 60% durante el segundo año.

La cohorte 5 tuvo una reducción del 84% en la carga media anualizada de inyecciones de anti-VEGF. Los niveles de proteína RGX-314 medidos en muestras acuosas mostraron una respuesta dependiente de la dosis en las cinco cohortes.

ATMOSPHERE

Este estudio clínico de fase 2b/3 aleatorizado, parcialmente enmascarado y controlado, evaluará la eficacia y seguridad de la terapia génica RGX-314 en participantes con DMAEn²⁻³. El estudio evaluará 2 niveles de dosis de RGX-314 subretinal en relación con ranibizumab. El criterio de valoración principal de este estudio es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida de RGX-314 en relación con ranibizumab.

Aproximadamente 300 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en uno de los 3 brazos. La fecha de comienzo del estudio fue el 29 de diciembre de 2020, con fecha de finalización primaria estimada para marzo de 2023 y fecha de finalización del estudio en marzo de 2024.

AAVIATE

Es un estudio de fase 2, aleatorizado, de escalamiento de dosis y controlado con ranibizumab para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia génica RGX-314 administrada mediante una o dos inyecciones en el espacio supracoroideo en participantes con DMAEn²⁻³.

Aproximadamente 40 participantes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión se inscribirán en una de las 2 cohortes de dosis y tendrán un grupo control con ranibizumab mensual intravítreo (0,5 mg).

El criterio de valoración principal es el cambio medio en la agudeza visual mejor corregida en la semana 40. El reclutamiento comenzó el 13 de agosto de 2020; se completaron los datos el 15 de febrero de 2021 y la fecha de finalización del estudio se estima para el 15 de febrero de 2022.

ADVM-022

ADVM-022 (AAV.7m8-aflibercept) es un vector de terapia génica de virus adeno asociado de replicación deficiente (AAV.7m8) recombinante que lleva una secuencia codificante para aflibercept (aplicación intravítrea)⁴⁻⁵.

OPTIC

Es un estudio abierto, multicéntrico y de rango de dosis que evalúa 2 niveles de dosis en hasta 30 sujetos (15 por dosis) con DMAEn. El criterio de valoración principal es la seguridad y tolerancia de ADVM-022 hasta 104 semanas después del tratamiento. Es un estudio abierto de fase 1 con fecha de inicio el 14 de noviembre de 2018 y fecha de terminación prevista para el 1° de junio de 2022.

En el grupo con la dosis más alta se han demostrado efectos terapéuticos a largo plazo: un 100% de los pacientes (6/6) no ha necesitado inyecciones de anti-VEGF un año después de la administración de la terapia. El evento adverso más común ha sido la inflamación intraocular de bajo grado sin efectos adversos graves. No ha habido evidencia clínica o a través de la prueba con fluoresceína de vasculitis retinal, retinitis o coroiditis.

Adverum ha planeado lanzar dos estudios de fase III, cada uno de 450 pacientes (PIVOTAL-a y PIVOTAL-b) en el cuarto trimestre de 2021 que comparan el candidato de terapia génica con aflibercept cada 2 meses en pacientes recién diagnosticados de DMAEn.

2. Conjugados de biopolímeros y anticuerpos (ABC)

KSI-301

El fármaco en investigación KSI-301 es un conjugado de biopolímero y anticuerpos anti-VEGF intravítreo (ABC) diseñado para mantener niveles de fármaco potentes y eficaces en los tejidos oculares durante más tiempo que los agentes existentes⁶. El concepto es maximizar la durabilidad intraocular aprovechando el tamaño y la dosis molar. El peso molecular de KSI-301 es de 950 kDa frente a 48 kDa para ranibizumab y 115 kDa para aflibercept. Esto, combinado con una dosis molar 3,5 veces mayor que aflibercept, conduce a un efecto anti-VEGF intraocular estimado a los tres meses que se ha calculado —según estudios preclínicos— en 1.000 veces mayor que aflibercept.

Estudio de fase 1b

Kodiak Sciences anunció datos de 1 año del estudio de fase 1b en curso de KSI-301⁶. Los últimos resultados informaron eficacia hasta cinco meses después de la última dosis de carga.

Dos tercios de los pacientes en cada cohorte de enfermedad logran un intervalo libre de tratamiento de 6 meses o más en la marca de 1 año. Se administró un promedio de solo 2 retratamientos en los 10 meses posteriores a las tres dosis de carga en pacientes con DMAEn.

El perfil de seguridad de KSI-301 fue excelente, ahora con más de 700 dosis administradas en el estudio de fase 1b.

Estudio de fase 2b/3 (DAZZLE)

Un estudio multicéntrico de fase 2b/3, prospectivo, aleatorizado, de doble enmascaramiento, que evaluará la eficacia, seguridad, durabilidad y farmacocinética de KSI-301 administrado a intervalos de 12, 16 y 20 semanas en comparación con aflibercept una vez cada 8 semanas, en participantes con DMAEn sin tratamiento previo⁶. Los pacientes son aleatorizados 1:1 en dos brazos de tratamiento: KSI-301 5 mg y aflibercept

2 mg. El estudio inscribió a más de 550 pacientes en todo el mundo, se inició en octubre de 2019, completó la inscripción en noviembre de 2020 y los resultados principales se esperan para principios de 2022.

3. Sunitinib

Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa y está autorizado para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer neuroendocrino pancreático⁷. Es un potente inhibidor de la angiogenesis y casi tres veces más efectivo que bevacizumab⁸.

Estudio de fase 1/2a (ADAGIO)

Graybug Vision completó un estudio de fase 1/2a (ADAGIO) de GB-102 en el primer trimestre de 2019 que cumplió con su objetivo principal de seguridad y tolerancia, y proporcionó evidencia de una señal biológica duradera de seis meses o más con una sola inyección ITV en 32 pacientes con DMAEn⁹⁻¹⁰. El ensayo contenía 4 grupos (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg o 2 mg) como cohortes de dosis crecientes y los pacientes fueron seguidos durante 8 meses. No se informaron toxicidades limitantes de la dosis, eventos adversos graves relacionados con el fármaco o casos de inflamación. El 88% de los pacientes se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 3 meses y el 68% se mantuvo con una dosis única de GB-102 a los 6 meses.

El 28% de los pacientes presentaba una agregación incompleta de GB-102 y partículas bioabsorbibles que ingresaban a la cámara anterior del ojo. Esto fue autolimitado y reversible sin secuelas a largo plazo.

Estudio de fase 2b/3 (ALTISSIMO)

ALTISSIMO es un estudio controlado y aleatorizado de 3 brazos y de 12 meses de duración que evalúa dos niveles de dosis de GB-102 (1 mg y 2 mg) administrados cada 6 meses en comparación con aflibercept (2 mg) administrado cada 2 meses

en pacientes con DMAEn. De los 56 pacientes que se inscribieron en ALTISSIMO, 50 completaron la fase de tratamiento de 12 meses realizada en 33 sitios de estudio en los Estados Unidos¹¹.

El análisis del grupo de ALTISSIMO 1 mg muestra que el criterio principal de valoración del tiempo medio hasta la primera terapia de apoyo fue de 5 meses. Además, el 48% de los pacientes no requirió terapia de apoyo durante al menos 6 meses ni el 62% de los pacientes durante al menos 4 meses o más. En general, la dosis de 1 mg funcionó mejor que la de 2 mg y GB-102 1 mg fue bien tolerado. No hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco. Se detectó medicación en la cámara anterior en menos del 10% de las inyecciones de 1 mg de GB-102. No se observó inflamación que amenazara la visión y no se informó un aumento en la presión intraocular. Los pacientes continuarán con visitas mensuales hasta el punto en el que requieran terapia de apoyo adicional hasta un máximo de 6 meses. A la fecha, 22 pacientes han completado con éxito 2 meses o más de este período de extensión de 6 meses sin la necesidad de un tratamiento adicional. Los hallazgos servirán para planear el diseño del programa de ensayos clínicos de fase 3 de Graybug en DMAEn que se espera que se inicie en la segunda mitad de 2021.

Conclusiones

Hasta la actualidad existen tres grandes frentes terapéuticos en lo referente a nuevos desarrollos farmacológicos. Por un lado, mediante la terapia génica, con el producto RGX-314 (estudio ATMOSPHERE en fase 2b/3 y con el desarrollo AAVIATE en fase 2) y con ADVIM-022 (estudio OPTIC, en fase 1). En segundo lugar, está el producto KSI-301: cuyo estudio DAZZLE se encuentra en fase 2b/3. Y finalmente el sunitinib, cuyo estudio "ALTISSIMO" se encuentra en su fase 2b/3 de desarrollo. Estas son nuevas opciones terapéuticas de las que habrá que esperar su evolución y los resultados de sus respectivos ensayos clínicos multicéntricos.

Referencias

1. Moore NA, Bracha P, Hussain RM *et al.* Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 1235-1244. doi:10.1080/14712598.2017.1356817
2. Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, Michaelides M. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 151-157. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316195
3. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 250-259. doi:10.1097/APO.0000000000000291
4. Grishanin R, Vuilleminot B, Sharma P *et al.* Preclinical evaluation of ADVN-022, a novel gene therapy approach to treating wet age-related macular degeneration. *Mol Ther* 2019; 27: 118-129. doi:10.1016/j.ymthe.2018.11.003
5. Gelfman CM, Grishanin R, Bender KO *et al.* Comprehensive preclinical assessment of ADVN-022, an intravitreal anti-vegf gene therapy for the treatment of neovascular AMD and diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2021; 37: 181-190. doi:10.1089/jop.2021.0001
6. Hussain RM, Shaikat BA, Ciulla LM *et al.* Vascular endothelial growth factor antagonists: promising players in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15: 2653-2665. doi:10.2147/DDDT.S295223
7. Cabebe E, Wakelee H. Sunitinib: a newly approved small-molecule inhibitor of angiogenesis. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 387-398. doi:10.1358/dot.2006.42.6.985633
8. Manzo A, Montanino A, Carillio G *et al.* Angiogenesis inhibitors in NSCLC. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2021. doi:10.3390/ijms18102021
9. Bhatt P, Narvekar P, Lalani R *et al.* An in vitro assessment of thermo-reversible gel formulation containing sunitinib nanoparticles for neovascular age-related macular degeneration. *AAPS PharmSciTech* 2019; 20: 281. doi:10.1208/s12249-019-1474-0
10. Tsujinaka H, Fu J, Shen J *et al.* Sustained treatment of retinal vascular diseases with self-aggregating sunitinib microparticles. *Nat Commun* 2020; 11: 694. doi:10.1038/s41467-020-14340-x
11. Hutton D. Preliminary topline results from Phase 2b ALTISSIMO trial unveiled. *Ophthalmology Times*, May 2021. Disponible en: <https://www.ophtalmologytimes.com/view/preliminary-topline-results-from-phase-2b-altissimo-trial-unveiled>

Dispositivos de liberación prolongada

Prof. Dr. Arturo Alezzandrini

Profesor y director de Oftalmos Instituto Oftalmológico, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La DMAE sigue siendo una de las principales causas de pérdida de la visión a pesar del uso generalizado de tratamientos intravítreos eficaces contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)¹⁻³. Aunque el tratamiento anti-VEGF es eficaz para muchos pacientes²⁻³, existe una necesidad insatisfecha de estrategias de tratamiento de DMAE que aborden las prioridades para los pacientes, los proveedores de atención médica y los cuidadores, incluido la mejora y el mantenimiento de la visión y, al mismo tiempo, la reducción de la frecuencia del tratamiento, el uso de los recursos de la clínica y el impacto económico y social asociado con la prestación de cuidados.

Sistema de liberación continua o prolongada o port delivery system (PDS) con ranibizumab 100 mg/ml

El PDS es un innovador sistema de administración ocular de fármacos de colocación permanente y en investigación. Consiste en un implante colocado quirúrgicamente para la administración continua de una formulación personalizada de ranibizumab en el vítreo⁴. Este implante de PDS con ranibizumab se inserta a través de una esclerectomía (el implante posee un tabique autosellante que permite su relleno). A su vez tiene un depósito para almacenar la formulación de ranibizumab en dosis de 100 mg/ml⁴⁻⁵.

Este sistema ha sido diseñado para reducir la carga de tratamiento a través de la continua administración intravítrea de una formulación espe-

cializada de ranibizumab. Después de ser implantado quirúrgicamente, el PDS libera la droga en el vítreo a través de la difusión pasiva, lo que resulta en la liberación sostenida y continua de ranibizumab durante períodos prolongados de tiempo⁴.

Estudios clínicos

La eficacia y seguridad del PDS se evaluó en estudios de fase 1 (NCT01186432)⁶, fase 2 (NCT02510794)⁷ y fase 3 (NCT03677934)⁸. Todos los pacientes de los estudios habían recibido tratamiento previo con anti-VEGF y se confirmó que respondieron a esta terapia. A continuación, se describirán brevemente los aspectos más relevantes.

Análisis del estudio Ladder de fase 2

El ensayo Ladder de fase 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con tratamiento activo y de rango de dosis diseñado para caracterizar el efecto del tratamiento, la durabilidad y la seguridad del PDS lleno con 1 de 3 formulaciones personalizadas de ranibizumab (10 mg/ml, 40 mg/ml y 100 mg/ml) en comparación con ranibizumab intravítrea mensual de 0,5 mg en pacientes con DMAE que responden al tratamiento anti-VEGF^{4,9}. Los resultados anatómicos y de visión con PDS 100 mg/ml y ranibizumab mensual de 0,5 mg fueron generalmente comparables durante una media de 22 meses en el estudio⁹. Al final del análisis de esa investigación, el tiempo medio hasta el primer recambio de implante en el PDS 100 mg/ml fue de 15,8 meses, y el 80% de los pacientes pasó \geq 6 meses sin cumplir los criterios de recambio. El procedimiento de inserción del implante de

PDS optimizado y el procedimiento de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados⁹. Estos resultados apoyaron la investigación adicional del PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo de relleno cada 24 semanas (Q24W) en Archway⁸.

Análisis del ensayo Archway de fase 3

En el ensayo Archway de fase 3 se utilizó un comparador activo multicéntrico, aleatorizado, abierto, diseñado para evaluar la no inferioridad y la equivalencia en la eficacia (medida por el cambio desde el inicio en la mejor agudeza visual corregida [MAVC] promedio de las semanas 36 y 40) del PDS con ranibizumab 100 mg/ml con recambio fijo Q24W versus ranibizumab intravítreo 0,5 mg cada 4 semanas (Q4W; ranibizumab mensual) en pacientes con DMAE⁸.

Si bien sus resultados aún no han sido publicados, a continuación se presentarán datos que surgen de los informes recientemente presentados en congresos internacionales¹⁰⁻¹² donde el PDS demostró resultados de visión *no inferiores* y *equivalentes* en comparación con las inyecciones mensuales de ranibizumab.

Los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado y en general el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable.

Los datos demográficos y las características oculares basales estuvieron bien equilibrados entre los brazos de tratamiento. Los pacientes fueron tratados previamente (media de 5,0 inyecciones previas de anti-VEGF de cualquier agente) con buena visión al inicio del estudio (equivalente de Snellen aproximado, 20/32).

Archway cumplió con su criterio de valoración principal. El PDS fue *no inferior* y resultó *equivalente* a ranibizumab intravítreo mensual, según lo medido por el cambio desde el inicio en la MAVC en el promedio de las semanas 36 y 40. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,3 letras (IC del 95%, -1,7, 1,1). El PDS controló el grosor de la retina hasta la semana 40 de manera similar al ranibizumab mensual.

El 98,4% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento suplementario no recibió trata-

miento suplementario con ranibizumab durante el primer intervalo de 6 meses de recambio de medicación.

Hasta la semana 40, los pacientes del grupo de PDS recibieron ~5 veces menos de número total de tratamientos con ranibizumab (inserción de implantes/llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo de 0,5 mg mensuales (2,0 frente a 10,7 inyecciones).

En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable, los pacientes toleraron bien el procedimiento de inserción de implantes PDS y el procedimiento de cambio de llenado. Los resultados de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas de tratamiento.

Los datos presentados septiembre de 2020 mostraron los resultados extendidos a través de ≥ 48 semanas de seguimiento, cubriendo 2 intervalos completos de recambio para pacientes en la rama de PDS¹⁰. El PDS fue no inferior al ranibizumab intravítreo mensual según lo medido por el cambio en la puntuación media de la MAVC desde el valor inicial promediado durante las semanas 44 y 48, lo cual fue consistente con el análisis primario. La diferencia en las medias ajustadas entre los brazos de tratamiento fue de -0,2 (IC del 95%, -1,8, +1,3) letras (equivalencia no probada). El cambio medio ajustado del grosor del punto central con respecto de los resultados de la línea de base fue consistente con el análisis primario hasta la semana 48. El 94,6% de los pacientes con PDS evaluados para tratamiento complementario no recibió tratamiento complementario con ranibizumab durante el segundo intervalo de recambio.

Durante la duración media del tratamiento de 78 semanas, los pacientes del grupo de PDS recibieron ~5 veces menos tratamiento con ranibizumab (llenado inicial, recambio e inyecciones suplementarias) que los pacientes del grupo de ranibizumab intravítreo mensual (3,9 frente a 19,5 tratamientos, respectivamente). En general, el PDS tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable. Los procedimientos de inserción de implantes de PDS y de recambio de relleno fueron generalmente bien tolerados y el perfil de seguridad ocular de PDS no se modificó con respecto del análisis primario, con un promedio de 38 sema-

nas adicionales de seguimiento por paciente. Los hallazgos de seguridad sistémica fueron comparables entre las ramas. Además, en una reciente publicación se ha confirmado su biocompatibilidad y nula toxicidad sistémica y ocular¹³.

Conclusiones

Esta nueva forma de administrar ranibizumab parece ser muy prometedora por sus ventajas, ya que está demostrando su “no inferioridad” respecto de las actuales alternativas. Habrá que considerar a futuro en estudios comparativos, randomizados y con mayor número de pacientes los resultados anatómicos y funcionales a largo plazo de este novedoso sistema de administración medicamentosa.

Referencias

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S *et al*. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5: e1221-e1234. doi:10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST *et al*. Age-related macular degeneration preferred practice pattern® [corrección en *Ophthalmology* 2020; 127: 1279]. *Ophthalmology* 2020; 127: P1-P65. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.024
3. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS *et al*. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age-related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24(2-a Suppl): S3-S15. doi:10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
4. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC *et al*. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1141-1154. doi:10.1016/j.ophtha.2019.03.036
5. Sharma A, Kumar N, Parachuri N *et al*. Ranibizumab port delivery system (RPDS): realising long awaited dream of prolonged VEGF suppression. *Eye (Lond)* 2020; 34: 422-423. doi:10.1038/s41433-019-0479-y
6. ClinicalTrials.gov. Preliminary safety and efficacy of the pds-1.0 in patients with neovascular age related macular degeneration (AMD). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186432> (Consulta: sep. 2021).
7. ClinicalTrials.gov. Study of the efficacy and safety of the ranibizumab port delivery system for sustained delivery of ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration (LADDER). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02510794> . (Consulta: sep. 2021).
8. ClinicalTrials.gov. A phase III study to evaluate the port delivery system implant with ranibizumab compared with monthly ranibizumab injections in participants with wet age-related macular degeneration (Archway). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677934> (Consulta: sep. 2021).
9. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R *et al*. End-of-study results for the Ladder phase 2 trial of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2020; S2468-6530(20)30447-4. doi:10.1016/j.oret.2020.11.004
10. Campochiaro PA. Primary analysis results of the phase 3 Archway trial of the port delivery system with ranibizumab for patients with neovascular AMD. Presented at: American Society of Retinal Specialists Annual Meeting, 2020, virtual.
11. Pieramici DJ. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. Presented at: Annual Macula Society Meeting; 2021, virtual.
12. Campochiaro PA, Shamika Gune S, Maia M *et al*. Pharmacokinetic profile of the port delivery system with ranibizumab (PDS) in the phase 3 Archway trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 350.
13. Bantsev V, Horvath J, Barteselli G *et al*. Nonclinical toxicology and biocompatibility program supporting clinical development and registration of the port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Toxicol Pathol* 2021; 49: 663-672. doi:10.1177/0192623320968079

Esquemas terapéuticos disponibles actualmente

Dr. Pablo Franco

Jefe de la Sección de Uveítis del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.

Regímenes de tratamiento de la DMAE neovascular

Los estudios pivotaes MARINA¹ y ANCHOR² para el ranibizumab y VIEW1 y VIEW2³ para el aflibercept demostraron la eficacia y seguridad de ambas drogas para el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad de tipo neovascular (DMAEn). El intervalo de aplicación en ambos estudios era fijo cada 4 semanas para el ranibizumab y cada 8 semanas para el aflibercept luego de las primeras 3 dosis mensuales (dosis de carga).

Estos regímenes de tratamiento resultan una gran carga para los pacientes y los sistemas de salud por lo que se exploraron diferentes estrategias para disminuir la cantidad de inyecciones y visitas a los centros de salud. Recientemente se aprobó el brolucizumab para el tratamiento de la DMAEn con un intervalo fijo de 12 semanas luego de las primeras 3 dosis con los estudios HAWK y HARRIER⁴. Este esquema de tratamiento reduce significativamente el número de visitas e inyecciones. Sin embargo, la experiencia en vida real aún es muy escasa debido a su reciente lanzamiento.

Si bien no tiene aprobación en la mayoría de las agencias regulatorias del mundo, Avastin[®] se utiliza de forma *off-label* (fuera de prospecto) en todo el mundo para el tratamiento de esta patología.

Los estudios de nivel medio de evidencia han demostrado su “no inferioridad” en el tratamiento de la DMAEn comparado con ranibizumab, como el estudio CATT⁵. Otro estudio muy similar, el IVAN⁶, no logró demostrar la no inferioridad del bevacizumab versus ranibi-

zumab; sin embargo, los autores concluyen que su diferencia no es clínicamente relevante.

Los estudios con fines registrales para el ranibizumab, aflibercept y brolucizumab utilizaron regímenes fijos de tratamiento y es así como las distintas agencias gubernamentales responsables de los medicamentos en su región o país los aprobaron. Por esto las distintas estrategias tendientes a disminuir la carga del tratamiento se comparan con este estándar. Dicho de otro modo, los estudios que intentan aumentar los intervalos entre inyecciones deben comparar sus resultados con los esquemas fijos que ya han demostrado su eficacia y seguridad.

A continuación, se describirán los distintos regímenes de tratamiento que fueron investigados en los últimos años.

Régimen PRN (*pro re nata*, según necesidad)

El estudio PRONTO⁷ (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular Ranibizumab), prospectivo, monocéntrico a 2 años, realizado en 40 pacientes, demostró que se podía guiar el tratamiento mediante la agudeza visual y el OCT. Los participantes lograron mantener buenas agudezas visuales, aunque no fueron tratados de manera fija. Si bien este estudio es de bajo nivel de evidencia, fue importante para seguir explorando esta estrategia. Los estudios CATT, IVAN, SUSTAIN y HARBOR mostraron agudezas visuales no inferiores al tratamiento fijo a los 12 y 24 meses con ranibizumab realizando un menor número de

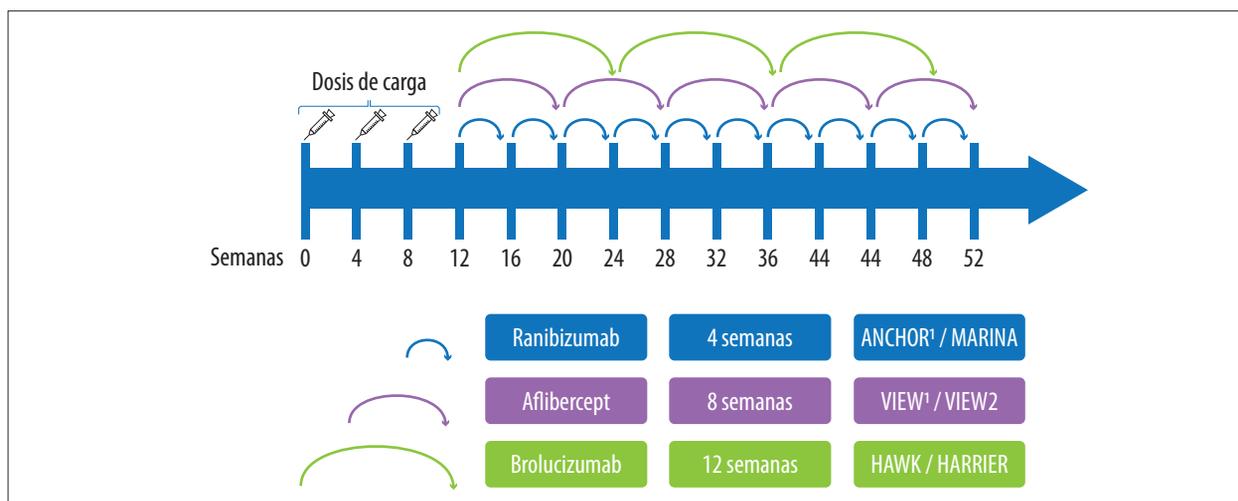


Figura 1. Esquema fijo.

inyecciones^{5-6, 8-9}. Estos resultados reforzaron la idea del tratamiento monitoreado por signos de actividad de la enfermedad y la personalización del esquema de tratamiento. Si bien el régimen PRN disminuía la cantidad de inyecciones, requería de visitas muy frecuentes; esto redundaba en una falta de adherencia al tratamiento y por consiguiente una gran pérdida de efectividad¹⁰⁻¹¹. Por otra parte, la aplicación de la medicación está supeditada a la presencia de fluido en la retina y múltiples estudios demostraron que esa acumulación sería responsable —entre otras causas— del deterioro progresivo de la agudeza visual¹². Sería más adecuado un esquema de tratamiento que reduzca la cantidad de inyecciones, el número de visitas y que no tolere la acumulación de fluido.

Régimen *Treat and extend* (Tratar y extender)

Con este esquema de tratamiento se evalúa en cada visita la actividad de la membrana neovascular y se trata al paciente. Si no presenta actividad, se puede aumentar el intervalo hasta la próxima visita, si se considera que la enfermedad está activa se acortará el tiempo a la

próxima cita. Los intervalos entre los encuentros se aumentan o disminuyen cada 2 semanas en la mayoría de los casos y actualmente se considera segura la extensión hasta las 12 semanas.

Los estudios LUCAS, TREX-AMD, TREND han demostrado que este esquema es no inferior al tratamiento fijo y reduce la cantidad de inyecciones y visitas al centro médico¹³⁻¹⁵.

Debido a estos resultados es lógico que progresivamente sea el esquema que más se utilice en el mundo para el tratamiento de esta patología. En la encuesta de preferencias de la Sociedad Estadounidense de Especialistas en Retina del 2019, en la que respondieron más de 1000 retinólogos de 60 países, el 98% realiza tratamiento personalizado guiado por OCT. El esquema “tratar y extender” resultó ser el más utilizado¹⁶.

Conceptos finales

En las figuras 1 y 2 se esquematizan los regímenes de tratamiento fijo y los variables o personalizados. En la figura 3 se expresan afirmaciones en relación con los esquemas terapéuticos en la actualidad.

En la tabla 1 se describen los estudios que evaluaron diferentes regímenes terapéuticos para la

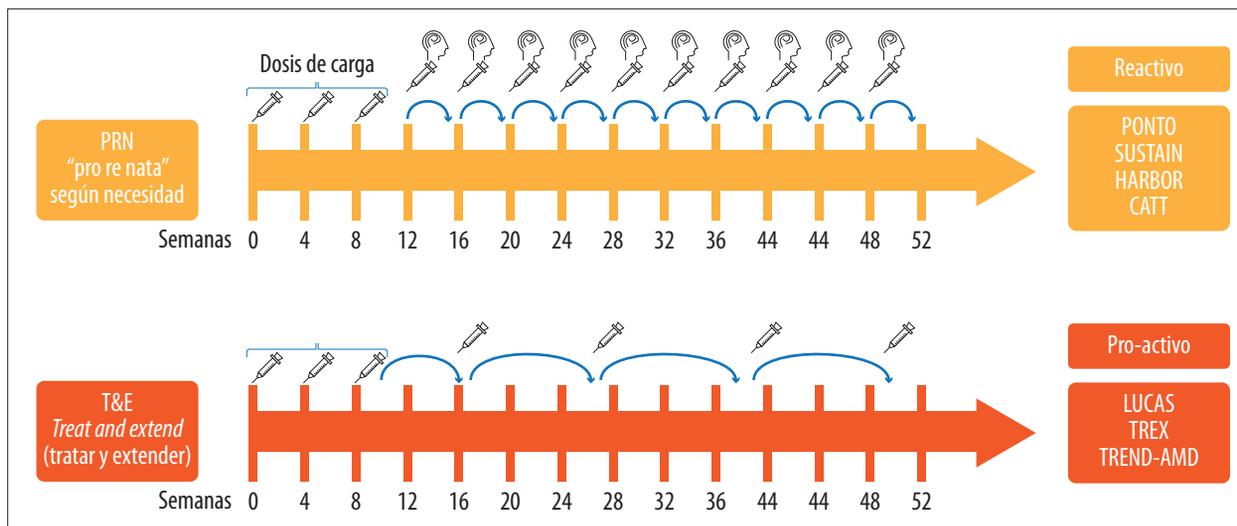


Figura 2. Esquemas variables/personalizados.

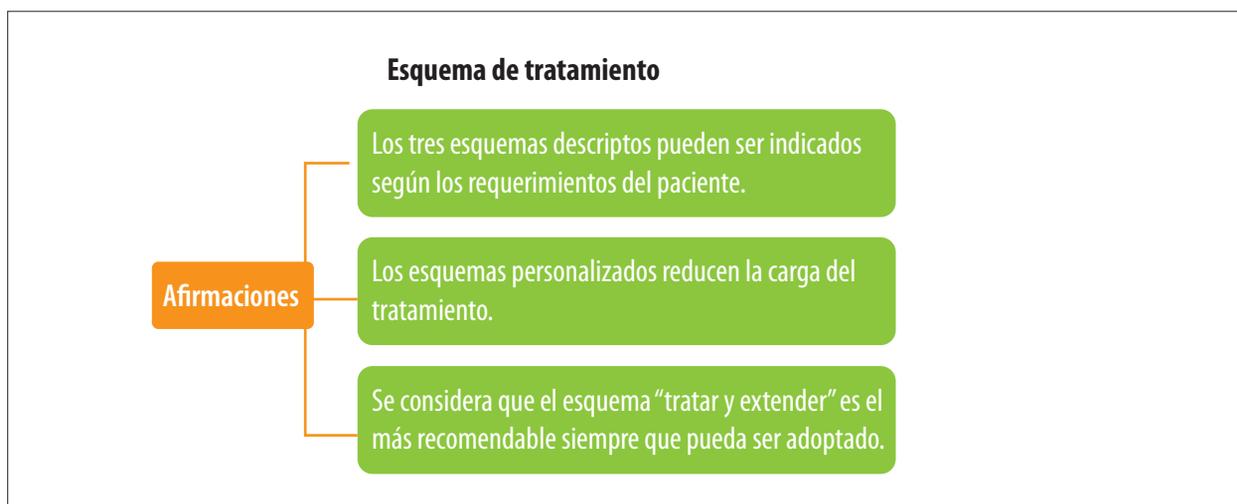


Figura 3. Esquema de tratamiento.

DMAE donde se detallan: el fármaco utilizado, la cantidad media de inyecciones aplicadas y los cambios obtenidos en la visión.

Conclusión

Así como se investiga sobre nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la DMAE también se analizan diferentes regímenes terapéuticos que buscan ser más efectivos para atenuar e incluso mejorar la capacidad visual de los pacientes.

Hay variables no expresadas en estos estudios que están en relación con los particulares aspectos demográficos de la población a tratar y que en la Argentina pueden ser muy complejos. Aspectos relacionados a los sistemas de salud de cada región, la cobertura económica, tiempos burocráticos de gestión en las auditorías de obras sociales para aprobar tratamientos, distancias y condiciones geográficas muy heterogéneas que en algunos casos dificultan el acceso a

Tabla 1. Diferentes regímenes de tratamiento para la DMAE.

Estudio	Droga	Régimen	#iny	Cambio AV letras al año
ANCHOR	Ranibizumab	4 semanas	11.2	11.3
MARINA	Ranibizumab	4 semanas	12.3	7.2
VIEW1	Ranibizumab	4 semanas	12.3	8.1
VIEW1	Aflibercept	4 semanas	12.3	10.9
VIEW1	Aflibercept	8 semanas	7.5	7.9
VIEW2	Ranibizumab	4 semanas	12.3	9.4
VIEW2	Aflibercept	4 semanas	12.3	7.6
VIEW2	Aflibercept	8 semanas	7.5	8.9
HARBOR	Ranibizumab	4 semanas	11.5	10.1
CATT	Ranibizumab	4 semanas	11.7	8.5
CATT	Bevacizumab	4 semanas	11.9	8.0
IVAN	Bevacizumab	4 semanas	12.0	6.8
HAWK	Brolucizumab (3 mg)	12/8 semanas	6.7	6.1
HAWK	Brolucizumab (6 mg)	12/8 semanas	6.6	6.6
HAWK	Aflibercept	8 semanas	8.0	6.8
HARRIER	Brolucizumab (6 mg)	12/8 semanas	6.7	6.9
HARRIER	Aflibercept	8 semanas	8.0	7.6
PRONTO	Ranibizumab	PRN	5.3	9.6
SUSTAIN	Ranibizumab	PRN	5.6	3.6
HARBOR	Ranibizumab	PRN	7.7	8.2
CATT	Ranibizumab	PRN	6.9	6.8
CATT	Bevacizumab	PRN	7.7	5.9
LUCAS	Ranibizumab	T&E	8.0	8.2
LUCAS	Bevacizumab	T&E	8.9	7.9
TREX-AMD	Ranibizumab	T&E	10.1	10.5
TREND	Ranibizumab	T&E	8.7	6.2

la consulta, sólo por nombrar las más relevantes. Son variables de la realidad de nuestro país que igualmente no deberían restringir la posibilidad para que un paciente acceda a la mejor opción terapéutica para su caso.

Referencias

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655
3. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet

- age-related macular degeneration [corrección en *Ophthalmology* 2013; 120: 209-210]. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006
4. Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
 5. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
 6. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-298. doi:10.3310/hta19780
 7. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ *et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-583. doi:10.1016/j.ajo.2007.01.028
 8. Holz FG, Amoaku W, Donate J *et al.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-671. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.019
 9. Busbee BG, Ho AC, Brown DM *et al.* Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 1046-1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014
 10. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: a real-world analysis of 49,485 eyes. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 19-30. doi:10.1016/j.oret.2019.05.017
 11. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S *et al.* Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 220-226. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327
 12. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P *et al.* Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 2-13. doi:10.1136/bjo.2009.159160
 13. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146-152. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.041
 14. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM *et al.* Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122: 2514-2522. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.009
 15. Silva R, Berta A, Larsen M *et al.* Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration: results with ranibizumab from the TREND study. *Ophthalmology* 2018; 125: 57-65. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.014
 16. Sing RP. *ASRS global trends in retina 2019* [en línea]. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2019. Disponible en: <https://www.asrs.org/content/documents/2019-global-trends-survey-for-website.pdf> (consulta: sep. 2021).

Drogas en estudio para la degeneración macular asociada con la edad *no neovascular*

Dr. Andrés F. Lasave

Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Argentina.

Introducción

A pesar de las mejoras significativas en el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular en los últimos años, no existe aún tratamiento aprobado para la DMAE no exudativa o atrofia geográfica (AG). Debido a la falta de un buen modelo experimental y al desconocimiento de la etiología exacta de la AG, los estudios de investigación han abarcado sin éxito en los últimos años una gran variedad de estrategias de tratamiento para pacientes con DMAE no exudativa.

Actualmente el foco de atención en investigación se ha centrado sobre el daño fisiopatológico que genera la atrofia geográfica, ya que su desarrollo o progresión es una causa común de pérdida visual irreversible tanto en pacientes con DMAE no exudativa como en aquellos con DMAE neovascular.

A la fecha de esta revisión hay 149 ensayos clínicos sobre DMAE no exudativa, AG o DMAE seca registrados en el sitio web *Clinicaltrials.gov*. De ellos, 28 estudios en diferentes fases se encuentran reclutando activamente pacientes. En dos de estos ensayos clínicos el reclutamiento es para darle inicio a la etapa clínica de fase 3 luego de haber observado resultados prometedores en la fase pre-clínica.

Por otro lado, hay dos estudios más en fase 3 que se encuentran en pleno desarrollo y a la espera de resultados. Tres de estos cuatro estudios en fase 3 corresponden al uso de drogas inhibidoras del complemento C3-C5, lo que determina a esta línea de investigación como una de las tera-

pias más desarrolladas y prometedoras para el tratamiento de la AG.

Si bien es larga la lista de terapias potenciales, en este resumen de actualización se describirán sólo aquellas que están más cerca de comercializarse.

Inhibidores de la integrina

Risuteganib

El risuteganib (Luminate®, Allegro Ophthalmics) es un péptido sintético que puede unirse e inhibir algunos tipos de heterodímeros de integrina implicados en el desarrollo de la AG. Ha demostrado una eficacia prometedora en el tratamiento de la DMAE no exudativa luego de atravesar la etapa preclínica de fase II en un ensayo clínico controlado comparativo con placebo para pacientes con DMAE intermedia no exudativa¹. Entre los resultados presentados se ha observado que el 48% de los pacientes tratados con risuteganib obtuvo una ganancia de agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 8 letras desde el inicio del tratamiento hasta la semana 28 comparado con el 7% en el grupo control ($p < 0.001$). No se informaron eventos adversos graves¹.

Inhibidores del complemento

Pegcetacoplan

El pegcetacoplan (APL-2) (Apellis Pharmaceutical) es un nuevo inhibidor del complemento C3 que ha demostrado una reducción

en la progresión de la AG medida por autofluorescencia (AF) comparado con la simulación durante el estudio FILLY (ensayo clínico de fase 2). Estos resultados han llevado al desarrollo de dos ensayos paralelos confirmatorios de fase 3 donde se compararon la eficacia y seguridad de la terapia intravítrea con APL-2 versus inyecciones simuladas en pacientes con AG secundaria a DMAE². El punto principal de evaluación será el cambio del área total de las lesiones de AG medidas con AF. Recientemente ha finalizado el reclutamiento logrando enrolar 600 pacientes con AG secundaria a DMAE en 200 sitios de todo el mundo. Se estima que los primeros resultados del primer corte estarán disponibles para 2022.

Avacincaptad pegol

El avacincaptad pegol (Zimura®, Iveric Bio) es un potente y específico inhibidor del complemento C5, un componente central de la cascada del complemento involucrado en la progresión del daño de la AG que desempeña múltiples funciones en la inmunidad innata y muerte celular. En un ensayo clínico de fase 2/3 internacional, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, se evaluó la seguridad y eficacia de la administración intravítrea de avacincaptad en sujetos con AG³. En este estudio (GATHER1) participaron 286 pacientes con AG secundaria a DMAE. Se realizó la evaluación y comparación del tamaño de las lesiones de AG con AF al inicio del estudio y a los 6 y 12 meses. La aplicación intravítrea tanto de 2 mg como de 4 mg de avacincaptad logró una reducción significativa del crecimiento de AG en ojos con DMAE durante los primeros 12 meses comparadas con las cohortes simuladas correspondientes. El avacincaptad intravítreo se toleró bien, sin eventos adversos relacionados con la medicación. Estos resultados promovieron el desarrollo de un segundo ensayo clínico pivotal confirmatorio (GATHER 2) que actualmente se encuentra bajo etapa de reclutamiento y en el cual se evaluará la eficacia y seguridad del avacincaptad pegol intravítreo como terapia para ralentizar el crecimiento de la AG secundaria a DMAE.

Terapia génica

Las terapias genéticas para el tratamiento de la DMAE se diseñaron para administrar genes involucrados en la reducción de la formación de moléculas que controlan la inflamación. Hay dos terapias génicas específicamente desarrolladas para pacientes con DMAE no exudativa que aportan una variante de los genes más importantes en el desarrollo de la enfermedad.

GEM103

Es un factor de complemento humano recombinante (Gemini Therapeutics). A la fecha el GEN103 será evaluado en un estudio de fase 2a —actualmente en etapa de reclutamiento— donde los pacientes se eligen si tienen una variante genética en su gen del factor H del complemento (FHC) que provoca la pérdida de su función. La disfunción del complemento es una vía clave en la patogénesis de la DMAE y alrededor del 40% de los pacientes con DMAE es portador de esta mutación en el gen FHC.

GT005

El GT005 (Gyroscope Therapeutics) es otro componente dirigido genéticamente que resulta ser una expresión del factor I del complemento, un inhibidor de la vía alternativa. El ensayo clínico de fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la administración subretinal de GT005 (n=35; NCT03846193) se encuentra actualmente en curso y tiene una fecha de finalización primaria estimada para 2022⁴.

Fotobiomodulación

El sistema de luz Valeda (LumiThera; Poulsbo, Washington) utiliza el uso específico de longitudes de onda en el rango de 500 a 1000 nm o fotobiomodulación (FBM) para impedir el progreso de la DMAE no exudativa. De acuerdo con los estudios iniciales de fase 1/2, la fotobiomodulación podría ser una terapia potencialmente beneficiosa para un subconjunto de pacientes, especialmente aquellos sin compromiso foveal de AG y con una mejor AVMC al inicio del estudio⁵.

LIGHTSIDE III es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, cuádruple enmascarado, con control simulado de grupos paralelos diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de la FBM en pacientes (n=96) con DMAE no exudativa. Los dos brazos recibirán FBM o terapias simuladas durante 2 años. El resultado principal será el cambio en la AVMC desde el inicio hasta la finalización del estudio⁶.

Trasplante del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

En un ensayo de fase I/IIa (n=16; NCT02590692) se administró una monocapa de células RPE derivadas de células madre embrionarias humanas (CPCB-RPE1) en el espacio subretinal de pacientes con AG secundaria a DMAE. El producto se ha logrado implantar en 4 sujetos y logró una mejora de 17 letras ETDRS en un paciente. Ninguno de los ojos implantados mostró progresión de la pérdida de visión después de 1 año de seguimiento⁷. Sin embargo, no se encuentran disponibles aún nuevos resultados sobre esta estrategia de tratamiento.

Conclusión

La DMAE es una enfermedad compleja con varias vías involucradas en su patogénesis que plantea difíciles desafíos terapéuticos. Por el momento el tratamiento de la DMAE no exudativa depende en gran medida de la observación, los cambios en el estilo de vida, las evaluaciones de seguimiento frecuentes, el reconocimiento temprano del deterioro visual y la detección temprana de neovascularización coroidea.

La terapia génica y el tratamiento con células madre se encuentran aún en fases iniciales de experimentación. Entre las vías terapéuticas de investigación, las fases más avanzadas y prometedoras corresponden a los inhibidores de la cascada del complemento C3 y C5, que han demos-

trado un beneficio potencial en el tratamiento de los pacientes con AG secundaria a DMAE no exudativa.

Referencias

1. Shaw LT, Mackin A, Shah R *et al.* Risuteganib-a novel integrin inhibitor for the treatment of non-exudative (dry) age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Expert Opin Investig Drugs* 2020; 29: 547-554. doi:10.1080/13543784.2020.1763953
2. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D *et al.* Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 2020; 127: 186-195. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011
3. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG *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: 576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027
4. Ellis S, Buchberger A, Holder J *et al.* GT005, a gene therapy for the treatment of dry age-related macular degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61: 2295.
5. Merry GF, Munk MR, Dotson RS *et al.* Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: e270-e277. doi:10.1111/aos.13354
6. Clinicaltrials.gov. Study of photobiomodulation to treat dry age-related macular degeneration (LIGHTSITE III) 2019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065490>
7. Kashani AH, Lebkowski JS, Rahhal FM *et al.* A bioengineered retinal pigment epithelial monolayer for advanced, dry age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2018; 10: ea04097. doi:10.1126/scitranslmed.a04097

Prevención de infecciones

Dr. Fernando A. Pellegrino

Exjefe del Servicio de Infectología Ocular del Hospital de Clínicas José de San Martín y del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La patología retinal requiere de retratamientos frecuentes por lo que aumenta el riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento. Los agentes anti-VEGF generalmente se inician en forma mensual y algunos pacientes reciben de 8 a 10 inyecciones al menos el primer año. Uno de los metaanálisis más grandes reporta una frecuencia de 0.056% (197 casos por 350.535 inyecciones) y dado que se requieren inyecciones repetidas, el riesgo acumulado después de 2 años puede ser superior al 1%¹.

Uno de los tópicos más polémicos en relación con la profilaxis de endoftalmitis asociado a inyecciones intravítreas “frecuentes” tenía que ver con la utilización repetida muchas veces al año de antibióticos tópicos. Inicialmente su uso era una práctica aceptada; sin embargo, algunos estudios comenzaron a sugerir su falta de eficacia en la prevención de la endoftalmitis y más aun se argumenta que su uso repetido podría potencialmente conducir a la selección de cepas resistentes, aumentando el riesgo de endoftalmitis²⁻³.

Un estudio retrospectivo en Portugal comparó la tasa de endoftalmitis cuando se prescribió antibiótico tópico (levofloxacino) versus ninguna profilaxis antibiótica y no pudieron hallar diferencias entre ambos grupos. Es más, algunos estudios han demostrado que la profilaxis antibiótica tópica provoca un aumento de organismos resistentes a los antibióticos con la necesidad de tratamientos más agresivos y de peor pronóstico⁴.

Incidencia

La endoftalmitis es una de las complicaciones más graves después de inyecciones anti-VEGF. Es un evento raro, con tasas comunicadas en la literatura que van desde el 0,01% al 0,22%⁵.

El riesgo de desarrollar endoftalmitis después de aflibercept, bevacizumab o ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular asociada con la edad fue informado por Szilárd Kiss en 2018, quien encontró un total de casi 500 endoftalmitis sobre más de 800.000 inyecciones con la siguiente distribución: aflibercept (136/135.973), bevacizumab (268/481.572) y ranibizumab (94/201.013)⁶.

Bastante parecido resultó el dato en relación con edema macular diabético publicado por Nadim Rayess en 2015, quien reportó 1 endoftalmitis cada 2000 procedimientos intravítreos⁷. Además de las inyecciones anti-VEGF también se utilizan implantes intravítreos de liberación prolongada de corticoides (Ozurdex® e Iluvien®) aprobados por la FDA para el edema macular diabético. Sobre 1.900.000 inyecciones intravítreas de corticoesteroides y de agentes anti-VEGF, Baudin y colaboradores reportaron una incidencia bruta de 0,02%. La incidencia tras las inyecciones de anti-VEGF fue de 0,02% y secundaria a corticoides del 0,06%⁷.

La dexametasona intravítrea presenta una tasa más alta de endoftalmitis “no acumulada” en comparación con la administración de fármacos anti-VEGF. Sobre 387.714 inyecciones anti-VEGF, Brian VanderBeek identificó 73 endoftalmitis, es decir 1 endoftalmitis cada 5.283 inyecciones,

mientras que en esteroides sobre 18.666 inyecciones se produjeron 24 endoftalmitis, es decir 1 cada 778 inyecciones. Le correspondió una tasa del 0,13% de endoftalmitis a los esteroides y del 0,019% para los anti-VEGF⁸.

Se explicaría el aumento de la incidencia en parte por el mayor calibre de la aguja utilizada por triamcinolona (27-25G) y dexametasona (22G) en comparación con el calibre 30-32G de los agentes anti-VEGF, y por otra parte el efecto inmunosupresor de los esteroides también puede favorecer la infección secundaria a estos procedimientos⁸⁻⁹.

A la hora de comparar el modo de preparación de los fármacos anti-VEGF, un estudio retrospectivo evaluó casi 2 millones de inyecciones de anti-VEGF y el análisis de este estudio demostró la probabilidad de desarrollar endoftalmitis para cada una de las inyecciones⁹.

El bevacizumab ofreció menor riesgo de asociarse a endoftalmitis tras ser cargado en “farmacia” versus “consultorio”, donde se realizaron punciones múltiples de un solo vial y posterior almacenamiento del fármaco sin un control exhaustivo⁹⁻¹⁰.

Los fármacos intravítreos y las endoftalmitis

Una experiencia interesante fue publicada por Robert Shockley y colaboradores en 1985 donde pudieron comprobar que eran necesarias muchísimas menos unidades formadoras de colonias (UFC) para provocar una endoftalmitis si se sembraban en la cavidad vítrea versus en la cámara anterior¹¹. El tamaño mínimo de un inóculo intravítreo de *P. aeruginosa* fue de 2,6 UFC, mientras que en cámara anterior fueron necesarias 10,7 UFC para provocar una infección fulminante. Maylath y Leopold (1955) estudiaron el tamaño de los inóculos necesarios para causar una infección en ojos de conejos fáquicos¹² y notaron que se necesitaron 5.000 unidades formadoras de colonias de *S. aureus* cuando se inyectaron en la cámara anterior, mientras que sólo 700 UFC provocaron endoftalmitis cuando se inyectaron en cavidad vítrea.

La revisión sistemática en búsqueda de evidencias que relacionan las inyecciones de fármacos intravítreos y su nexa con las tasas de endoftalmitis impresiona “relativamente baja” en términos generales⁵. Resultaría complicado establecer a ciencia cierta si este dato es realmente fidedigno: como sucede en endoftalmitis de todo tipo, las diferencias en las series son grandes y nos manejamos con promedios de meta-análisis como medida más cercana a la verdad. A los autores de esta obra nos resulta llamativo que muchas series concluyen que la prevalencia de endoftalmitis secundaria a estos procedimientos es baja. Resulta inevitable la pregunta: ¿qué entendemos por una baja incidencia? Intentando responderla encontraremos muchos datos llamativos; por ejemplo, si promediamos las series más grandes (antiangiogénicos), la posibilidad de endoftalmitis es aproximadamente de 1 caso cada 2.000 inyecciones^{5-6, 13-16}. Teniendo en cuenta que en general cada paciente requiere más de una inyección, cuando se considera la tasa de endoftalmitis por paciente con tratamiento completo estos valores aumentan significativamente. A modo de ejemplo, la media histórica en los trabajos de los grupos PACORES, MARINA, ANCHOR, PROTOCOLO T, KISS, arrojan valores promedio de un caso de endoftalmitis cada 100/350 pacientes tratados^{5-6, 13-16}.

Algunos datos específicos de cada estudio

Ranibizumab: 477 pacientes, 10.443 inyecciones, 5 endoftalmitis. Cada 2.088 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis, es decir, cada 95 pacientes un caso¹³.

Ranibizumab: 277 pacientes, 3.102 inyecciones, 2 endoftalmitis. Cada 1.551 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis. Cada 138 pacientes tratados se produjo 1 endoftalmitis¹⁴.

Bevacizumab: 1.173 pacientes, 4.303 inyecciones, 7 endoftalmitis. Cada 614 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis. Cada 167 pacientes tratados se produjo 1 endoftalmitis¹⁵.

Bevacizumab: 268 casos en 481.572 inyecciones (1 endoftalmitis cada 1.762 inyecciones), ranibizumab, 94 casos en 201.013 inyecciones (1 endof-

talmitis cada 2.138 inyecciones) y aflibercept, 136 casos en 135.973 inyecciones (1 endoftalmitis cada 999 inyecciones).

Este análisis incluyó en total 818.558 inyecciones de 156.594 pacientes y se produjeron 498 endoftalmitis, es decir, 1 cada 314 pacientes⁶.

Entonces, creemos que considerar “bajo” el riesgo de endoftalmitis asociado a anti-VEGF es un tema por lo menos matemáticamente discutible. El meta-análisis que publicó Fileta en 2014 comunicaba que sobre 350.535 inyecciones se reportaron 197 casos de endoftalmitis, es decir una frecuencia del 0.05% (1 caso cada 1.779 inyecciones), representando una frecuencia comparable o aun más significativa que la endoftalmitis posquirúrgica de catarata¹.

Incidencia 10 años después: MARINA versus FIGHT

Entre los estudios pivotaes que permitieron la aprobación del ranibizumab, el MARINA —dirigido por Philip J. Rosenfeld— informó en 2006 una incidencia de endoftalmitis infecciosa del 1.0% durante el período de 2 años que duró el estudio (5 endoftalmitis sobre 716 pacientes, correspondiendo 238 al grupo sham)¹³. A 10 años de la publicación de Rosenfeld, Daien, Nguyen y Gillies —entre otros que constituyeron el Fight Retinal Blindness Study Group— publicaron un estudio que consideró 88.150 pacientes con una incidencia de endoftalmitis infecciosa de 0.02%; es decir que tan solo 18 pacientes se infectaron o, dicho de otra manera, 1 endoftalmitis cada 4.897 inyecciones¹⁷.

Las pautas norteamericanas establecen que la aplicación de povidona yodada puede prevenir la endoftalmitis pero que la eficacia de los antibióticos no se ha probado y, justamente en este sentido, un meta-análisis reciente demostró que los antibióticos no sólo no reducen la incidencia de endoftalmitis, sino que su exposición frecuente aumenta la resistencia de la flora ocular y pueden resultar en un mayor riesgo de endoftalmitis. De hecho, en algunos casos las tasas de endoftalmitis son más altas en ojos que han recibido antibióticos repetidos y de corta duración¹⁸⁻²⁰.

¿Dónde realizar las aplicaciones intravítreas? Consultorio versus quirófano

En algunos países las inyecciones intravítreas se realizan principalmente en el “consultorio”, como por ejemplo lo hacen en Estados Unidos y Canadá, mientras que en otros se utilizan quirófanos (Europa, India, Brasil) o un espacio estéril especialmente adaptado (México) con altos estándares higiénicos.

Relevando centros de retina en Estados Unidos y contemplando más de 500.000 inyecciones intravítreas (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), los procedimientos que se realizaron en consultorio muestran similares tasas de endoftalmitis que los hechos en quirófano. Podemos decir que en inyecciones intravítreas la posibilidad de que se produzcan endoftalmitis no depende del lugar de realización^{5,21}.

La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) publicó en 2012 que “no hay una recomendación específica sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento (consultorio, sala de curaciones o quirófano), siempre que se use una técnica estéril”²². Sigford en 2015 realizó una revisión sistemática de 534 estudios que consideraban casi medio millón de inyecciones de antiangiogénicos (445.503) donde sólo el 14,6% fue realizado en quirófano; el resto, en consultorio y salas específicas adaptadas para inyectar y no encontraron diferencias estadísticamente significativas²³.

Para un total de 172.991 intravítreas realizadas en Estados Unidos se obtuvo una tasa de endoftalmitis de 0,046% frente a las 119.477 realizadas en Europa, que presentaban una tasa de 0,028%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el riesgo global de endoftalmitis.

Relevancia de la blefaritis

Si bien podríamos pensar que existiría una gran cantidad de estudios científicos confirmando esta asociación, la realidad es que la evidencia es escasa y controvertida. En una serie prospectiva de pacientes que desarrollaron endoftalmitis

postintravítreas de antiangiogénicos se encontró que la presencia de blefaritis era un factor de riesgo significativo. Pero los ojos comprometidos probablemente tenían una carga bacteriana más alta de lo normal y es difícil obtener una asepsia óptima en estas circunstancias. En pacientes que tienen blefaritis crónica aun bajo tratamiento se sugiere enjuagar la conjuntiva y los fórnices con povidona yodada y así reducir su carga bacteriana. Por lo cual, como concepto, al momento de intervenir pacientes con blefaritis severas, hay que ponderar riesgos y beneficios en relación con aplazar el tratamiento hasta controlar el cuadro palpebral e intentar neutralizar o disminuir el potencial riesgo ante cada caso en particular²⁴⁻²⁶.

Antibióticos perioperatorios

Los antibióticos tópicos perioperatorios deberían reducir la carga bacteriana de las pestañas, párpados y conjuntiva y dar como resultado tasas de endoftalmitis significativamente más bajas después de la inyección. En un reciente metaanálisis que comprendió 174.159 intravítreas, Benoist d'Azy concluyó que la antibioprofilaxis no reduce las tasas de endoftalmitis²⁷. De hecho, hay estudios que han demostrado que los antibióticos tópicos pueden incluso aumentar la tasa y se planteó la hipótesis de que este hallazgo paradójico obedece a que la exposición repetida a antibióticos promueve el desarrollo de cepas resistentes²⁸. Por lo tanto, los antibióticos profilácticos ya no se utilizaban en la gran mayoría de los tratamientos intravítreos en Estados Unidos, según el 89% de 226 oftalmólogos encuestados en 2014²⁹ y tampoco su uso figura en las guías de entrenamiento para realizar inyecciones intravítreas³⁰. Después de revisar los estudios realizados hasta la actualidad, existe evidencia científica que permite considerar que la administración de antibióticos tópicos antes y/o después de las inyecciones intravítreas es inefectiva en prevenir complicaciones como la endoftalmitis y posiblemente contraproducente ya que incrementa la resistencia bacteriana después de inyecciones intravítreas, repetidas^{27-28, 30-31}.

Guantes y mascarillas

El cuidado indica que la higiene de las manos y los guantes quirúrgicos son necesarios para las intervenciones quirúrgicas en general. Al no haber datos prospectivos aleatorizados no hay evidencia significativa de que su uso reduzca las tasas de endoftalmitis. De los datos disponibles se llega a la conclusión de que los guantes son apropiados para las intravítreas³². El uso de mascarillas es de especial interés ya que un meta-análisis que comprende datos de 105.536 intravítreas reportadas entre 2005 y 2009 informó que los aislamientos de estreptococos fueron aproximadamente 3 veces más frecuentes que los informados en cirugía de catarata y la dispersión bacteriana asociada al habla se encontró como un factor significativo en la colonización por estreptococos.

Sobre un estudio realizado en cirujanos, el uso de una mascarilla y el silencio disminuyeron significativamente la dispersión de bacterias³². Posiblemente el hecho de no hablar, estornudar o toser, así como el uso de barbijos quirúrgicos, sean fundamentales³³⁻³⁵. Es interesante un estudio recientemente publicado —realizado en el contexto de la pandemia en 12 centros diferentes de Estados Unidos— que comparó un grupo que utilizaba mascarillas (tanto el equipo médico como los pacientes) que tuvo 45 casos de endoftalmitis en 211.454 aplicaciones intravítreas (1 en 4.699), frente a otro grupo donde no se usaban mascarillas, y que tuvo 85 casos de endoftalmitis en 294.514 inyecciones (1 en 3.464). En conclusión, las prácticas clínicas actuales sustentadas en evidencia incluyen el silencio y el uso de mascarillas y guantes quirúrgicos para la realización de inyecciones intravítreas.

Antisepsia tópica

La iodopovidona o povidona yodada (PI) se desarrolló a principios de 1950 y demostró efectividad frente a bacterias, hongos, virus y protozoos, por lo que entre otras aplicaciones se usa como desinfectante antiséptico sobre la piel y mucosas en el preoperatorio³⁶.

La acción bactericida de la povidona yodada es el resultado del yodo libre en solución acuosa liberado por el *carrier* de la polivinilpirrolidona. Soluciones más diluidas de povidona yodada liberan más fácilmente el yodo libre activo. La actividad antimicrobiana de esta solución se incrementa al ser diluida. Por ejemplo, una acción bactericida será más efectiva y rápida (15 segundos) en concentraciones del 0,1% o 1% que en concentraciones del 2,5% o 10%. Pero cuanto más diluida más rápido se agota su acción. De manera que se requiere de un uso repetido cuando utilizan bajas concentraciones. Además, las soluciones más diluidas tienden a perder su actividad y deben prepararse nuevamente en horas. Esto hace que no puedan almacenarse en esas concentraciones³⁷⁻³⁸.

La profilaxis antiséptica quirúrgica más difundida en oftalmología se basa en concentraciones de povidona yodada tópica al 5%. Jeroen van Rooij reportó una eficacia similar utilizando al 1% para la antisepsia conjuntival. Se genera un mayor efecto antimicrobiano y además disminuye la toxicidad epitelial corneal³⁹.

Shimada informó en más de 3.000 casos el uso de iodopovidona tópica al 0,25% instilada sobre la córnea cada 20 segundos durante toda la cirugía de catarata y obtuvo una reducción en porcentaje de contaminación bacteriana de la cámara anterior. Esta forma particular de administración no tuvo efecto tóxico alguno⁴⁰.

Al aislar los microorganismos de pacientes con endoftalmitis se evidenció que las pautas más efectivas eran la PI al 5% durante 15 minutos y al 10% durante 5 minutos.

Tras reaccionar con la materia orgánica el yodo libre se inactiva y las concentraciones entre 2,5% y 10% permiten que exista una reserva de yodo libre potencialmente disponible con una sola instilación. A concentraciones más bajas —0,1%-1%—, el efecto bactericida se agota rápidamente y por ello se precisa de mayor número de instilaciones⁴¹⁻⁴².

Por lo tanto, aunque la PI a concentraciones del 2,5%-10% precisen de mayor tiempo para alcanzar la máxima capacidad bactericida, su actividad residual es también mayor. Estas concentraciones elevadas (2,5%-10%) de PI se recomiendan en

situaciones donde una sola instilación es suficiente como para la desinfección palpebral o periocular, así como en el preoperatorio de cirugía de cataratas⁴¹.

Se ha hipotetizado que la irrigación prolongada y volúmenes mayores de PI pueden llegar a desinfectar efectivamente las criptas conjuntivales, especialmente aquellas localizadas en el fórnix conjuntival, situación que no ocurre con la instilación de una sola gota de PI. Esto podría ayudar a reducir la presencia de biofilms bacterianos que acaparan bacterias⁴².

Modjatehedi y colaboradores informaron una incidencia del 9,4% (5 pacientes de 53) de endoftalmitis en pacientes que no se sometieron al lavado con PI previa a intravítreas⁴³.

La PI periocular y tópica sigue siendo el antiséptico más eficaz utilizado para reducir el riesgo de endoftalmitis durante procedimientos intraoculares que incluyen inyecciones intravítreas. La solución de PI al 5%-10% sigue siendo el estándar de oro para la profilaxis debido a su disponibilidad inmediata, su costo accesible y su amplio espectro de acción.

Uno de los protocolos reportados recientemente en el Reino Unido consistió en: “dos gotas de PI al 5% instiladas durante 3 minutos antes de la inyección, seguida de la limpieza de la piel periorbital con PI al 10%; finalmente una última aplicación PI 5%, 1-2 minutos antes de la inyección”⁴⁴.

Conclusiones

A modo de brindar conceptos finales y acorde con lo publicado en 2018 por el Consenso de Expertos de Euretina⁴⁴ —y confirmado tras actualizar la evidencia publicada hasta mayo de 2021 en relación con las inyecciones intravítreas— se concluye lo siguiente:

Lugar de aplicación: quirófano, sala adecuada o consultorio.

Antisepsia: povidona yodada al 5% (según protocolo).

Antibióticos perioperatorios: aún no hay evidencia científica.

Blefarostato esteril: es opcional.

Lugar de inyección: se sugiere cambiar los lugares de inyección si los pacientes reciben dosis repetidas.

Guantes: si.

Campo quirúrgico: es opcional.

Barbijos: se recomiendan mascarillas faciales.

Referencias

1. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 143-149. doi:10.3928/23258160-20140306-08
2. Storey P, Dollin M, Pitcher J *et al.* The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037
3. Cheung CS, Wong AW, Lui A *et al.* Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119:1609-1614. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.014
4. Torres-Costa S, Ramos D, Brandão E *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 600-606. doi:10.1177/1120672120902028
5. Rayess N, Obeid A, Storey PP *et al.* Long-term visual outcomes and clinical features after anti-vascular endothelial growth factor injection-related endophthalmitis. *Retina* 2019; 39: 2070-2076. doi:10.1097/IAE.0000000000002300
6. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM *et al.* Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1625-1635. doi:10.2147/OPTH.S169143
7. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS *et al.* Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1352-1358. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3939
8. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The association between intravitreal steroids and post-injection endophthalmitis rates. *Ophthalmology* 2015; 122: 2311-2315.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.005
9. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 559-568. doi:10.1080/09273948.2018.1430238
10. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Comparative risk of endophthalmitis after intravitreal injection with bevacizumab, aflibercept, and ranibizumab. *Retina* 2019; 39: 2004-2011. doi:10.1097/IAE.0000000000002351
11. Shockley RK, Jay WM, Fishman PH *et al.* Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 35-38. doi:10.1111/j.1755-3768.1985.tb05212.x
12. Maylath FR, Leopold IH. Study of experimental intraocular infection. I. The recoverability of organisms inoculated into ocular tissues and fluids. II. The influence of antibiotics and cortisone, alone and combined, on intraocular growth of these organisms. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 86-101.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655
15. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H *et al.* Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81-87. doi:10.1007/s00417-007-0660-z
16. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized

- clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022
17. Daien V, Nguyen V, Essex RW *et al.* Incidence and outcomes of infectious and non-infectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.005
18. Morioka M, Takamura Y, Nagai K *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics. *Sci Rep* 2020; 10: 22122. doi:10.1038/s41598-020-79377-w
19. Storey P, Dollin M, Pitcher J *et al.* The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037
20. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL 3rd *et al.* Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 809-810. doi:10.1001/archophthalmol.2012.227
21. Henaine-Berra A, Flores-Peredo V, Lopez-carasa-Hernandez G *et al.* Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Mexico. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 4089-4098. doi:10.2147/OPTH.S285955
22. Arias Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87 Suppl 1: 10-17. doi:10.1016/S0365-6691(12)70047-3
23. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 773-781. doi:10.2147/OPTH.S77067
24. Lyall DA, Tey A, Foot B *et al.* Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1517-1526. doi:10.1038/eye.2012.199
25. Chen Y, Wei W, Vavvas DG *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in an operating room in China. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 5163484. doi:10.1155/2020/5163484
26. Grzybowski A, Told R, Sacu S *et al.* 2018 Update on intravitreal injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145
27. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G *et al.* Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0156431. doi:10.1371/journal.pone.0156431
28. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS *et al.* Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* 2014; 34 Suppl 12: S1-S18. doi:10.1097/IAE.0000000000000399
29. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL* 2016; 12: 10502. doi:10.15766/mep_2374-8265.10502
30. Razaieik KA, Stone TW. *ASRS Global trends in retina 2014*. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2014. Disponible en: https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf
31. Saavedra C, Rodríguez FJ, Cock RA. El uso de antibióticos tópicos en inyecciones intravítreas y la medicina de óptima calidad en oftalmología: ¿una oportunidad? *Rev Soc Colombiana Oftalmol* 2018; 50(2).
32. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 635-639. doi:10.1128/jcm.15.4.635-639.1982
33. Garg SJ, Dollin M, Hsu J *et al.* Effect of a strict 'no-talking' policy during intravitreal injection on post-injection endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46: 1028-1034. doi:10.3928/23258160-20151027-07
34. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current practice preferences and safety protocols for intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 649-655. doi:10.1016/j.oret.2019.03.013
35. Writing committee for the Post-Injection Endophthalmitis Study Group, Patel SN, Tang PH *et al.* The influence of universal face mask

- use on endophthalmitis risk after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2021; S0161-6420(21)00368-7. doi:10.1016/j.ophtha.2021.05.010
36. Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J Int Coll Surg* 1956; 25: 727-734.
37. Koerner J, Grzybowski A. Povidone-iodine pharmacokinetics and study design. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 29. doi:10.1186/s12886-020-1313-9
38. Thakur SS, Bai A, Chan D *et al.* *Ex vivo* evaluation of the influence of pH on the ophthalmic safety, antibacterial efficacy and storage stability of povidone-iodine. *Clin Exp Optom* 2021; 104: 162-166. doi:10.1111/cxo.13100
39. van Rooij J, Boks AL, Sprenger A *et al.* The concentration of povidone-iodine for preoperative disinfection: relation to endophthalmitis incidence. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 321-322. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.036
40. Scott WJ. Povidone-iodine antiseptics for cataract surgery and ophthalmic procedures. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 914-915. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.039
41. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 19-32. doi:10.1097/ICU.0000000000000437
42. Edington M, Ramaesh K, Lockington D. Virucidal benefits of povidone-iodine use on the ocular surface: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000509. doi:10.1136/bmjophth-2020-000509
43. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK *et al.* Endophthalmitis after intravitreal injections in patients with self-reported iodine allergy. *Am J Ophthalmol* 2016; 170: 68-74. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.010
44. Mulcahy LT, Schimansky S, Fletcher E, Mohamed Q. Post-injection endophthalmitis rates with reduced povidone-iodine prophylaxis in patients with self-reported iodine sensitivity. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1651-1658. doi:10.1038/s41433-020-01145-x
45. Grzybowski A, Told R, Sacu S *et al.* 2018 update on intravitreal injections: Eur retina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145

Conclusiones generales

Dres. Andrés Bastien^a, Guillermo Iribarren^b, Carlos Zeolite^c

^a *Presidente de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo, Buenos Aires, Argentina.*

^b *Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.*

^c *Director de OFTAR, Mendoza, Argentina*

Tras haber revisado y discutido los diferentes temas desarrollados en el presente consenso de expertos de la SARyV, se resalta que la DMAE es una enfermedad crónica, evolutiva multifactorial, cuya fisiopatología es compleja como también lo es su tratamiento. Hay evidencia sobre los principales factores de riesgo como son la edad y el tabaquismo. También se ha demostrado que una correcta alimentación y/o su complemento nutricional adecuado ejercen cierto grado de protección y de prevención, pero se subraya la importancia que tiene el componente genético, que influenciará en gran medida la expresión y severidad de la DMAE sobre el resto de los factores de riesgo. En consecuencia, se están desarrollando pruebas genéticas y terapéuticas personalizadas que en un futuro posiblemente sean el estándar general a utilizar.

El diagnóstico se fundamenta prioritariamente en imágenes, donde el OCT es indispensable. Este estudio debe estar presente desde el inicio y también en el seguimiento del paciente. Siguen vigentes técnicas como la angiografía fluoresceínica y la indocianina verde, pero en casos muy específicos, ya que toma cada vez más vigencia el uso del OCTA. Las imágenes son el sustento de la clasificación de la DMAE, diferenciándola en dos grandes ramas: la *no neovascular* y la *neovascular*. En cada situación la enferme-

dad podrá evolucionar y progresar hacia diferentes estadios que deberán identificarse correctamente mediante los llamados “biomarcadores de imágenes” y su descripción se deberá realizar de acuerdo con la nomenclatura expresada en este consenso. Una adecuada clasificación será necesaria para determinar el tratamiento y principalmente el régimen terapéutico. Dentro de las opciones actuales, la evidencia muestra que el balance “riesgo/beneficio” sobre seguridad y eficacia fundamenta la aplicación de antiangiogénicos intravítreos para enlentecer y disminuir la pérdida visual e incluso, en algunos casos, para obtener ganancia en líneas de visión. Para lograr esto es indispensable el control y seguimiento cercano del paciente. Se debe entender que al tratarse de una enfermedad crónica será necesario un tratamiento y cuidados crónicos, donde el uso de recursos tecnológicos de última generación son imprescindibles.

Finalmente, esperamos que el presente material pueda ser de utilidad en la práctica diaria, destacando la importancia que tienen todos los médicos oftalmólogos desde su rol como educadores de salud para la población general, facilitando así tareas de prevención y detección temprana y, si fuera necesario, la interconsulta oportuna con el subespecialista en retina para establecer el óptimo control y tratamiento de las personas con DMAE.

