

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

Autor:

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 los 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 los 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 controlada, 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

afroamericanos¹¹. En una nueva versión 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 con-

diciones 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/iovs.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 Muenster 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.61.14.3.2.
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 -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.