

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

21 | Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Atrófica

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV

21 | Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Atrófica

Coordinadores

José María Ruiz Moreno

Presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).
Catedrático de Oftalmología de la Universidad de Castilla La Mancha (UCLM).
Investigador Principal de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared. Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica. (RD16/0008/0021). Instituto de Salud Carlos III.
Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

Miguel Ángel Zapata Victori

Profesor asociado clínico de la Universidad Autónoma de Barcelona. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona Oftalis. Girona.
Investigador Principal de la Red Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared. Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica. (RD16/0008/0023). Instituto de Salud Carlos III.

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2018
Fecha próxima revisión: Marzo de 2020

Este documento debe ser citado como: "DMAE Atrófica. Guías de Práctica Clínica de la SERV".
Disponible en www.serv.es

Copyright © 2014, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C 155-2018

ISBN: 978-84-697-9688-7

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Grupo de trabajo

Rosa Dolz Marco. MD, PhD, FEBO

FISABIO Oftalmología Médica, Valencia.
Investigador colaborador del grupo de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared de Valencia e Investigador del grupo colaborativo panamericano de investigación en retina (PACORES).

Roberto Gallego Pinazo. MD, PhD

Unidad de Mácula, Clínica Oftalvist, Valencia.
Investigador Principal de la Red de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared. Investigador del grupo colaborativo panamericano de investigación en retina (PACORES).
Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica. (RD16/0008/0022). Instituto de Salud Carlos III.

Alfredo García-Layana

Profesor titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.
Investigador Principal de la Red de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared. Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica. (RD16/0008/0011). Instituto de Salud Carlos III.

Jordi Monés

Director Institut de la Màcula,
Centro Médico Teknon.
Barcelona Macula Foundation: Research for Vision
Institut de la Màcula, Barcelona.
Barcelona Macula Foundation, Barcelona.

Javier Montero

Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Pío del Río Hortega. Valladolid.
Unidad de Retina, Clínica Oftalvist, Madrid.
Investigador Principal de la Red de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Oftared. Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente, degenerativa y crónica. (RD16/0008/0021). Instituto de Salud Carlos III.

La validación de esta Guía ha sido realizada por los siguientes revisores externos:

Prof. Rufino Silva. MD, PhD, FEBO

Invited Professor of Ophthalmology.
Faculty of Medicine. University of Coimbra.
Head of Medical Retina Unit. Ophthalmology Department. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Portugal.

Prof. Francisco Gómez-Ulla

Director Médico del Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla.
Jefe de Servicio de Oftalmología del C.H.U.S.
Catedrático de Oftalmología.

Objetivos de la Guía



El propósito de esta guía es presentar unas directrices generales que sirvan de orientación para el manejo de la DMAE Atrófica, en un momento en el que están apareciendo nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas cuyo papel puede modificar de manera evidente nuestra práctica clínica.

Esta guía sugiere líneas de actuación para esta grave enfermedad pero no pretende establecer criterios de obligado cumplimiento, ni eximir al oftalmólogo de su responsabilidad de reflexionar ante un caso concreto y actuar según su buen criterio profesional. Además en modo alguno limita o vincula la libertad del oftalmólogo en su toma de decisiones para el tratamiento de un paciente determinado. Puede así optar por otra pauta distinta, dentro de las técnicas habituales requeridas, si entiende que, según su experiencia, el resultado buscado exige otro tipo de actuación. El que dicha opción no esté contemplada en este documento como pauta de actuación recomendada, no puede considerarse en modo alguno como una mala praxis profesional o una vulneración de la “lex artis ad hoc”.

Para conseguir establecer las directrices se ha realizado una amplia revisión de la literatura y de los protocolos y procedimientos existentes por parte de una comisión nombrada a tal fin por la Sociedad Española de Retina y Vítreo y se han discutido las distintas opciones disponibles en la actualidad y su indicación más aceptada, de forma que las recomendaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas se basan en conocimientos científicos y niveles de evidencia.

Los niveles de Evidencia y Grados de Recomendación están basados o en la US Agency for Healthcare Research and Quality:

Nivel de evidencia 1.

1a: La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.

1b: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.

Nivel de evidencia 2.

2a: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.

2b: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.



Nivel de evidencia 3.

La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.

Nivel de evidencia 4.

La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.

También se ha usado en ocasiones la del Center for Evidence – Based Medicine de Oxford y la US Preventive Service Task Force y la Canadian Task Force on Preventive Health Care.

Grado de Recomendación.

A: Basada en una categoría de evidencia 1. Extremadamente recomendable.

B: Basada en una categoría de evidencia 2. Recomendación favorable.

C: Basada en una categoría de evidencia 3. Recomendación favorable pero no concluyente.

D: Basada en una categoría de evidencia 4. Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.

Índice de contenidos



Abreviaturas	6
1. Introducción	7
a. Calidad de vida	8
b. Prevalencia	9
c. Conclusiones y futuro	10
2. Etiopatogenia	11
a. Fenotipos de DMAE Atrófica	14
3. Diagnóstico	17
a. Tipos de drusas y otros depósitos subretinianos	17
b. Atrofia	25
c. Otros signos característicos asociados a la atrofia en el contexto DMAE	29
4. Diagnóstico diferencial de la DMAE atrófica	31
a. Coriorretinopatía serosa central	31
b. Distrofias	31
c. Otras atrofias secundarias	34
5. Seguimiento	35
a. Diagnóstico funcional	35
b. Diagnóstico por imagen	36
c. Comorbilidades	37
d. Cirugía de la catarata en pacientes con DMAE atrófica	37
6. Perspectivas de tratamiento	41
a. Medidas de manejo y seguimiento en formas precoces e intermedias de DMAE	41
b. Protocolo de manejo y seguimiento en la DMAE avanzada con atrofia geográfica	43
c. Ayudas visuales y apoyo psicológico	46
Bibliografía	49



Abreviaturas



AG:	atrofia Geográfica
APOE:	apolipoproteína E
AREDS:	del inglés Age-Related Eye Disease Study
AVBL:	agudeza visual en condiciones de baja luminosidad
AVC:	agudeza visual corregida
CAM:	del inglés <i>Classification of Atrophy Meeting</i>
CCTV:	circuito cerrado de televisión
RORA:	del inglés complete RPE and Outer Retinal Atrophy
CSC:	coriorretinopatía serosa central
DEP:	desprendimiento del EPR
DHA:	ácido docosahexaenólico
DMAE:	Degeneración Macular Asociada a la Edad.
DMAE-n:	DMAE neovascular
DMAE-s:	DMAE seca
EPA:	ácido eicosapentaenólico
EPR:	epitelio pigmentario retiniano
ETDRS:	del inglés <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FAF:	autofluorescencia
IC:	intervalo de la confianza
IMT:	minitelescopio implantable
NVC:	neovascularización coroidea
OCT-A:	OCT angiografía
OCT-SD:	tomografía óptica de coherencia dominio espectral
PAM:	del inglés <i>Potential Acuity Meter</i> (agudez Visual Potencial)
QoL:	del inglés <i>quality of life</i> (calidad de vida)
SLO:	del inglés <i>scanning laser ophthalmoscopy</i>



Introducción

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es la principal causa de ceguera irreversible en los ancianos del mundo desarrollado. La DMAE se caracteriza por drusas y cambios de pigmentación en la macula, la región central de la retina responsable de la agudeza visual morfooscópica^(1,2).

La etapa avanzada o tardía de la DMAE se clasifica en DMAE seca (DMAE-s) o neovascular (DMAE-n) dependiendo de la presencia de neovascularización coroidea (NVC)^(3,4) sin ninguna dicotomía exclusiva entre ellas. La atrofia geográfica (AG) representa la última etapa de la DMAE-s, y se caracteriza por áreas bien definidas de pérdida de epitelio pigmentario retiniano (EPR) seguida por la degeneración de los fotorreceptores correspondientes y el adelgazamiento de la retina⁽⁵⁾, y se define típicamente como un área redondeada u ovalada de 175 micras o más, en la fotografía de fondo de ojo⁽⁶⁾. Debido a la atrofia de las capas retinianas externas y del EPR, en el examen del fondo de ojo los vasos de la coroides son visibles con nitidez.

Se han desarrollado para seguir mejor el curso natural de estos pacientes con AG nuevos métodos no invasivos, tales como autofluorescencia (FAF), tomografía óptica de coherencia (OCT-SD) y OCT angiografía (OCT-A).

La enfermedad se manifiesta clínicamente en la oftalmoscopia como una o más áreas "atróficas" de despigmentación completa o incompleta, demostrando el adelgazamiento del tejido subyacente y una mejor visibilidad de los grandes vasos de la coroides en comparación con el fondo de ojo normal⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Hay una alta variabilidad en la localización, el número y la forma de las lesiones en la oftalmoscopia. Al mismo tiempo la aparición y la extensión de la atrofia no parece ser un hecho totalmente al azar. El fenómeno "respeto foveal" es una observación muy común, es decir, la implicación de la fóvea por el proceso atrófico solamente en el curso final de la enfermedad y también la extensión más lenta de la atrofia hacia el centro foveal en comparación con áreas excéntricas⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Además, las áreas atróficas no parecen desarrollarse por casualidad en cualquier ubicación extrafoveal. El análisis sistemático ha revelado que las áreas atróficas iniciales ocurren predominante en el área parafoveal (es decir, dentro de los 4 sectores internos de la rejilla ETDRS)⁽¹²⁾.

Las áreas atróficas se describían clásicamente como "marcadas netamente" o teniendo bordes "netos" (como cortados con un instrumento afilado⁽¹³⁾). Sin embargo, las áreas pueden también

aparecer más irregulares, y puede ser difícil definir claramente los límites de las lesiones atróficas, incluso con imágenes de alta resolución. En éste contexto, es importante recordar que diferentes enfermedades pueden llevar a la atrofia y que la evolución exacta de un área atrófica generalmente no es definible una vez que se ha desarrollado sin información previa ⁽¹⁴⁾. Además, debemos diferenciar entre NVC involucionada, subclínica, o tratada con éxito que puede desembocar en un área de atrofia y un lesión no exudativa "pura"; no siempre se podrá hacer con certeza absoluta si carecemos de datos previos ⁽¹⁵⁾.

Hay que recordar que el desarrollo de la atrofia en el polo posterior no es una característica exclusiva de la DMAE ⁽¹³⁾ y una enorme variedad de distintas enfermedades retinianas y coroideas pueden convertirse en atrofia.

La DMAE es una enfermedad multifactorial. Aunque los mecanismos fisiopatológicos exactos de la enfermedad todavía no están claros, varios factores de riesgo genéticos y ambientales se asocian a la DMAE, tales como la edad, el tabaco, la hipertensión arterial, altos niveles de lípidos, la obesidad abdominal, la dieta grasa y la baja actividad física ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

La DMAE-s supone 85% a 90% de los casos de DMAE, y la AG es responsable del 20% de todos los casos de ceguera legal ⁽²¹⁾. Se puede mejorar considerablemente la evolución de la DMAE-n con el uso de agentes angiogénicos ⁽²²⁻²⁴⁾. Sin embargo, actualmente no hay cura disponible para la DMAE-s, y la única opción preventiva son las formulaciones del AREDS, que reducen el riesgo de progresión para la DMAE avanzada en

un 25-30% durante un período de 5 años ^(25,26).

Calidad de vida

La agudeza visual en estos pacientes puede ser buena si la fovea está respetada, pero bajará si la AG se extiende a la fovea. La AG manifiesta típicamente pérdida visual central moderada o severa, asociada a la pérdida de la calidad de vida (QoL) ⁽²⁷⁾. En las etapas tempranas de la AG, cuando la enfermedad se limita al área extrafoveal, los pacientes se quejan a menudo de síntomas por el deterioro visual tales como la adaptación a la oscuridad prolongada, sensibilidad al contraste reducida, y escotomas parafoveales densos e irreversibles con dificultad para reconocer caras familiares y dificultad para la lectura. Pueden ser capaces de ver sólo una parte de las palabras con una disminución en la velocidad de la lectura ⁽²⁸⁾. En las etapas posteriores, cuando la atrofia incluye las regiones parafoveal y foveal, ocurre un deterioro importante en la agudeza visual central, y los pacientes experimentan síntomas tales como visión distorsionada, alteración en la percepción de los colores, una recuperación lenta de la visión después de la exposición a la luz brillante, una pérdida de sensibilidad al contraste y una importante reducción visual en ambientes con baja iluminación, con limitaciones en aspectos clave de la vida cotidiana ⁽⁵⁾.

Las principales dificultades están relacionadas con la conducción, las compras, la lectura, las señales en la calle y una amplia gama de actividades sociales y manuales que requieren un control



más importante. Es obvio que los pacientes con ambos ojos afectados están más limitados en la realización de actividades de la vida diaria que aquellos con un solo ojo.

Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes con AG no sólo depende de la agudeza visual. De hecho, tienen un alto riesgo de desarrollar depresión derivada de la incapacidad de los pacientes para cuidar de sí mismos y de la interferencia de la pérdida visual con la vida en general⁽²⁹⁾. Curiosamente, la depresión afecta con más frecuencia a los pacientes con ceguera monolateral que aquellos con enfermedad bilateral, tal vez debido al miedo a perder la visión central en el ojo no afectado en los primeros y la resignación respecto a la condición en los segundos. Además, están más estresados que las personas de su edad y con una importante angustia emocional⁽³⁰⁾.

Por lo tanto, es importante definir la QoL teniendo en cuenta el impacto de la pérdida visual y la capacidad del paciente para aceptar la enfermedad. Además de aumentar la susceptibilidad a la depresión, el miedo, la ansiedad y el aislamiento social, los pacientes con AG están más predispuestos a caídas por una visión deficiente con alto riesgo de fracturas⁽³¹⁾.

El cuestionario de la función visual del National Eye Institute (NEI-VFQ 25), es de uso frecuente en ensayos clínicos y se considera el estándar para evaluar el impacto de la pérdida de la visión en la vida diaria de los pacientes y analizar su QoL⁽³²⁾. No es fácil definir la QoL en los pacientes afectados por AG porque depende de muchos factores incluyendo aspectos físicos, menta-

les y sociales que empeoren la discapacidad existente.

Prevalencia

Alrededor del 8,7% de la población mundial tiene DMAE, y se espera que aumente a 196 millones en 2020 y a 288 millones en 2040 (33). El coste directo asociado a la DMAE globalmente, se estima en 255.000 millones de dólares⁽³⁴⁾.

La incidencia de AG en personas de 85 años de edad es casi cuatro veces más que la DMAE-n, y la AG afecta hasta un 22% de las personas de 90 años de edad (35,36). La AG, última etapa de la DMAE, se está convirtiendo en un problema de salud pública cuya incidencia está alcanzando grandes proporciones⁽³⁷⁾.

Estimaciones mundiales calculan que 30-50 millones de personas están afectadas por DMAE^(34,38), y se espera que estos números aumenten con el tiempo debido al envejecimiento poblacional.⁽³⁹⁻⁴⁴⁾

Colijn et al proporciona una prevalencia de DMAE precoz que aumenta con la edad desde el 3,5% (intervalo de la confianza del 95% (IC) 2,1%-5,0%) en 55-59 años a 17,5% (95% IC 13,6%-21,5%) en personas de más de 85 años. La prevalencia de DMAE avanzada aumentó de prácticamente cero en el grupo de edad más joven a 9,8% (95% IC 6,3%-13,3%) para aquellos en el grupo de mayor edad. Tomando en conjunto a toda la población de más de 70 años, la prevalencia total era el 13,1% (IC del 95% 11,2%-15,1%) para DMAE precoz y el 3,0% (95% IC 2,2%-3,9%) para DMAE tardía⁽⁴⁵⁾.



Asumiendo que la prevalencia de DMAE precoz y avanzada permanecerá estable en el tiempo, se debe esperar un aumento de 15 millones en 2013 a 21,5 millones para DMAE precoz en 2040. El número de personas con DMAE avanzada casi se duplicará durante este período de tiempo; de 2,7 millones en 2013 a 4,5 millones en 2040. El modelo estimó que el número de personas con DMAE precoz permanecería casi igual: de 15 millones en 2013 a 14,9 millones en 2040. Este modelo también muestra que el número de personas con DMAE avanzada en Europa aumentará de 2,7 millones en 2013 a 3,9 millones en 2040. Sus datos no mostraron diferencias con respecto al género, en la prevalencia de DMAE ni precoz ni tardía⁽⁴⁵⁾.

Conclusiones y futuro

La AG es una devastadora enfermedad causante de ceguera legal sin ningún tratamiento curativo disponible actualmente. Sin embargo, existen numerosos ensayos clínicos en curso con el objetivo de encontrar una solución viable para prevenir o tratar la enfermedad. Estas terapias apuntan a diferentes

aspectos de la AG, incluyendo vías inflamatorias, estrés oxidativo y degeneración EPR, productos del ciclo visual, restauración de la perfusión coroidea y reposición de células EPR con células de EPR derivadas de células madre. Los ensayos AREDS muestran que la formulación de AREDS reduce el riesgo de progresión de la DMAE en un 25-30%, mientras que las células de EPR derivadas de hESCs transplantadas muestran seguridad a medio y a largo plazo, supervivencia del injerto y posible actividad biológica mostrada por la mejoría de la agudeza visual en los pacientes con AG.

Los estudios futuros deberán centrarse en conocer la patogenia de la enfermedad, que sigue siendo confusa. Por otra parte, el desarrollo de sistemas avanzados de imagen, proporcionará mejores herramientas para analizar la fisiopatología de la AG y probar nuevas terapias. En este sentido, el OCT-SD, FAF, OCT-A y OCT sensible a la polarización permiten imágenes estructurales de alta resolución de las capas retinianas y sub-retinianas, proporcionando mayor calidad de las imágenes para cuantificar el tamaño de la lesión de la AG y su grado de progresión⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.



Etiopatogenia

La atrofia geográfica (AG) es una de las formas avanzadas de DMAE, pudiéndose presentar sola o combinada con DMAE húmeda. Conlleva la pérdida irreversible de función visual y afecta a más de 5 millones de personas en todo el mundo.

En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz para prevenir su aparición, frenar su progresión o revertir el daño. La etiopatogenia no está del todo clara si bien se acepta que existe un daño acumulativo en el complejo coriocapilar - membrana de Bruch – epitelio pigmentario de la retina (EPR) - fotorreceptores, por envejecimiento y factores ambientales, actuando sobre una predisposición genética que acaba provocando estrés oxidativo e inflamación crónica.⁽⁴⁹⁾ La disregulación de la cascada del complemento ha sido demostrada por diferentes aproximaciones,⁽⁵⁰⁻⁵⁴⁾ y hoy en día queda claro que existe una disfunción inmunológica.⁽⁵⁵⁾ La discusión de donde ocurre el daño primario hace décadas que dura y aún no existe unanimidad.

Existen diferentes subtipos o fenotipos de AG, si bien todos tienen en común la alteración de la membrana de Bruch con acúmulo de material de desecho y de diferentes formas de drusas. Las características bien distintivas de dichos

fenotipos así como su traducción en diferente progresión y afectación funcional sugeriría diferentes vías etiopatogénicas.

El primer signo que caracteriza la DMAE es el engrosamiento de la membrana de Bruch y la presencia de drusas, depósitos extracelulares por debajo o por encima⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾ del EPR que contienen material de desecho rico en lípidos y proteínas⁽⁵⁸⁾. Además existen en abundancia factores derivados del suero y extracelulares⁽⁵⁹⁾. En cultivos de EPR in vitro se ha podido reproducir los contenidos de las drusas siendo abundantes en vitronectina, clusterina, amiloide P del suero, proteínas del complemento y apolipoproteína E (APOE).⁽⁶⁰⁾ Las drusas contienen agregados intracelulares, extracelulares y proteínas secretadas. Predominan albumina, APOE, proteínas del complemento, inmunoglobulinas, vitronectina, amiloide B⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ y también dobles cadenas de RNAs.⁽⁶³⁾

Algunos componentes de las drusas pueden inducir la activación de inflamomas como por ejemplo el C1⁽⁶⁴⁾, o degeneración retiniana como el amiloide B⁽⁶⁵⁾. La liberación espontánea de material de drusas podría causar daño en el EPR.⁽⁶⁶⁾

El mantenimiento de la barrera hematorretiniana confiere cierto privilegio inmunológico en condiciones normales⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾, sin embargo determinadas señales inflamatorias extrañas o endógenas pueden inducir respuestas de la inmunidad innata.⁽⁵⁵⁾

Las células inflamatorias residentes de la retina son la microglía, muy similares a los macrófagos. Se hallan cerca de los vasos retinianos de las capas internas de la retina. La migración subretiniana de la microglía es necesaria para eliminar productos residuales del ciclo visual. En caso de que esta migración se vea alterada puede ocasionar la muerte de los fotorreceptores.⁽⁵⁵⁾ En la DMAE se aprecia infiltración de microglía en el espacio subretiniano. Por otro lado, el EPR degenerado puede sufrir cambios metaplásicos y convertirse en células similares a macrófagos.^(69,70)

Desde 2005 múltiples polimorfismos genéticos han sido identificados, siendo los más destacados los polimorfismos que codifican la vía del complemento⁽⁵¹⁻⁵³⁾ y el HTRA1-ARMS2.^(71, 72) Hoy en día en la etiopatogenia de la DMAE parece clara la sobreactivación de mecanismos inflamatorios, siendo los más relevantes los relacionados con la vía del complemento, y especialmente con la vía alternativa, y con mención especial para el Factor H. Si bien desde ya mucho antes se había relacionado la enfermedad con la vía del complemento por el acúmulo de proteínas en muestras histológicas⁽⁵⁸⁾⁽⁷³⁾. Más recientemente diversos polimorfismos adicionales en otras localizaciones de la vía del complemento han sido descritos como el Factor C3, C2, Factor B, Factor I, APOE entre otros.⁽⁷⁴⁾ En la actualidad se han identificado casi 40 variantes genéticas, y además de las relacionadas con la vía del complemen-

to destacan aquellas que codifican proteínas involucradas en el estrés oxidativo^(75, 76). De esta manera, una hipótesis para la DMAE sería que individuos con la susceptibilidad genética de hiperinflamación por excesiva activación de la vía del complemento y/o estrés oxidativo sobreaccionarían al daño celular y a residuos en la retina.⁽⁵⁵⁾

Los inflamasomas son complejos de proteínas tanto endógenas como externas que culminan en la formación de interleukinas vía activación de la caspasa que acaban provocando daño y muerte celular por apoptosis o piroptosis.⁽¹⁶⁾ Recientemente se ha demostrado que la activación de inflamasomas está implicado en la etiopatogenia de la DMAE. Extractos de material de drusas y especialmente por el C1q activarían el inflamasoma NLRP3 en los macrófagos.^(55,77)

A pesar de que la mayoría de los procesos involucran inmunidad innata, podría haber cierta contribución de la inmunidad adaptativa en la etiopatogenia de la DMAE⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Como en la DMAE no se ha descrito presencia de linfocitos B o T el papel de la inmunidad adaptativa probablemente estaría relacionado con la respuesta indirecta de anticuerpos contra antígenos retinianos como consecuencia del daño oxidativo,⁽⁸¹⁾ como si de una enfermedad autoinmune se tratara, bien a través de una rotura de la barrera hematorretiniana o por el escape de anticuerpos de la retina a la circulación sanguínea.

Otro mecanismo inflamatorio sería la acumulación de A2E, el componente más importante de la lipofusina. La A2E tiene múltiples efectos nocivos sobre las células del EPR como la activación del complemento, la activación de inflamasomas, la expresión de citokinas y la degeneración del EPR.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾

Estudios recientes muestran que a medida que el EPR envejece y acumula lipofuscina se produce un aumento en el colesterol^(87,88) de los lisosomas que puede interferir en la maduración de los fagosomas, alterando funciones críticas de mantenimiento del EPR incluyendo autofagia y organización de los endosomas.^(89, 90)

Por otra parte, otros importantes activadores inmunes son productos de la oxidación de los lípidos, los

cuales son abundantes por el alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados en la retina, así como la alta demanda metabólica.⁽⁹¹⁾ El amiloide B, abundante en las drusas, también promueve el daño de los fotorreceptores e inflamación retiniana⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. A todo ello habría que añadir la contribución de fenómenos ambientales como la exposición lumínica, dieta rica en grasa o especialmente fumar, como agravantes de los mecanismos de oxidación e inflamación.^(95, 97)

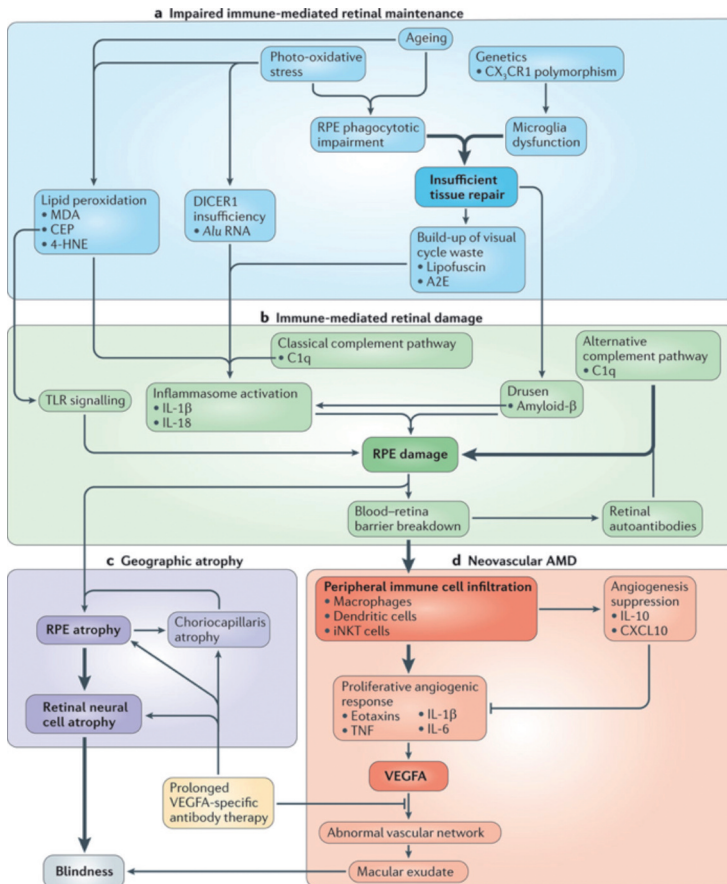


Figura 1. Modelo integrado de etiopatogenia de la DMAE.

Reproducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature reviews Immunology. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD: Immunology of age-related macular degeneration. Nature reviews Immunology 2013, 13(6):438-451, copyright 2013).

En los últimos años la aparición de la tomografía óptica de coherencia ha contribuido a conocer detalles complementarios a los conocidos por estudios histológicos para avanzar en el conocimiento de la DMAE atrófica, tanto en los mecanismos fisiopatológicos como en la diferenciación de fenotipos con implicaciones pronósticas para los pacientes. De esta manera se han podido identificar cambios muy precoces a nivel de las capas más externas de la retina que precederían a los estadios establecidos de AG. El término de “nascent GA”⁽⁹⁷⁾ pretende determinar en qué momento podemos decir que por primera vez se aprecian hallazgos tomográficos compatibles con AG, entre los cuales destacan dos principalmente, la subsidencia o hundimiento de la capa nuclear interna y de la capa plexiforme, y la aparición de la banda en forma de cuña hiporreflectiva en el borde de la atrofia (“hyporreflective wedge-shaped band”).⁽⁹⁸⁾ Sin embargo, otros hallazgos muy anteriormente a la aparición del “nascent GA” nos indican que el proceso de atrofia se ha iniciado y ya ha pasado el punto de no retorno, como son los puntos hiperreflectivos (“hyperreflective dots”)⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾ y la heterogeneización del contenido dentro de las drusas.⁽¹⁰⁰⁾

A pesar de estos avances, no se conocen con certeza los mecanismos temporales y espaciales responsables para el colapso de drusas blandas en un momento determinado de su evolución, así como los mecanismos de muerte celular del epitelio pigmentario y el consiguiente desarrollo y progresión de atrofia geográfica.

Recientemente, el seguimiento a largo plazo seriado de drusas han permitido observar imágenes de presumible vacia-

do de contenido de las drusas al espacio subretiniano a través de defectos del EPR en el ápex de la drusas, que se ha denominado como “drusen ooze” (escape de drusas)⁽¹⁰¹⁾ que precedería a los estadios de la atrofia. Se ha hipotetizado que el paso de este material al espacio subretiniano podría tener un papel en la progresión de la atrofia. Como se ha descrito previamente, el material contenido en las drusas es capaz de activar los inflammasomas y desencadenar daño y finalmente muerte celular^(55, 67, 68, 77). Ello justificaría que este vertido de material de las drusas a través de los defectos del EPR podría efectivamente tener este efecto de activación de los inflammasomas y contribuyendo finalmente a causar la muerte del EPR. Esta muerte que puede ser por piroptosis⁽⁶⁴⁾ comportaría a su vez el vertido del contenido de la célula del EPR con gran acúmulo de residuos tóxicos como A2E al espacio extracelular subretiniano, provocando un círculo vicioso de activación célula a célula y propagación de la muerte y atrofia del EPR⁽¹⁰¹⁾. Debido la alta especificidad de la polaridad de la célula del EPR esta activación de los inflammasomas podría no ocurrir mientras la drusa esté por debajo del EPR y el contenido de la drusa no sea expuesto al lado apical de la célula del EPR a través de defectos del mismo⁽¹⁰¹⁾.

Fenotipos DMAE Atrófica

Tradicionalmente se ha considerado la DMAE atrófica como una entidad, una de las formas de la DMAE avanzada, juntamente con la DMAE exudativa. Sin embargo, los avances en las técnicas de imagen recientes como la autofluorescencia de fondo (FAF) y la tomografía óptica de coherencia (OCT) han permiti-



do, complementado a la información obtenida mediante la retinografía en color, ir identificando subtipos que diferirían tanto en los mecanismos fisiopatológicos, como en las tasas de progresión e impacto clínico de los pacientes.

La primera aproximación para distinguir subgrupos o fenotipos con la intención de poder anticipar diferentes tasas de progresión ha sido mediante la clasificación de los pacientes según los patrones de FAF⁽¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾. Esta clasificación es muy útil para distinguir fenotipos extremos según los patrones de FAF, permitiendo identificar casos donde la progresión será extremadamente rápida (patrón "trickling")⁽¹⁰⁶⁾ de otros casos donde será lenta (ausencia de FAF o FAF focal). Sin embargo, tiene limitaciones ya que, en muchas ocasiones, al ser la clasificación subjetiva, surgen dudas importantes a la hora de asignar los patrones⁽¹⁰⁷⁾. También parece que al menos en algunos casos los patrones podrían cambiar en el tiempo y ello podría tener relación con el tamaño de la lesión, pudiendo variar sensiblemente los patrones en función de la zona macular afectada⁽¹⁰⁸⁾.

Además de la FAF hay otros biomarcadores que pueden ser utilizados para intentar identificar diferentes fenotipos en AG. (Fig. 2) En presencia de drusas blandas los acontecimientos previos a la AG están ampliamente descritos. Sin embargo, existe AG sin presencia de drusas blandas, con lo que los mecanismos presumiblemente serán sensiblemente diferentes. Este es el caso de pacientes con pseudodrusas reticulares o depósitos subretinianos drusenoides. En este caso la forma de progresión de la atrofia e incluso la velocidad de progresión son diferentes. De esta manera,

recientemente se ha demostrado que pueden existir al menos 2 fenotipos extremos, por un lado, pacientes con abundantes drusas blandas confluentes y por otro lado, pacientes con abundantes pseudodrusas reticulares y ausencia de drusas blandas, con implicaciones pronósticas y presumiblemente etiopatogénicas⁽¹⁰⁹⁾. Entre los dos pueden existir fenotipos intermedios con presencia de ambos tipos de drusas. Ello tiene relevancia ya que los pacientes con drusas blandas confluentes tienen muchas más probabilidades que la atrofia se inicie de entrada en la fóvea aunque sin embargo la tasa de progresión de la atrofia será relativamente lenta. En el otro extremo, en el caso de drusas reticulares, la atrofia respetará de entrada la fóvea (foveal sparing) pero la progresión será muy agresiva y finalmente la zona de atrofia afectará gran parte del área macular afectando también a la fóvea en estadios avanzados, provocando a medio plazo una pérdida de función visual mucho más grave que los pacientes que tienen atrofia foveal desde un inicio. En este estudio también se apreció una correlación entre la progresión rápida con tener un grosor pequeño de la coroides.⁽¹⁰⁹⁾ Otros estudios han correlacionado también un grosor pequeño de la coroides con el patrón tricking, pseudodrusas reticulares y progresión relativa rápida⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾.

Otros biomarcadores asociados a crecimiento más rápido son las lesiones multifocales versus las unifocales o aquellas multilobuladas versus más unilobuladas, por lo que se ha descrito el índice de circularidad como un factor pronóstico de rapidez cuando este sea bajo. Si bien es muy probable que ambos parámetros tengan relación con los fenotipos descritos ya que la AG secundaria a



drusas confluentes/ DEP drusenoide tiende a ser más unilobular y unifocal, y la AG secundaria a pseudodrusas reticulares más multilobular y multifocal.

La mejor diferenciación de los diferentes fenotipos de DMAE atrófica es necesaria para poder anticipar el pronóstico funcional de los pacientes, poder

diseñar protocolos en ensayos clínicos con más posibilidades de detectar diferencias entre los grupos, así como para poder entender mejor posibles diferentes mecanismos fisiopatológicos, lo cual también repercutirá en poder identificar nuevos posibles objetivos terapéuticos personalizados.



Figura 2 Características de fondo de ojo asociadas generalmente a progresión relativa más lenta o más rápida de la atrofia geográfica.



Diagnóstico

Tipos de drusas y otros depósitos subretinianos

Drusas duras

Hallazgos histopatológicos

Las drusas duras, también denominadas drupas, son depósitos extracelulares localizados entre el epitelio pigmentario de retina (EPR) y la membrana de Bruch, con diámetro menor de 63 micrómetros (μm).⁽⁴⁾ El contenido histológico de las drusas duras es de características hialinas densas, y la morfología típica de sus bordes les otorga una configuración prolata.⁽¹¹⁴⁾ La monocapa de células del EPR se encuentra preservada en relación a las drusas duras, aunque puede estar atenuado en su ápice.⁽¹¹⁴⁾ Mediante microscopía electrónica se observan con aspecto electrodenso homogéneo, asociando vacuolas correspondientes a lípidos.⁽¹¹⁴⁾

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

Las drusas duras suelen observarse en la oftalmoscopia con una apariencia puntiforme y coloración amarillenta-blanquecina, localizadas habitualmente en la periferia macular. La angiografía fluoresceínica no muestra habitualmente cambios significativos, al igual que la autofluorescencia de fondo de ojo.⁽¹¹⁵⁾ No obstante, en casos con atenuación importante del EPR en el ápice de algunas drusas duras, puede registrarse una hiperfluorescencia puntiforme secundaria al defecto ventana producido por ello, con una hipoautofluorescencia a dicho nivel.⁽¹¹⁵⁾ La OCT-SD no siempre muestra alteraciones que se correlacionan con aquellas visibles en la oftalmoscopia, por lo que el hallazgo de drusas duras en el fondo de ojo puede no corresponderse con cambios estructurales en las imágenes tomográficas⁴ (Figura 3).

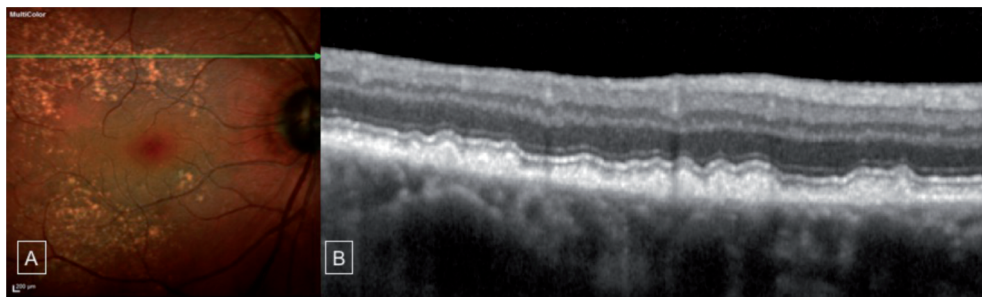


Figura 3: Imagen multimodal de la existencia de drusas duras. A.- Reflectancia Multiespectral Multicolor. B.- Imagen de OCT-SD.

Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

Las drusas duras se consideran un signo de envejecimiento normal, y en consecuencia no se les atribuye un aumento particular del riesgo de progresión a formas avanzadas (0,4%), ni tampoco se contemplan dentro de la clasificación de severidad de la DMAE.⁽⁴⁾ Cuando coexisten con alteraciones pigmentarias maculares en ambos ojos sí que aumenta la probabilidad de progresión a los 5 años de seguimiento al 12,5%.⁽⁴⁾

Período recomendable de seguimiento

No es necesario ningún seguimiento específico en base a la presencia de drusas duras. Los intervalos recomendables entre revisiones deben adaptarse a otras alteraciones presentes.

Drusas cuticulares

Hallazgos histopatológicos

Las drusas cuticulares son depósitos localizados entre la membrana basal del EPR y la capa colágena interna de la membrana de Bruch, con un diámetro comprendido entre 25 y 75 micras de diámetro (Figura 5).⁽¹¹⁷⁾

Topográficamente, en consecuencia, se observan externos a la monocapa del EPR, con un contenido hialinizado denso extracelular idéntico al de las drusas duras.¹¹⁴ A diferencia de éstas, las drusas cuticulares tienen a confluir dando una apariencia difusa en base a que se agrupan con mayor densidad.⁽²⁾ Del mismo modo, el ápice del EPR en relación con las drusas cuticulares puede estar atenuado. Mediante microscopía electrónica se observan con aspecto electrodenso homogéneo, asociando vacuolas correspondientes a lípidos.⁽¹¹⁴⁾

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

Las drusas cuticulares suelen observarse en la oftalmoscopia como lesiones pequeñas redondeadas, con una coloración blanco-amarillenta, dispersas generalmente por todo el polo posterior y con una distribución simétrica en ambos ojos.⁽¹¹⁴⁾ Tienden a confluir a lo largo de la evolución, y asimismo pueden desvanecerse eventualmente con normalización en la apariencia de la retina. La angiografía fluoresceínica permite objetivar la clásica descripción en "cielo estrellado" por la hiperfluorescencia asociada a las drusas cuticula-

res. Por su parte, la autofluorescencia se caracteriza por una hipoautofluorescencia central rodeada de un anillo de hiperautofluorescencia; es importante señalar la disociación entre la apariencia oftalmoscópica y en la autofluorescencia ante casos de eventual regresión de drusas cuticulares, en los que la retina muestra un aspecto normal en la oftalmoscopia, mientras que la autofluorescencia mantiene la misma apariencia que en presencia de las drusas previas.⁽¹¹⁴⁾ La imagen típica de OCT-SD es la configuración del EPR en “dientes de sierra”;⁽¹¹⁸⁾ en casos con drusas de menor tamaño muestran un EPR casi plano, y por otra parte, cuando existe confluencia significativa de drusas cuticulares la elevación del EPR es más redondeada y prominente. Otro signo tomográfico característico de las drusas cuticulares es la hipertransmisión lineal de la señal en forma de “código de barras”, lo cual se debe a la atenuación del EPR en el ápice de los depósitos.⁽¹¹⁴⁾

Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

Dado que las drusas cuticulares aparecen también en pacientes jóvenes, existe controversia respecto a si realmente representan cambios dentro del espectro de la DMAE. En personas de menor edad, es importante valorar la función renal a fin de descartar patologías asociadas (esencialmente en forma de glomerulonefritis membranoproliferativa).⁽¹¹⁹⁾

Dentro del contexto clínico de DMAE, la presencia de drusas cuticulares se asocia a un riesgo de atrofia geográfica del EPR del 25% y de NVC del 12%. Los casos de NVC se corresponden mayoritariamente con formas neovasculares

de tipo 1 (por debajo del EPR) y en pacientes mayores de 60 años.⁽¹¹⁴⁾

Cuando coexisten con drusas blandas (45%), lesiones viteliformes (24%), o alteraciones pigmentarias (47%) el pronóstico visual empeora en base al mayor riesgo de progresión hacia formas avanzadas de DMAE.⁽¹¹⁴⁾

Período recomendable de seguimiento

El intervalo de seguimiento oftalmológico recomendado para pacientes con drusas cuticulares es anual.^(4,120)

Drusas blandas

Hallazgos histopatológicos

Las drusas blandas son depósitos localizados entre el EPR y la membrana de Bruch, de diámetro mayor de 63 micras de diámetro 41. Topográficamente, en consecuencia, se observan externos a la monocapa del EPR, con un contenido membranoso consistente en subproductos derivados de lipoproteínas, así como lípidos neutros.⁽¹¹⁸⁾ Se interconectan por depósitos lineales basales.⁽¹¹⁸⁾ La morfología típica de sus bordes les otorga una configuración cupuliforme.⁽¹¹⁴⁾ La afectación del EPR depende de la cronicidad y características propias de cada drusa blanda subyacente. Mediante microscopía electrónica se observan con aspecto heterogéneo refráctil y denso, asociando múltiples vacuolas correspondientes a lípidos.⁽¹¹⁴⁾

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

Las drusas blandas suelen observarse en la oftalmoscopia como lesiones grandes de bordes poco definidos, con una coloración grisácea-amarillenta.⁽¹¹⁴⁾ La

angiografía fluoresceínica permite objetivar una mínima hiperfluorescencia en estadios tardíos, aunque con carácter variable. Por su parte, la autofluorescencia se caracteriza por una discreta hiperautofluorescencia en los bordes de las drusas. La imagen típica de OCT-SD

muestra una elevación redondeada o cupuliforme de contenido hiperreflectivo heterogéneo variable. Puede asociar atenuación del EPR suprayacente con la consiguiente hiperreflectividad indirecta⁽⁶⁰⁾ (Figura 4).

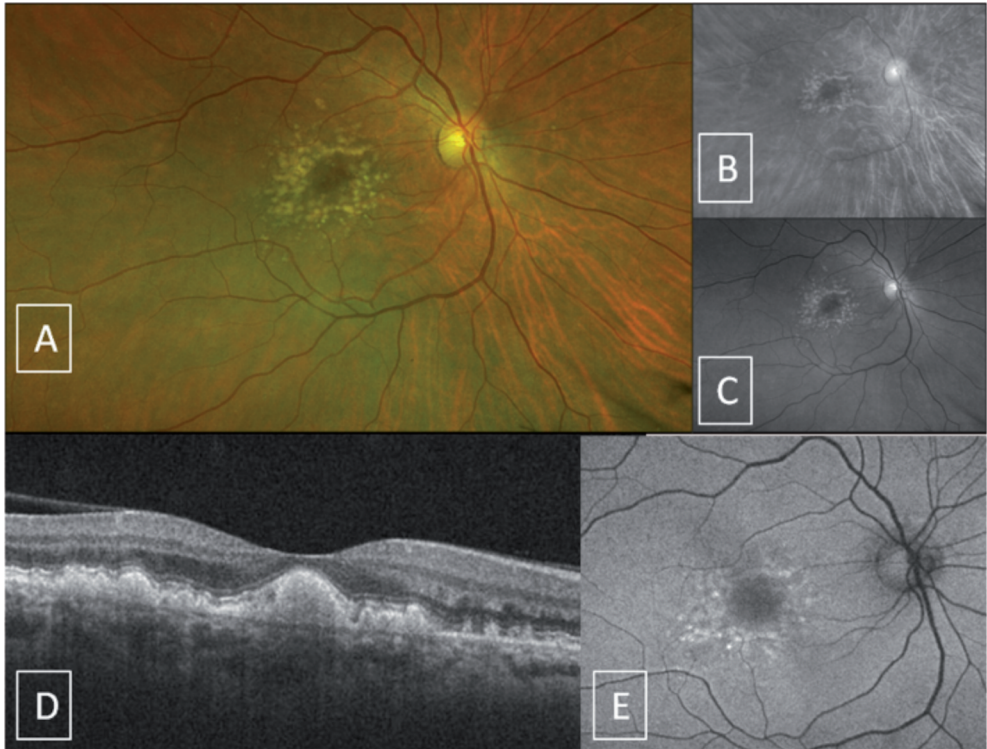


Figura 4: Imagen multimodal de la existencia de drusas blandas. A.- Retinografía. B.-Retinografía con filtro verde. C.- Retinografía filtro rojo. D Imagen de OCT-SD. E.- Autofluorescencia.



Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

La presencia de drusas blandas se asocia a un riesgo incrementado de atrofia geográfica del EPR y de NVC. Hasta un 3,2% de lesiones progresan hacia cambios atróficos durante un seguimiento de 18 meses.⁽¹⁰⁰⁾

De acuerdo con la clasificación propuesta por el estudio AREDS, el riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE depende del tamaño de los depósitos y de la lateralidad de la afectación esencialmente.⁽¹²⁰⁾

Período recomendable de seguimiento

El intervalo de seguimiento oftalmológico recomendado para pacientes con drusas blandas es cada 6 meses.^{(120)⁸}

Drusas reticulares

Hallazgos histopatológicos

Las drusas reticulares, también conocidas como pseudodrusas reticulares o depósitos drusenoides subretinianos, son depósitos localizados por encima del EPR a nivel del espacio subretiniano, a diferencia del resto de drusas. Se corresponden con acúmulo de material en el espacio subretiniano que se extienden internamente hacia las capas retinianas externas. El contenido es también diferente al del resto de drusas, mostrando mayor concentración de colesterol no esterificado o vitronectina, e incluyendo opsinas, aglutinina y pigmentos de los fotorreceptores.^(121 -124)

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

Las drusas reticulares suelen observarse en la oftalmoscopia como lesiones tenues, blanquecinas, ocupando habitualmente la región superotemporal de la mácula. Tienen un carácter marcadamente dinámico, con cambios estructurales intrínsecos y con extensión de las lesiones hacia el resto de la mácula. Pueden aparecer como lesiones individuales de morfología redondeada o formando lesiones ramificadas.⁽¹²⁵⁾ El empleo de luz azul con filtros monocromáticos puede facilitar la visualización de estas drusas,⁽¹²⁶⁾ pero en cualquier caso la oftalmoscopia y la retinografía no son la mejor técnica de imagen para detectarlas. En cambio, la sensibilidad para ello de la reflectancia infrarroja o de la imagen multispectral sí que las sitúa como pruebas electivas en este contexto.⁽¹²⁷⁾ La angiografía fluoresceínica se caracteriza por objetivar una alteración del llenado de la coriocapilar en fases iniciales del angiograma.⁽¹²⁴⁾ Por su parte, la autofluorescencia muestra las lesiones individuales en forma “de diana” con un centro hipoautofluorescente y un contorno isoautofluorescente.⁽¹²⁵⁾ La imagen típica de OCT-SD muestra depósitos hiperreflectivos sobre el polo apical del EPR, que pueden evolucionar a lo largo de estadios creciendo hacia el interior de la retina neurosensorial induciendo progresivamente disrupciones en la capa de fotorreceptores, e incluso en la membrana limitante externa.^(118,125,128) (Figura 5).



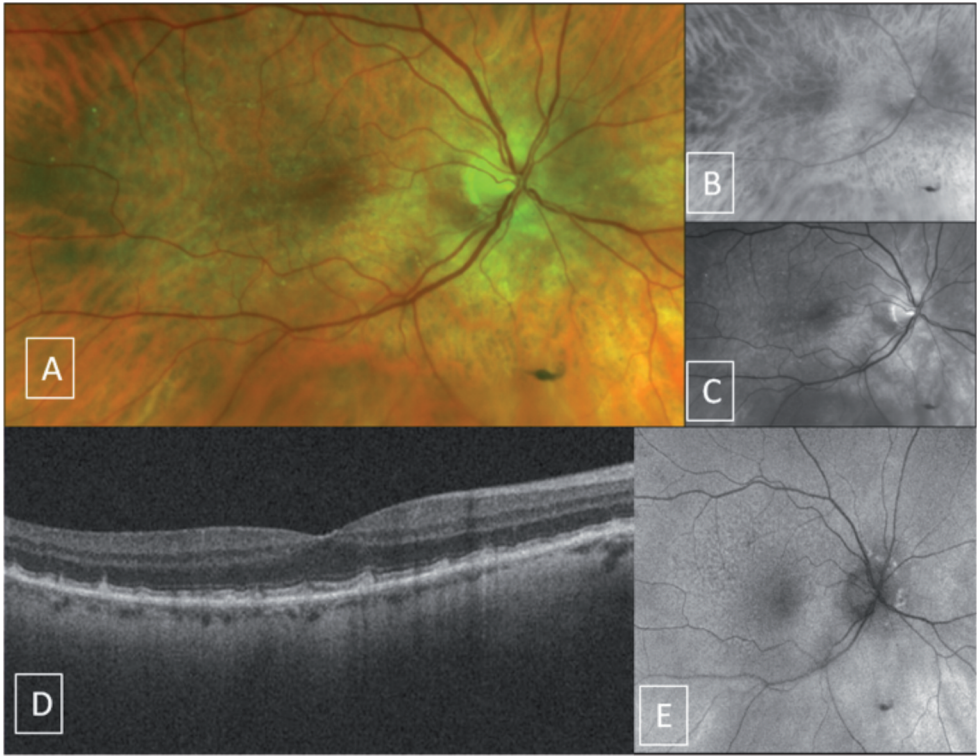


Figura 5: Imagen multimodal de la existencia de depósitos drusenoides subretinianos. A.- Retinografía. B.- Retinografía con filtro verde. C.- Retinografía filtro rojo. D. Imagen de OCT-SD. E.- Autofluorescencia

Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

Las drusas reticulares constituyen un factor de riesgo independiente de progresión hacia estadios avanzados de la DMAE. Confieren un mayor riesgo para desarrollar atrofia geográfica, específicamente con patrón multilobular y con mayor velocidad de progresión,⁽¹²⁹⁾ y por otra parte, son un robusto factor de riesgo para desarrollar lesiones neovasculares de tipo 3 (proliferación angiomasosa retiniana).⁽¹³⁰⁾ Asimismo, la presencia de drusas reticulares en pacientes con DMAE-n ha sido reconocida como un factor de riesgo para progresión atrófica durante el tratamiento antiangiogénico intravítreo.⁽¹³¹⁾

Período recomendable de seguimiento

El intervalo de seguimiento oftalmológico recomendado para pacientes con drusas reticulares es cada 4-6 meses.⁽¹²⁰⁾

Lesiones viteliformes adquiridas

Hallazgos histopatológicos

Las lesiones viteliformes adquiridas son depósitos extracelulares localizados en el espacio subretiniano,⁽¹³²⁾ cuya composición incluye fundamentalmente material de desecho de los segmentos externos de los fotorreceptores y pigmento, mientras que a nivel del EPR se aprecian cambios atróficos así como un contenido intracelular variable de gránulos de lipofusina.⁽¹³²⁾

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

En la oftalmoscopia las lesiones viteliformes adquiridas se aprecian habitualmente como depósitos de coloración amarillenta-anaranjada y bordes imprecisos localizados con mayor frecuencia en la región foveal.⁽¹³³⁾ Pueden asociar pigmentación secundaria variable. Curiosamente, el empleo de filtros monocromáticos azules hace que estos depósitos no sean visibles en la retinografía resultante,⁽¹³³⁾ permitiendo diferenciar estas lesiones de la fibrosis subretiniana. La angiografía fluoresceína muestra

una hiperfluorescencia marcada de intensidad creciente a lo largo del angiograma sin *leakage*, debida al contenido de las lesiones, y con frecuencia se puede apreciar un patrón radiado en “rayos de sol” concéntrico al depósito, sobre todo en fases iniciales.⁽²²⁾ La autofluorescencia evidencia una intensa hiperautofluorescencia ya que el contenido de lipofusina de las lesiones origina dicha respuesta. La imagen característica en la OCT-SD es la de un depósito de hiperreflectividad heterogénea delimitado en su parte interna por los fotorreceptores, y en su parte externa por el EPR133 Figura 6.

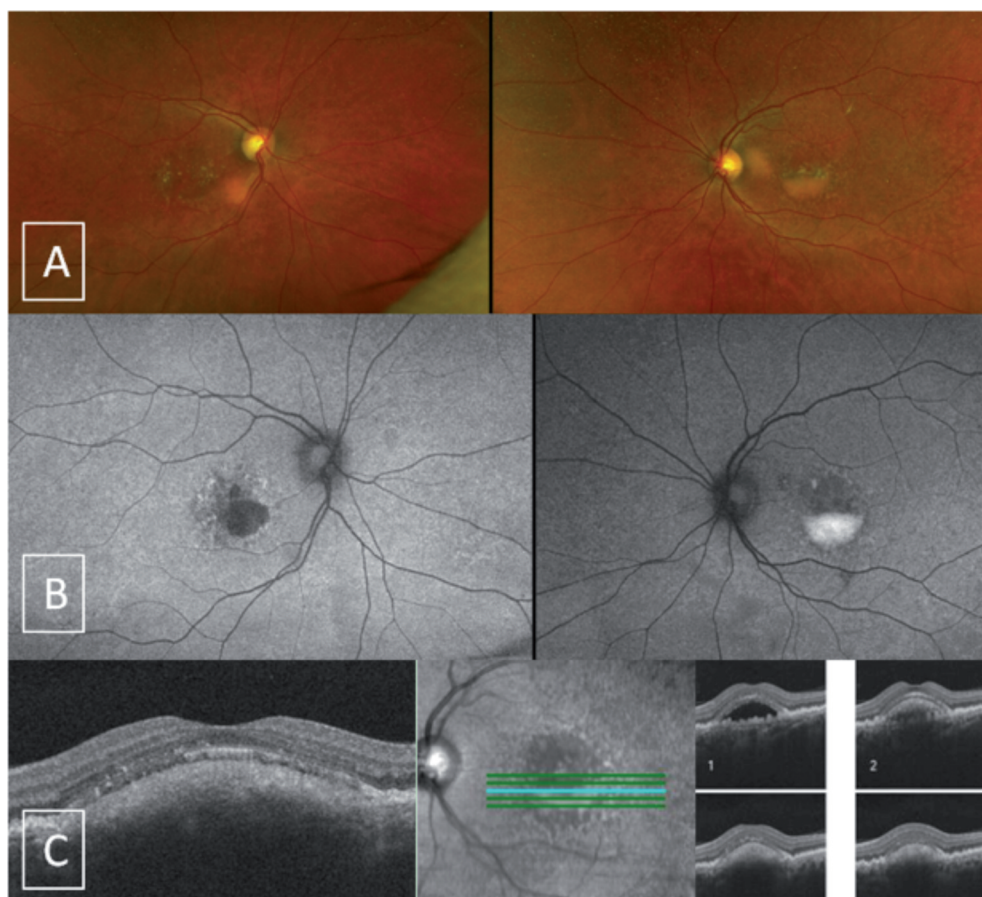


Figura 6: Exploración de paciente con lesiones viteliformes del adulto. A.- Retinografía. B.- Autofluorescencia. C.- Imagen de OCT-SD., cortes a diferentes niveles.



Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

Las lesiones viteliformes adquiridas presentan un ciclo simétrico de crecimiento y posterior reabsorción a lo largo del seguimiento.⁽¹³⁴⁾ El riesgo de pérdida de visión es elevado en plazos cortos de tiempo (entre 5 y 7 años) derivado del colapso de la lesión por reabsorción del material (35%) con el subsiguiente legado atrófico de la retina externa y del EPR,⁽¹³⁴⁾ o bien derivado del desarrollo de lesiones neovasculares de tipo 1 (10%) durante la evolución.⁽¹³⁴⁾

Período recomendable de seguimiento

El intervalo de seguimiento oftalmológico recomendado para pacientes con lesiones viteliformes adquiridas es cada 4-6 meses.⁽¹²⁰⁾

Desprendimiento drusenoidal del epitelio pigmentario de la retina

Hallazgos histopatológicos

Los desprendimientos del EPR (DEP) drusenoides se definen por consenso como aquéllos inducidos por la coalescencia de drusas blandas en una lesión global cuyo diámetro es superior a las 350 micras.⁽¹³⁵⁾ Se localizan entre los depósitos laminares basales y la membrana colágena interna de la membrana de Bruch, y el contenido se halla compuesto por desechos derivados de lipo-

proteínas y lípidos, mientras que la parte superior del domo existen células epiteliales del EPR con depósitos laminares basales, así como material viteliforme consistente en gránulos del EPR y desechos de segmentos externos de los fotorreceptores en el espacio subretiniano.⁽¹³⁵⁾ Los fotorreceptores muestran alteraciones estructurales severas sobre el DEP drusenoidal.⁽¹³⁵⁾

Hallazgos en las pruebas de imagen multimodal

En la oftalmoscopia, los DEP drusenoides se aprecian habitualmente como depósitos de coloración amarillenta-blanquecina y bordes imprecisos localizados con mayor frecuencia en la región foveal.⁽¹³⁶⁾ Pueden asociar hiperpigmentación secundaria variable. La angiografía fluoresceínica muestra una hiperfluorescencia inicial que aumenta durante el angiograma sin *leakage*.⁽¹³⁶⁾ La autofluorescencia evidencia típicamente iso o hiperauto-fluorescencia, rodeada de un halo hipoautofluorescente.⁽¹³⁶⁾ La imagen característica en la OCT-SD es la de una elevación del EPR de morfología habitualmente cupuliforme aunque irregular y un contenido hiperreflectivo heterogéneo; es frecuente encontrar focos hiperreflectivos de migración de pigmento intrarretinianos asociados a adelgazamiento progresivo de la banda del EPR.⁽¹³⁶⁾ (Figura 7)

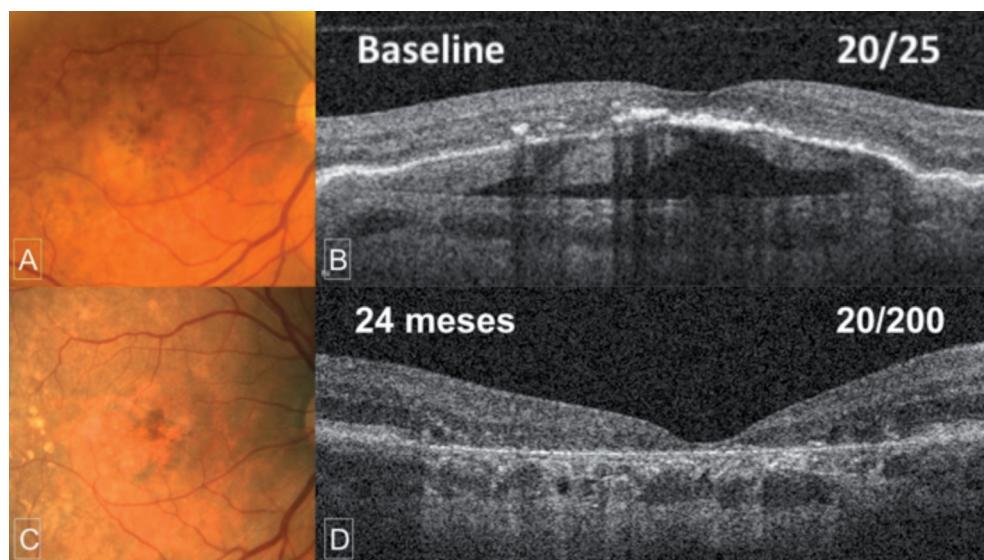


Figura 7: Desprendimiento drusenoidal con colapso y reabsorción del material sub-epitelio pigmentario de la retina (EPR) durante el seguimiento. A.- Retinografía color. B.- Tomografía de coherencia óptica (OCT) al inicio del seguimiento. C.- Retinografía color a los 24 meses de seguimiento. D.- OCT a los 24 meses de seguimiento mostrando atrofia completa del EPR y la retina externa.

Riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE

Los DEP drusenoides asocian un alto riesgo de progresión hacia estadios avanzados de DMAE. De hecho, al cabo de 5 años de seguimiento, la frecuencia con la que se desarrollan fenómenos de atrofia es del 19%, mientras que la de NVC es del 23%.⁽¹³⁷⁾

Período recomendable de seguimiento

El intervalo de seguimiento oftalmológico recomendado para pacientes con lesiones viteliformes adquiridas es cada 4-6 meses.⁽¹²⁰⁾

Atrofia

Definiciones

Los cambios atróficos asociados a DMAE pueden afectar a la retina externa, al EPR o a la coriocalpilar.⁽¹³⁸⁾ Además, pueden acontecer en el contexto de la DMAE atrófica o seca o acompañando a la DMAE exudativa o neovascular. El término empleado clásicamente para describir estos cambios ha sido "atrofia geográfica (AG)". Este concepto fue acuñado en 1972 por JDM Gass, basándose en la oftalmoscopia y la retinografía color.⁽¹³⁹⁾ Con el actual abordaje multimodal, tenemos una gran información topográfica de los diferentes niveles de

afectación, por lo que la definición de atrofia en el contexto de DMAE está siendo reevaluada.⁽¹⁴⁰⁻¹⁴¹⁾ El grupo internacional para la clasificación de la atrofia (CAM, del inglés *Classification of Atrophy Meeting*) recomienda el uso del término **atrofia geográfica** para la presencia de atrofia del EPR en ausencia de DMAE neovascular, o cuando la placa de atrofia esté alejada de la zona de neovascularización en dicho contexto. El término **atrofia macular** por tanto se utilizará sólo en casos de atrofia asocia-

da a neovascularización. Además, el último trabajo de este grupo internacional de expertos ha propuesto una nueva clasificación de la atrofia dependiendo del tejido afecto (EPR y retina externa o retina externa únicamente)⁽¹⁴¹⁾ Véase la **Tabla 1** que muestra los nuevos conceptos. Para poder diagnosticar un área de cRORA (atrofia completa del EPR y retina externa) se establece un diámetro mínimo de la lesión de 250 m, y en ausencia de signos sugestivos de una rotura del EPR.

Tabla 1.

Consenso CAM para la definición de atrofia en degeneración macular asociada a la edad		
Atrofia completa de EPR y retina externa	complete RPE and Outer Retinal Atrophy	cRORA
Atrofia incompleta de EPR y retina externa	incomplete RPE and Outer Retinal Atrophy	iRORA
Atrofia completa de retina externa	complete Outer Retinal Atrophy	cORA
Atrofia incompleta de retina externa	incomplete Outer Retinal Atrophy	iORA

Histopatología

La atrofia del EPR y de la retina externa se evidencia histológicamente como una ausencia de células del EPR, asociada o no a células del EPR disociadas o migradas, y ausencia de los fotorreceptores (segmentos externos e internos de los fotorreceptores, capa limitante externa y capa nuclear externa no aparentes). Esta falta de tejido puede ser completa, o discontinua (incompleta). Además, la capa de fibras de Henle se halla únicamente compuesta por células de Müller en estos casos.⁽¹⁴¹⁾

La atrofia de la retina externa se evidencia histológicamente como una pérdida de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores, asociada a un adelgazamiento de la capa nuclear externa, y en presencia de una membrana limitante externa preservada y una capa del EPR completamente intacta.⁽¹⁴¹⁾

Imagen multimodal: recomendaciones

La imagen multimodal proporciona una gran cantidad de valiosos datos para el diagnóstico y seguimiento de nuestros



pacientes con DMAE. Históricamente, la retinografía color ha sido utilizada para el diagnóstico de la atrofia del EPR, mostrando áreas bien definidas con visualización aumentada de los vasos coroideos.⁽¹⁴²⁾ La aparición de la autofluorescencia, no obstante, desbancó a la retinografía al proporcionar imágenes de alto contraste y con mayor sensibilidad para la detección de la atrofia,⁽²⁹⁾ aportando datos sobre el riesgo de su progresión.⁽¹⁰⁴⁾ La autofluorescencia de longitud de onda corta muestra una hipoautofluorescencia severa en las zonas de atrofia del EPR.⁽²⁹⁾ La limitación más importante de esta técnica es la visualización de la afectación foveal, por la presencia de pigmento macular en la región foveal que bloquea la autofluorescencia del EPR.⁽¹⁴³⁾ Por otro lado, las zonas de atrofia de la retina externa aparecen hiperautofluorescentes debido a un fenómeno de desenmascaramiento (*unmasking*) por la disminución de pigmentos maculares.⁽¹⁴⁴⁾ La autofluorescencia de longitud de onda cercana al infrarrojo muestra del mismo modo una marcada hipoautofluorescencia en las zonas de atrofia del EPR, pero con una mejor visualización de la región foveal respecto a la longitud de onda corta. La angiografía fluoresceínica evidencia una llamativa hiperfluorescencia debido al efecto ventana, mientras que la angiografía con verde de indocianina objetiva un aumento en la visualización de la vascularización coroidea con una tinción tardía y marcada hipercianescencia. Los sistemas de oftalmoscopia por láser de

barrido (SLO, *scanning laser ophthalmoscopy*), incluyendo la reflectancia infrarroja y la reflectancia multispectral (MultiColor®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) aportan imágenes de alta definición, con gran detalle del área de atrofia del EPR. La reflectancia infrarroja y multispectral demuestran generalmente un aspecto hiperreflectivo del área de atrofia del EPR, y son de gran utilidad en la evaluación de la afectación foveal en combinación con la autofluorescencia de longitud de onda corta.^(104, 140-143) No obstante, hay que tener en cuenta que el grosor coroideo subyacente puede modificar la reflectancia, llegando a dar imágenes isorreflectivas, e incluso hiporreflectivas en casos en que haya aumento del grosor coroideo.⁽¹⁴⁵⁾

La OCT-SD evidencia una disrupción de la banda 4, correspondiente al EPR, con visualización de la membrana de Bruch. Esta disrupción del EPR asocia un aumento de la señal de OCT-SD en el tejido subyacente al EPR (hipertransmisión coroidea). Además, la línea de los elipsoides y de interdigitación aparecerán interrumpidas. La membrana limitante externa y la capa nuclear externa pueden aparecer adelgazadas o ausentes. La angiografía por OCT-SD y las técnicas de campo amplio también aportan más información pero sin estudios que avalen su uso en la clínica diaria, siendo su realización opcional a criterio facultativo⁽¹⁴⁰⁾ (Figura 8).



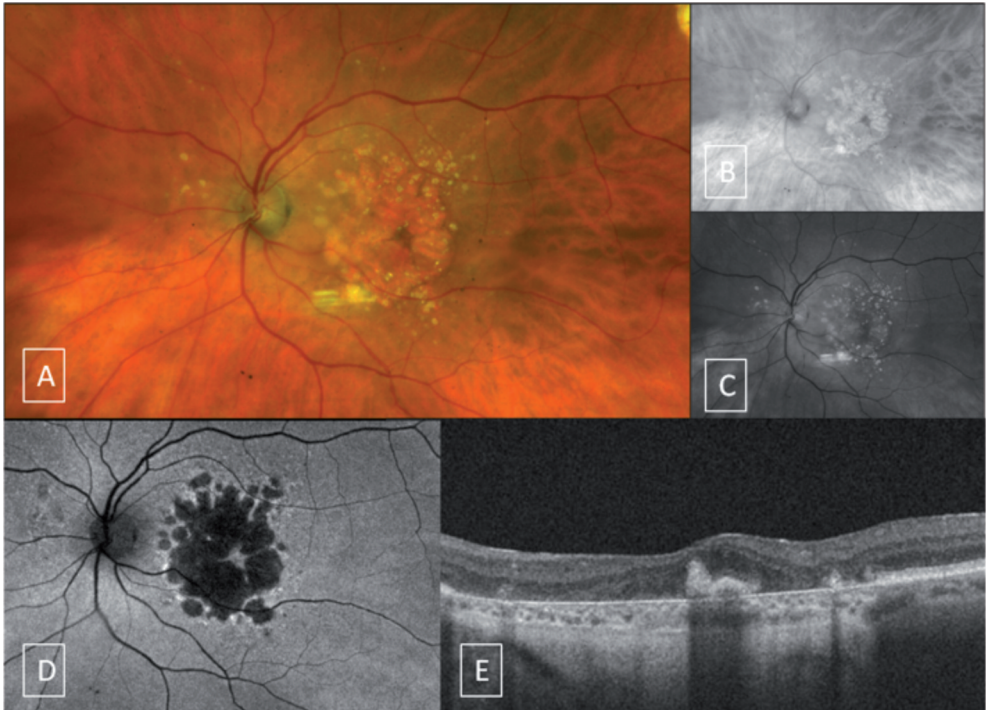


Figura 8: Imagen multimodal de la existencia de DMAE atrófica. A.- Retinografía. B.-Retinografía con filtro verde. C.- Retinografía filtro rojo. D Autofluorescencia de onda corta. E.-Imagen de OCT-SD.

En la práctica clínica y dada la sobrecarga asistencial, es complicado poder realizar toda esta batería de imagen multimodal, por lo que la elección de una prueba de imagen como punto de partida es necesaria. El grupo CAM recomienda la realización de una OCT-SD a todos estos pacientes como primera herramienta diagnóstica. Las diversas razones de esta elección incluyen la amplia disponibilidad de esta prueba, la facilidad de realización, la comodidad para el paciente, y además, la visualización de las diferentes capas de la retina, pudiendo ayudar al diagnóstico y clasificación detallada de las áreas de atrofía.⁽³¹⁾ Además, la OCT-SD permite una evaluación del componente neovascular sin necesidad de pruebas adicionales.

En resumen, la recomendación actual en la visita basal de diagnóstico de atrofía es la realización de retinografía color, autofluorescencia, reflectancia infrarroja y OCT-SD. Para el seguimiento, se recomienda la realización de autofluorescencia, reflectancia infrarroja y OCT-SD.⁽²⁹⁾

Periodo recomendable de seguimiento

El seguimiento variará en función del fenotipo. Para el seguimiento de pacientes con atrofía macular asociada a DMAE neovascular, el seguimiento dependerá de la actividad neovascular y el tipo de protocolo de tratamiento elegido. Para pacientes con DMAE atrófica avanzada, no existe un consenso establecido para el seguimiento, pero una

revisión semestral sería aconsejable para la detección y seguimiento de la progresión de la atrofia, así como la detección de conversiones a DMAE neovascular.

Otros signos característicos asociados a la atrofia en el contexto DMAE

Calcificación.

El proceso de calcificación en pacientes con DMAE puede visualizarse en diferentes formas. Las drusas refráctiles o drusas calcificadas y las áreas de atrofia pueden mostrar áreas de calcificación como pequeños puntos hiperreflectivos (esférulas),⁽¹⁴⁶⁾ nódulos de hiporeflectividad heterogénea dentro de la drusa asociada a puntos hiperreflectivos (estructuras piramidales hiperreflectivas),⁽¹⁴⁷⁾ así como placas lineales hiperreflectivas.⁽¹⁴⁸⁾ Las drusas calcificadas presentan un riesgo aumentado de progresión a formas avanzadas de DMAE, con un alto riesgo de progresión atrófica, por lo que su detección tiene un gran valor pronóstico.

Borde de la atrofia

El borde de la atrofia en histología se define por la pendiente descendente que forma la membrana limitante externa al acercarse a la membrana de Bruch (*ELM descent*).^(7,149,150) Por OCT-SD, la visualización de la membrana limitante externa es posible, y por tanto puede analizarse clínicamente como borde de

la atrofia.⁽¹⁵¹⁾ Por otra parte, la detección del aumento de transmisión de la señal en la coroides (hipertransmisión corioidea) permite definir también los límites de la zona de atrofia.^(140,152) Un signo tomográfico típico del borde de la atrofia es la cuña hiporeflectiva (*hyporeflective wedge-shaped band*) que forma la capa de fibras de Henle a nivel del borde de la atrofia y que puede confundirse con fluido si no es correctamente analizada (ver Figura 7).⁽⁹⁸⁾

Tubulación de la retina externa.

La tubulación de la retina externa es un proceso neurodegenerativo que aparece en fases avanzadas de diversas patologías retinianas.^(151,153,154) No es específico de la DMAE, pero fue descrito por primera vez histológicamente en casos de DMAE,⁽¹⁵⁵⁾ e independientemente años más tarde reconocido en imágenes de OCT-SD,⁽¹⁵⁶⁾ acuñándose este nombre. La tubulación de la retina externa se caracteriza por imágenes redondeadas u ovoides, a nivel de la capa nuclear externa, sobre un EPR ausente o alterado, y con una banda hiperreflectiva que la caracteriza y permite diferenciar de los espacios quísticos.⁽¹⁵⁷⁾ La banda hiperreflectiva corresponde a la membrana limitante externa asociada a mitocondrias translocadas.⁽¹⁵⁸⁾ Es importante reconocer estas estructuras arboriformes en casos de DMAE neovascular o perilesiones en el caso de atrofia del EPR y retina externa, ya que no constituyen un signo de actividad exudativa (Figura 9).

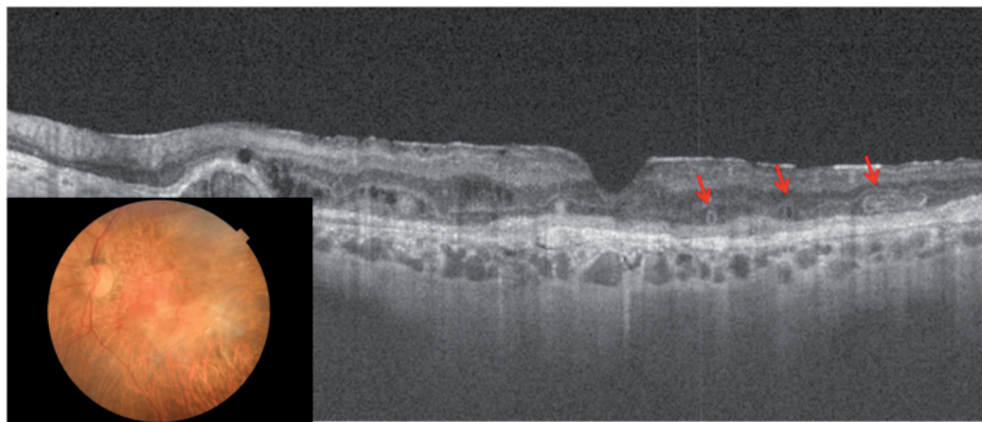


Figura 9.- Paciente con DMAE cicatricial, las fechas marcan ejemplos de tubulaciones en el corte tomográfico.

Plateau y corrugaciones de la retina externa

En el área atrófica, podemos distinguir diversas lesiones caracterizadas por la presencia de líneas hiperreflectivas con un contenido hiporreflectivo que se sitúan en la parte de la retina externa atrófica sobre la membrana de Bruch, y en ausencia completa de EPR.⁽¹⁵⁹⁾ Esta línea hiperreflectiva corresponde a la persistencia de los depósitos basales laminares, una vez atrofiado el EPR.⁽¹⁶⁰⁾ Se han descrito dos morfologías diferentes: en forma de meseta (*plateau*)⁽¹⁶⁰⁾; y como ondulaciones poco elevadas sobre la membrana de Bruch (corrugaciones de la retina externa)⁽¹⁶¹⁾. Ambas pueden estar precedidas por la presencia de DEP drusenoides que sufren un proceso

atrófico afectando a la retina externa y al EPR, con persistencia de los depósitos basales laminares. La detección de este tipo de estructuras no debe confundirse con áreas de fluido subretiniano, ya que no son un signo de actividad exudativa, sino un cambio degenerativo atrófico.

Atrofia coroidea asociada a la edad

Se define como atrofia coroidea asociada a la edad los grosores menores de 125 μ m en ausencia de miopía, u otras circunstancias que puedan producir una reducción del tejido coroideo. Su mera presencia condiciona una disfunción visual y un riesgo aumentado de glaucoma, así como alto riesgo de cambios pigmentarios y progresión atrófica.⁽¹⁶²⁾

Diagnóstico diferencial de la DMAE atrófica

Coriorretinopatía serosa central

Las formas crónicas de coriorretinopatía serosa central (CSC) suelen cursar con zonas de atrofia por lo que entran dentro del diagnóstico diferencial de la DMAE atrófica.

Normalmente se trata de varones en edad media de la vida con antecedentes de brotes de coriorretinopatía serosa aguda. En la exploración fundoscópica no encontramos depósitos drusenoides asociados, suele existir cierto componente bilateral y asimétrico. La autofluorescencia puede ser una prueba definitiva para el diagnóstico diferencial. ^(163,164)

En la autofluorescencia se evidencian tractos de atrofia en reguero con zonas

de hiperautofluorescencia en áreas con exudación activa o reciente (Figura 10), estas zonas suelen mostrar difusión del colorante en la angiografía fluoresceínica. La tomografía de coherencia óptica pone de manifiesto la atrofia de la retina, en muchas ocasiones asociada a la presencia de un fluido subretiniano e incluso pequeños desprendimientos del epitelio pigmentario. El estudio de la coroides mediante OCT-SD suelen mostrar engrosamiento en las coriorretinopatías mientras que en la degeneración macular atrófica suele estar adelgazado. ^(165,166)

Distrofias

El principal diagnóstico diferencial de la degeneración macular atrófica debemos realizarlo con las distrofias. ⁽⁶⁾

La atrofia de la retina central puede ser compartida por múltiples distrofias maculares, por lo que el diagnóstico diferencial suele darlo la existencia de otros signos acompañantes, drusas o flecks, el tipo de herencia, la edad de aparición y la asociación con alteraciones sistémicas.

Diferenciar entre una DMAE atrófica y una distrofia es importante ya que puede tener implicaciones en el pronóstico, sobre el consejo genético y sobre



Figura 10.- Coriorretinopatía serosa central con atrofia macular y peripapilar junto con presencia de lesiones en reguero. Existen zonas con exudación antigua con atrofia que se aprecian hipoauflorescente y zonas donde hay exudación más reciente, que en la autofluorescencia se observa hiperauflorescente.

su tratamiento preventivo en caso de existir.

Distrofias con depósitos drusenoides y atrofia

Las distrofias que con más frecuencia cursan con depósitos tipo drusas y atrofia son: la Malattia Leventinese, la Distrofia pseudoinflamatoria de Sorby, la Distrofia macular de Carolina del Norte y la Distrofia macular de aparición tardía.

Todas ellas suelen ser de herencia autosómica dominante. Cursan con la aparición de depósitos drusenoides antes de la quinta década de la vida y en las primeras fases son asintomáticas.

Tanto la Malattia Leventinese como la Distrofia de Sorby pueden evolucionar a formas atróficas o neovasculares. Las distrofias de Carolina del Norte y la macular tardía suelen hacerlo con más frecuencia hacia formas atróficas ^(5,167).

Distrofias con depósitos viteliformes o flecks y atrofia

Las distrofias que pueden cursar con atrofia junto con flecks y depósitos irregulares centrales son la distrofia de Stargardt, el pseudoStargardt y las distrofias maculares en patrón. Dentro de las distrofias con depósitos viteliformes y atrofia macular encontramos la enfermedad de Best y la distrofia viteliforme del adulto. Todas estas enfermedades suelen manifestarse antes de los 50 años. La autofluorescencia va a ser una de las pruebas definitivas para realizar el diagnóstico diferencial de estas enfermedades con la DMAE atrófica.

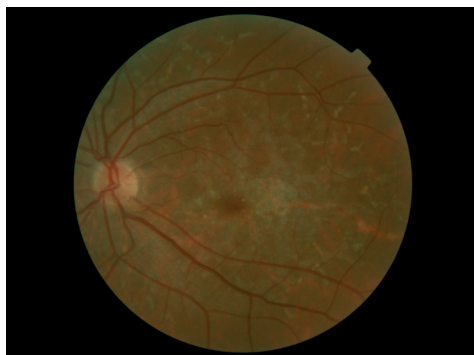


Figura 11.- Atrofia paracentral en espectro flavimaculatus/Stargardt. Se aprecian abundantes flecks.

La enfermedad de Stargardt (Figura 11) es la distrofia macular hereditaria más frecuente, suele transmitirse de forma autosómica recesiva por mutaciones del gen ABCA4. Los flecks presentan una clara hiperfluorescencia al inicio aunque pueden derivar a la hipofluorescencia por la aparición de atrofia. Clásicamente se ha descrito la presencia de brillo en "bronce batido" en la mácula que normalmente evoluciona hacia una atrofia central de todas las capas de la retina y el epitelio pigmentario. En la angiografía se describe el signo de "silencio corioides" hasta en un 70% de los casos ^(163,5).

El pseudo-Stargardt se caracteriza por la presencia de flecks de herencia autosómica dominante y normalmente asocia una reducción del campo visual, raramente asocia atrofia geográfica y suele mantener mejores visiones que en la degeneración macular atrófica o en el Stargardt.

Existen autores que incluyen la distrofia en patrón y la viteliforme del adulto dentro del mismo grupo diagnóstico. Son trastornos que suelen ser de herencia autosómico dominante aunque de pene-



trancia incompleta, cursan con depósitos subretinianos amarillentos y con la típica configuración atrófica e hiperpigmentada en “alas de mariposa”.

La enfermedad de Best es una enfermedad autosómica dominante que cursa con un depósito viteliforme intensamente autofluorescente, bien delimitado y sin otras lesiones acompañantes. Con la progresión de la enfermedad el depósito viteliforme desaparece dejando una zona central de atrofia. Los pacientes presentan hallazgos típicos en el electrooculograma que ayudan a su diagnóstico.

Distrofias con atrofia sin presencia de drusas ni flecks

En este grupo debemos realizar el diagnóstico diferencial con la distrofia corioidea areolar central, LORD (late-onset retinal degeneration), las distrofias de conos, y distrofias de herencia mitocondrial.

La distrofia corioidea areolar central es una enfermedad autosómica dominante de aparición temprana entre los 30 y los 50 años que empieza como un granulado central inespecífico. Le caracteriza, además de su aparición temprana, la ausencia total de drusas u otros depósitos.

La degeneración retiniana de comienzo tardío LORD o late-onset retinal degeneration es una degeneración que se presenta en la 5ª - 6ª década de la vida, en fases avanzadas presenta atrofia multifocal que progresa a grandes zonas de

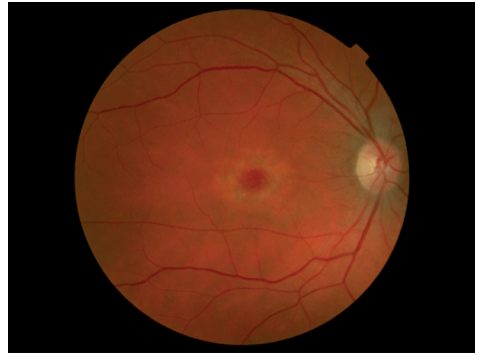


Figura 12.- Distrofia de conos. Se aprecia imagen en ojo de buey central.

atrofia de la retina central. Se asocia a mutaciones en el gen C1QTNF5.

Las manifestaciones clínicas de las distrofias de conos suelen ser muy variables. Su diagnóstico suele realizarse entre los 30 y los 60 años. Clásicamente se ha descrito una maculopatía en “ojo de buey” (Figura 12) que suele progresar a una atrofia de la fovea y que en algunos casos acaba produciendo grandes zonas de atrofia geográfica en el polo posterior. Son característicos los hallazgos en el electroretinograma para ayudar en su diagnóstico.

Otras distrofias que asocian con frecuencia atrofia de la zona macular son las asociadas a los síndromes MELAS y MIDD, son enfermedades que se producen por alteración del ADN mitocondrial, de herencia materna. El síndrome MELAS asocia miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de ictus cerebrales. El síndrome MIDD se caracteriza por una diabetes de herencia materna y sordera⁽⁵⁾.



Otras atrofas secundarias

Debemos realizar el diagnóstico diferencial con otras causas secundarias de atrofia macular. En esta miscelánea podemos encontrar la atrofia por cloroquina⁽¹⁶⁸⁾, atrofas maculares postquirúrgicas⁽¹⁶⁹⁾ o atrofas secundarias a traumatismos⁽¹⁷⁰⁾. En estos casos la historia clínica del paciente va a ser imprescindible para poder realizar el diagnóstico diferencial.



Seguimiento

Pese a que en la actualidad el seguimiento de los pacientes con DMAE atrófica está muy poco desarrollado debido a la carencia de opciones terapéuticas, un primer abordaje para la evaluación sucesiva de los pacientes con esta patología se puede extraer de los procedimientos diagnósticos empleados en los ensayos clínicos, con las limitaciones derivadas del excesivo tiempo requerido para alguna de ellas y de las necesidades de equipamiento.⁽¹⁴²⁾

Diagnóstico funcional

- Agudeza visual corregida (AVC): La determinación de la agudeza visual corregida determinada con optotipos del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), si bien presenta grandes limitaciones, resulta necesaria, entre otros motivos, por cuestiones relacionadas con la determinación del grado de incapacidad o las posibilidades de rehabilitación visual mediante técnicas de baja visión relacionadas con sistemas de magnificación.

- Agudeza visual en condiciones de baja luminosidad (AVBL): Se trata de un procedimiento accesible, sencillo de realizar, consistente en realizar la medida de la agudeza visual de forma similar al apartado anterior anteponiendo un filtro neutro de una densidad determinada. Se ha observado que la diferencia entre la AVC y la AVBL posee un buen poder predictivo de pérdida de AVC en un plazo de 2 años 171 (Nivel de evidencia 2b).

- Sensibilidad al contraste: Habitualmente se lleva a cabo con los optotipos de Pelli-Robson. Consiste en la identificación de optotipos de contraste decreciente, de un tamaño determinado y constante a una distancia de 1m en condiciones estándar de iluminación. Se ha observado que la sensibilidad al contraste en pacientes con atrofia geográfica es significativamente menor que en otros pacientes con la misma agudeza visual⁽¹⁷¹⁾ (Nivel de evidencia 2b).

- Microperimetría: Estudia la sensibilidad de distintos puntos de la mácula, puestos en correlación con una imagen fotográfica del polo posterior. Consiste en la proyección de puntos de luz de intensidad y tamaño variable sobre la retina, a lo que el paciente tiene que contestar mediante un pulsador, de forma similar a la perimetría computerizada. Se ha podido verificar que la pérdida de sensibilidad escotópica en las zonas de hiperautofluorescencia que rodean las áreas de atrofia es muy superior a la de la sensibilidad fotópica. Entre sus principales limitaciones se encuentran la necesidad de un equipamiento costoso, y de una buena colaboración por parte del paciente, además de requerir entre 10 y 15 minutos de tiempo por cada ojo⁽¹⁷²⁾ (Nivel de evidencia 2b).
- Velocidad de lectura: Se puede estimar a partir del número de palabras aleatorias leídas correctamente en un tiempo determinado. Entre sus ventajas cuenta el que está validado para diferentes idiomas (entre ellos el castellano), guarda una buena correlación con la función visual subjetiva del paciente (a diferencia de la AVC) y con la pérdida posterior de AVC y requiere pocos minutos para su realización⁽¹⁷³⁾ (Nivel de evidencia 2b).

Diagnóstico por imagen

- Retinografía en color: Las zonas de atrofia se pueden apreciar por su aspecto depigmentado, la presencia de bordes marcados y la mayor visibilidad de los vasos coroideos, aunque estos aspectos se pueden mejorar mediante la obtención de estereofotografías. Sin embargo puede resultar difícil de delimitar y resulta poco reproducible⁴ (Nivel de evidencia 2b).
- Autofluorescencia: Probablemente se trate del procedimiento más sencillo y reproducible, ya sea mediante la colocación de filtros en un retinógrafo o mediante sistemas de imagen confocal como el Heidelberg Retinal Angiograph (HRA). En el EPR sano el patrón de autofluorescencia es uniforme y decreciente hacia la fóvea, mientras que en la DMAE atrófica se aprecian áreas bien definidas de defecto de autofluorescencia. Además en las zonas de transición se observan con frecuencia zonas de hiper-autofluorescencia que parecen corresponderse con las células estresadas y en curso de atrofia. Esta técnica presenta un buen valor predictivo y una buena correlación con la progresión de los defectos que se observan en los tests funcionales⁽¹⁰⁴⁾ (Nivel de evidencia 2b).



Comorbilidades

Hipertensión arterial: Parece que la hipertensión arterial puede incrementar el riesgo de DMAE por su efecto sobre la circulación coroidea (la coroides se encuentra adelgazada en ambas patologías), si bien la correlación entre ambas no es consistente ⁽¹⁷⁴⁾ (Nivel de evidencia 1). No existe evidencia al respecto de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos en la reducción de la progresión de la DMAE ⁽¹⁷⁵⁾. (Nivel de evidencia 2b).

Enfermedad coronaria: Los pacientes con DMAE pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad coronaria, infarto y muerte por causas cardiovasculares, aunque los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes. ⁷ (Nivel de evidencia 1). Tampoco está clara la eficacia de los inhibidores de la HMG CoA Reductasa (estatinas) ^{176,177} (Nivel de evidencia 1).

Diabetes: La relación entre la DMAE y la diabetes se ha establecido en algunas series. Aunque no parece haber asociación entre las formas precoces de DMAE y la diabetes. ^(174,178) (Nivel de evidencia 1).

Cirugía de la catarata en pacientes con DMAE atrófica

La coexistencia de la DMAE atrófica y la catarata hace muchas veces necesaria la intervención quirúrgica sobre la catarata para intentar mejorar la función visual y posibilitar el control de la patología retiniana.

En este ámbito se deben plantear varias cuestiones, como cuál de las dos patologías concurrentes es la principal de causa de la pérdida de visión, si la cirugía conseguirá mejorar la función visual del paciente y si se producirá un empeoramiento de la DMAE (hacia formas atróficas más evolucionadas o hacia formas exudativas), y si puede resultar necesario tomar medidas adicionales en la intervención. Al igual que ocurre en cualquier otra intervención quirúrgica se deben evaluar con cautela las expectativas de la cirugía.

El posible beneficio derivado de la cirugía de la catarata sobre la evolución de la DMAE es controvertido, debido al posible efecto pro-inflamatorio de la cirugía de la catarata y por la mayor irradiación de luz azul y la consiguiente fototoxicidad sobre el EPR de la mácula tras la eliminación del filtro del cristalino ⁽¹⁷⁹⁾. Uno de los factores de confusión que se añaden a esta controversia es la posible presencia previa de DMAE no reconocida en pacientes que se van a intervenir de cataratas, debido a la dificultad para el examen de fondo de ojo por la opacidad de los medios, que da lugar a que el diagnóstico de DMAE se establezca ante la falta de mejoría funcional tras la intervención.

Un trabajo de revisión de tres estudios transversales sobre un total de cerca de 12.000 pacientes sugiere que los antecedentes de cirugía de la catarata se asociaban a una mayor prevalencia de las formas avanzadas de DMAE, si bien había indicios de que la catarata se asociaba a una mayor prevalencia de formas avanzadas de DMAE, y no se observan



formas avanzadas de DMAE en relación con el tiempo transcurrido desde la intervención, por lo que queda no claro si existe una correlación directa entre ambas (Nivel de evidencia 3)⁽¹⁸⁰⁾.

El efecto de la cirugía de la catarata en formas precoces e intermedias de DMAE resulta beneficioso en términos de agudeza visual, sensibilidad al contraste y calidad de vida percibida sin que se observe un empeoramiento hacia formas avanzadas de la DMAE, pese a la elevación de mediadores de inflamación. (Nivel de evidencia 2).^(181,182)

Esta mejoría visual parece ser mayor entre pacientes con opacidades cristalinas de grado moderado.⁽¹⁸³⁾ Los resultados de estudios observacionales de población son también controvertidos. Un estudio muestra que la prevalencia de las formas avanzadas de la DMAE atrófica es significativamente mayor entre los ojos operados de cataratas (6.7% frente a 0.7%) (Nivel de evidencia 3)⁽¹⁸⁴⁾. Sin embargo, de acuerdo a otras series no se observan diferencias entre los pacientes operados y los no operados⁽¹⁸⁵⁾, especialmente tras ajustar las poblaciones por edad, sexo y hábito tabáquico^(186,187) (Nivel de evidencia 3).

Una revisión reciente de estudios (Cochrane) establece que en estos momentos no resulta posible extraer conclusiones fiables a favor o en contra de la seguridad de la cirugía de la catarata en pacientes con DMAE, dado que se desconoce su efecto a largo plazo a pesar de que se observa una mejoría funcional en estos pacientes.^(188,21) Otro estudio de metanálisis establece la

efectividad de la cirugía de cataratas sin riesgo de progresión hacia las formas exudativas de DMAE⁽¹⁸⁹⁾ (Nivel de evidencia 1).

Otra cuestión aún más compleja de dilucidar es si la intervención puede conseguir mejorar la función visual del paciente con DMAE atrófica. El oftalmólogo puede estimar el efecto de la catarata sobre la función visual, pero ello no pasa de ser una mera estimación, por lo que resulta necesario evaluar los resultados de un ajuste de la corrección óptica y del empleo de ayudas de baja visión, en concreto de sistemas de magnificación. Muchas veces resulta difícil determinar si la causa de la mala visión es la opacidad de los medios o la DMAE, para lo cual puede resultar de utilidad la utilización de un agujero estenopeico o la medida de la agudeza visual potencial mediante sistemas como el Marco Guyton-Minkowski Potential Acuity Meter, (PAM) o similar, que proyectan unos optotipos Snellen directamente sobre la retina utilizando un haz de luz estrecho y permite atravesar la opacidad de la mayoría de las cataratas y de esta forma estimar el papel de las opacidades de medios sobre la pérdida visual. (Nivel de evidencia 2a).⁽¹⁹⁰⁾

Mientras que en los casos con formas moderadas se puede alcanzar una mejoría real de la agudeza visual central y de visión útil, en las formas avanzadas de DMAE geográfica esta mejoría se debe entender en términos de discriminación de colores, contraste o claridad en la visión periférica. (Nivel de evidencia 2)^(181,182,187,191)



A pesar de la ausencia de evidencia científica, se han propuesto algunas medidas tendentes a mejorar los resultados de la cirugía:

Selección del implante intraocular:

Se ha propuesto el implante de lentes intraoculares teñidas de amarillo para filtrar la luz azul (como la Acrysof® Natural, Alcon Labs, TX). Pese a que se carece de ensayos clínicos prospectivos randomizados con poblaciones de pacientes suficientemente grandes que puedan demostrar su utilidad, se considera un procedimiento razonable, con una lógica biológicamente plausible. Un estudio realizado sobre 131 pacientes intervenidos de cataratas mostraba una progresión de los defectos de autofluorescencia entre los pacientes intervenidos con lentes sin filtro para la luz azul.⁽¹⁹²⁾ Su empleo no ha dado lugar a alteraciones en la visión escotópica ni en la percepción de los colores ni de la visión de contraste, y prueba de ello es la gran difusión de estos modelos de lentes entre las diferentes casas comerciales. (Nivel de evidencia 2b) De forma similar se ha propuesto el empleo de otras lentes para incrementar la sensibilidad al contraste, como la Tecnis Z-9000TM IOL (Pfizer, Inc., New York, NY) que puede incrementar el contraste hasta en un 40%. (Nivel de evidencia 2b).

Otros autores recomiendan la corrección intraoperatoria del astigmatismo residual y la búsqueda de una leve miopización residual postoperatoria. En aras de mejorar la sensibilidad al contraste

se recomienda el empleo de lentes monofocales en oposición a las lentes multifocales (Nivel de evidencia 4).

Mención aparte merece el implante intraocular de lentes telescópicas. Una revisión reciente que describía los resultados de siete tipos diferentes de lentes intraoculares indicadas para pacientes con DMAE (entre ellos el minitelescopio implantable IMT) no fue capaz de establecer conclusiones respecto a su utilidad 193, si bien un estudio anterior referente al IMT revelaba una mejoría de 3 o más líneas de agudeza visual en más de un 60% de los ojos implantados al cabo de 1 año, con una buena retención de la mejoría al cabo de 5 años en especial en el grupo de pacientes más jóvenes^(194,195) (Nivel de evidencia 2a).

Control de la inflamación:

El papel cada vez más evidente de la inflamación en la progresión de la DMAE ha dado lugar a medidas como el empleo de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, pre- y postoperatorios. De la misma forma se recomienda realizar cirugía de pequeña incisión, reducir los tiempos y energías de facoemulsificación, así como el empleo de microscopios quirúrgicos con filtro para la luz azul. (Nivel de evidencia 4).

Evaluación preoperatoria:

Se aconseja determinar la agudeza visual potencial, el estudio de las capas externas de la retina mediante OCT-SD y tomar en consideración de las expectativas visuales del paciente.



En conjunto se considera que la DMAE no debe ser una contraindicación para la cirugía en un paciente con cataratas clínica y visualmente significativas ni tampoco suponer un argumento para demorar la intervención por miedo a agravar la situación previa. La pérdida visual en pacientes con formas avanzadas de DMAE afecta sobre todo a la visión central, por lo que el paciente se vuelve muy dependiente de su visión periféri-

ca. Cuando estos casos se acompañan de cataratas significativas, la cirugía puede mejorar la calidad de la visión periférica de forma significativa y la calidad de vida del paciente, aunque la agudeza visual central no se modifique. Por el contrario, la presencia de cataratas moderadas acompañadas de formas avanzadas de DMAE no se beneficia de la cirugía de cataratas.



Perspectivas de tratamiento

Medidas de manejo y seguimiento en formas precoces e intermedias de DMAE

Protocolo de manejo y seguimiento en la DMAE precoz.⁽¹⁹⁶⁾

Hay que identificar los factores de riesgo existentes y a ser posible corregirlos, lo que incluye:

- dejar de fumar⁽¹⁹⁷⁾ (*Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B*).
- mejorar los hábitos alimenticios orientándolos hacia una dieta mediterránea^(198,199,200) rica en frutas y verduras con antioxidantes naturales, como la luteína y la zeaxantina⁽²⁰¹⁻²⁰⁴⁾, pescado azul (principal fuente dietética de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA)⁽²⁰⁵⁾, así como elevar la ingesta de vitamina D⁽²⁰⁶⁾ y B⁽²⁰⁷⁾ (*Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B*).

En los pacientes con DMAE precoz se establece un periodo de seguimiento de 1 año.⁽¹⁹⁶⁾

Protocolo de manejo y seguimiento en la DMAE intermedia.⁽¹⁹⁶⁾

Hay que identificar los factores de riesgo existentes y a ser posible corregirlos lo que incluye:

- dejar de fumar⁽¹⁹⁷⁾ (*Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B*)
- mejorar los hábitos alimenticios orientándolos hacia una dieta mediterránea⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾ rica en frutas y verduras con antioxidantes naturales, como la luteína y la zeaxantina⁽²⁰¹⁻²⁰⁴⁾, pescado azul (principal fuente dietética de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 como el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) (2050), así como elevar la ingesta de vitamina D (206) y B (207) (*Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B*).

Complementar la dieta con suplementos nutricionales.

- El estudio AREDS demostró que altas dosis de vitaminas C, E beta-caroteno y zinc producen una disminución del riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE del 25% ⁽²⁰⁸⁾. *(Nivel de evidencia grado I; fuerza de la recomendación A).*
- Posteriormente el estudio AREDS 2 demostró la conveniencia de sustituir el betacaroteno por 10 mg de luteína y 2 mg de zeaxantina y que no había diferencias entre usar una dosis de 25 mg de zinc y otra dosis más alta ^(209,25). *(Nivel de evidencia grado I; fuerza de la recomendación A).*
- Debido a restricciones en la legislación europea, en nuestro país los suplementos nutricionales no pueden contener las dosis altas de vitamina C y E utilizadas en los estudios AREDS. Los 10 mg de luteína y los 2 de zeaxantina sí están permitidos. Por ello, a la hora de prescribir suplementos nutricionales en la prevención de la progresión de la DMAE, es especialmente importante alcanzar esas dosis de luteína y zeaxantina. El resto de nutrientes deben ser utilizados en las “Cantidades Diarias Recomendadas” por las autoridades sanitarias de la Unión Europea. ^(210,211) *(Nivel de evidencia grado II-3; fuerza de la recomendación B)*
- Dado que las cantidades de algunos de los nutrientes empleados en los estudios AREDS deben ser utilizadas en menores cantidades, con frecuencia los suplementos nutricionales en Europa incorporan

otros nutrientes como ácidos grasos omega 3 ⁽²⁰⁵⁾, Vitamina D ^(206,212), flavonoides, folatos y otras vitaminas del grupo B ⁽²⁰⁷⁾, o resveratrol ⁽²¹³⁾, tratando de suplir las menores dosis de los otros micronutrientes. Sus posibles efectos beneficiosos están basados en estudios epidemiológicos relativos a su ingesta en la dieta, ensayos en modelos animales y estudios in vitro. Sin embargo, no existen ensayos clínicos prospectivos y randomizados que demuestren el impacto de estos nutrientes en la prevención de la progresión de la DMAE. *(Nivel de evidencia grado III; fuerza de la recomendación C).*

- No existen pruebas de que los suplementos nutricionales tengan un efecto en prevenir la aparición de la DMAE intermedia y/o avanzada en pacientes sin signos de DMAE o con DMAE precoz ⁽²¹⁴⁾. Tan solo se recomienda su utilización en pacientes que presenten al menos signos de DMAE intermedia en uno o dos de sus ojos, o en pacientes con DMAE avanzada en uno solo de los ojos ^(25,208,209,215). *(Nivel de evidencia grado I; fuerza de la recomendación A)*

Se recomienda indicar la autoevaluación con la rejilla de Amsler (de fondo negro) y el control de la capacidad de lectura mediante optotipo de visión cercana. ⁽¹⁹⁶⁾

El seguimiento debe programarse cada 6 meses. Es importante advertir al paciente de que si percibe un cambio brusco en la visión antes de la siguiente revisión, debe consultar con el oftalmólogo de manera urgente. Si disponemos de autofluorescencia, la imagen nos



aportará más información sobre el estado del EPR.⁽¹⁹⁶⁾

Protocolo de manejo y seguimiento en la DMAE avanzada con atrofia geográfica

Actualmente, no existe tratamiento capaz de evitar la progresión o revertir las consecuencias de la atrofia geográfica⁽²¹⁶⁾.

Se deben implementar las mismas medidas antes explicadas para la DMAE intermedia (punto 6.1.2)

El empleo de suplementos nutricionales solo tiene sentido en aquellos casos en los que la atrofia geográfica no ha alcanzado el centro foveal en al menos uno de los ojos^(25,208,209). *(Nivel de evidencia grado I; fuerza de la recomendación A)*

Ante esta falta de opciones terapéuticas son muchos los pacientes que preguntan por líneas de investigación en marcha o sobre la posibilidad de restaurar su visión mediante terapias avanzadas como la terapia celular.

Es cierto que están siendo investigados numerosos tratamientos, tanto farmacológicos como basados en terapias celulares, dentro del curso de diferentes ensayos clínicos. Es importante recordar que no existe justificación para aplicar ningún tratamiento experimental, fuera del contexto regulado de un ensayo clínico.

Ensayos clínicos en atrofia geográfica. En el momento de escribir esta guía, el dominio "*ClinicalTrials.gov*" registra 60 estudios intervencionales en el tratamiento de la atrofia geográfica, lo que

demuestran el gran interés que existe en esta patología⁽²¹⁷⁾.

Ensayos clínicos fase I y fase II. La mayoría de los ensayos clínicos intervencionales en Atrofia geográfica se encuentran es fases iniciales⁽²¹⁷⁾. Hay que tener en cuenta que menos del 20% de los tratamientos probados en estos estudios llegarán hasta su comercialización⁽²¹⁸⁾.

Las líneas de tratamiento en estos estudios son múltiples e incluyen agentes moduladores de la respuesta inmune y el complemento, agentes neuroprotectores, agentes inhibidores del ciclo visual, antioxidantes y micronutrientes, antiinflamatorios, vasodilatadores, factores antiamiloides beta, e incluso hipotensores oculares como la brimonidina. Esta multitud de dianas diferentes dan una idea de la complejidad y el reto que supone el tratamiento de la atrofia geográfica⁽²¹⁶⁾.

Ensayos clínicos fase III. Ninguno de los ensayos clínicos realizados en fase III han cumplido el objetivo primario del estudio. *(Nivel de evidencia grado I; fuerza de la recomendación E)*

AL-8309B (tandospirona). Se trata de una gente neuroprotector agonista de la 5-HT1A. Estos productos se han utilizado principalmente para tratar la ansiedad y la depresión. Esta clase de compuestos son conocidos por su actividad protectora celular después de una lesión cerebral traumática. En el estudio GATE, 768 pacientes fueron reclutados y tratados con AL-8309B 1,0% (n = 250), AL-8309B 1,75% (n = 258), o vehículo (n = 260). Se observó un aumento en el tamaño medio de la atrofia tanto en los grupos de trata-



miento con AL-8309B como con el vehículo, y las tasas de crecimiento fueron similares en todos los grupos de tratamiento (NCT00890097)⁽²¹⁹⁾.

El Emixustat (ACU-4429) es un inhibidor del ciclo visual administrado oralmente, cuyo objetivo es disminuir la acumulación de productos tóxicos en la retina. El estudio fase 3 ha sido completado en abril de 2016, pero no se han publicado los resultados (NCT01802866)⁽²²⁰⁾.

La Doxiciclina (ORACEA®) está siendo utilizada por vía oral a una dosis de 40 mg al día, en un ensayo clínico fase III que se encuentra en fase de reclutamiento. Se piensa que ciertos antibióticos derivados de las tetraciclinas pueden tener un efecto neuroprotector, protector del EPR, e inmunomodulador (NCT01782989)⁽²²¹⁾.

El Zimura (ARC1905) es un anti-C5, que está actualmente en un ensayo fase de 2/3. Se espera que el estudio concluya en diciembre de 2018 y planea reclutar 300 participantes (NCT02686658)⁽²²¹⁾.

El Lampalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor D del complemento (CFD) administrado intravítreo. El factor de complemento D es la enzima limitante de la velocidad de activación de la vía alternativa del complemento. En los ensayos clínicos Fase 1 y 2 (MAHALO, NCT00973011; NCT01229215)⁽²²²⁾ la administración mensual de lampalizumab logró una reducción del 20% en la progresión del área de atrofia respecto al placebo. Este efecto era más sustancial (44%) en un subgrupo de portadores de un alelo de riesgo para el factor I del complemento (CFI). Recientemente se han comunica-

do los resultados de dos ensayos fase 3 con lampalizumab denominados Chroma (NCT02247479) y Spectri (NCT02247531),⁽²²³⁾ no habiendo alcanzado el objetivo primario del estudio, por lo que todo hace presagiar que este producto tampoco llegará a comercializarse por falta de eficacia.

Los ensayos de estas moléculas han sido realizados en pacientes con áreas significativas de atrofia geográfica ya establecidas. Es posible que el hecho de no alcanzar los objetivos primarios, pueda estar relacionado con el estadio avanzado de la enfermedad y no necesariamente con una falta de eficacia sobre las dianas seleccionadas. No se puede descartar que un ensayo más prolongado pudiera mostrar resultados positivos, pero los ensayos sólo se llevan a cabo durante dos años en los que, probablemente, las células destinadas a morir en el corto plazo no puedan ser recuperadas, mientras que las que no estén tan seriamente dañadas puedan ser protegidas de manera más eficaz. Lamentablemente, hasta que se hayan validado biomarcadores de respuesta más precoces, los diseños de los ensayos seguirán precisando la medición de un área de atrofia de tal manera que la tasa de progresión pueda ser evaluada con precisión.

Terapia celular en atrofia geográfica.

Se ha demostrado que el EPR autólogo transplantado a la región submacular (utilizando diferentes técnicas) en una etapa precoz de la DMAE podría restaurar parcialmente la visión⁽²²⁴⁻²²⁷⁾. Sin embargo, estos métodos presentan inconvenientes como una alta tasa de complicaciones quirúrgicas y la dificul-



tad para recolectar un número lo suficientemente grande de células del EPR, como para repoblar adecuadamente la mácula, por lo que hasta el momento no han aportado una opción terapéutica satisfactoria.

Por todo ello, se han definido varios protocolos para generar células maduras del EPR a partir de células madre de diferentes orígenes. Las células de EPR obtenidas a través de los protocolos presentados por Meyer⁽²²⁸⁾ y Park⁽²²⁹⁾ fueron posteriormente probadas en modelos experimentales de enfermedad⁽²³⁰⁾. También Schwartz^(231,232) está investigando la seguridad y la tolerabilidad de la inyección subretiniana de suspensiones celulares de células madre de origen embrionario para el tratamiento de la DMAE y la enfermedad de Stargard. No hubo evidencia de proliferación adversa, rechazo o problemas serios de seguridad ocular o sistémica relacionados con el tejido trasplantado. Los eventos adversos se asociaron con la cirugía vitreoretiniana y la inmunosupresión. Trece de los 18 pacientes (72%) presentaron crecimiento de parches de pigmentación subretiniana consistente con el EPR trasplantado. A los 6 meses después del trasplante, la agudeza visual de los pacientes con atrofia geográfica mejoró por lo menos 15 letras en cuatro ojos, mejoró en 11-14 letras en dos ojos y se mantuvo estable en tres ojos. A los 12 meses de seguimiento, tres ojos tuvieron un aumento de al menos 15 letras, un ojo tuvo una mejora de 13 letras y tres quedaron estables. Los resultados de este estudio proporcionan la primera evidencia de la seguridad a medio y largo plazo, la supervivencia del

injerto y la posible actividad biológica de la progenie de células madre pluripotentes.

Pese a estos prometedores resultados, hay que recordar que los efectos a largo plazo de estas células son aún desconocidos. Es necesario aún confirmar en el largo plazo la ausencia de formación de teratomas, así como la hiperproliferación o migración de células a otros órganos. Hasta la fecha, todos los estudios usando las células hESC-RPE en los modelos preclínicos o en humanos con cuatro años de seguimiento no mostraron evidencia de estas complicaciones. Otra consideración importante en estos estudios es la posibilidad de que las células trasplantadas puedan iniciar una respuesta inflamatoria o desencadenar un rechazo inmunológico. Además, hay que recordar la probabilidad de complicaciones quirúrgicas. Allen Ho⁽²³³⁾ ha presentado recientemente los resultados del trasplante subretiniano de células derivadas de cordón umbilical humano (hUTCs) en una formulación patentada criopreservada (Palucorcel, CNTO-2476). Las células fueron bien toleradas en el espacio subretiniano, e incluso se produjeron mejorías en la agudeza visual a 1 año, de ≥ 10 letras en el 34,5% de los pacientes (10/29). Sin embargo, el 80% de los pacientes intervenidos tuvieron complicaciones oculares, algunas de ellas graves, con una alta tasa de perforaciones retinianas (37%), desprendimientos de retina (17%), hemorragia vítrea (8,6%), PVR (5,7%) y fibrosis subretiniana (5,7%). (Nivel de evidencia grado II-2I; fuerza de la recomendación C).



Ayudas visuales y apoyo psicológico

Ayudas ópticas de baja visión

El propósito de la rehabilitación con ayudas ópticas de baja visión es permitir que las personas reanuden o continúen realizando tareas diarias, siendo la lectura una de las más importantes. Esto se logra proporcionando dispositivos ópticos apropiados y entrenamiento especial en el uso de ayudas de visión residual y de baja visión, que van desde lupas ópticas simples hasta lupas de video de gran aumento. Hay que recordar que la visión ambulatoria se conserva en los pacientes con atrofia geográfica mientras que la capacidad de lectura es una de las más afectadas.

Las ayudas de baja visión pueden ser no electrónicas, es decir, dispositivos ópticos tales como lupas y telescopios; y ayudas electrónicas como varios tipos de circuito cerrado de televisión (CCTV). También existen otras ayudas de baja visión tales como filtros de color y prismas ópticos, que se prescriben comúnmente en la rehabilitación de baja visión, ya que en algunas personas pueden ayudar a mejorar la lectura. Las *tablets* constituyen un sistema cómodo, barato y eficaz en algunos pacientes permitiendo reanudar la lectura gracias a su simplicidad para aumentar el tamaño de la letra.

Virgili⁽²³⁴⁾ ha realizado una revisión para la Cochrane Database sobre ayudas para la lectura en adultos con baja visión (no solo en pacientes con DMAE). Se incluyeron nueve pequeños estudios con un diseño cruzado (181 personas en total) y un estudio con tres brazos paralelos (243 participantes). El objetivo primario estaba referido a la velocidad de lectura en todos ellos. En su análisis no encontraron pruebas suficientes que respaldasen el uso de un tipo específico de dispositivo electrónico u óptico para los perfiles más comunes de los usuarios de las ayudas de baja visión. Dos estudios pequeños encontraron evidencia de baja calidad de que el CCTV basado en soporte y el CCTV manual permiten una lectura más rápida que los dispositivos ópticos. Sin embargo, toda mejor velocidad de lectura debe ser contrabalanceada con la portabilidad, facilidad de uso y asequibilidad del dispositivo. Además, no está claro cómo podemos llegar a identificar a aquellas personas que se benefician más de los dispositivos electrónicos, que son más costosos, que de los dispositivos ópticos. Finalmente, un estudio encontró que los prismas no son beneficiosos para las personas con DMAE, aunque los datos no permitieron realizar estimaciones precisas del rendimiento (40). *(Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B).*



Coco-Martín ha publicado recientemente la eficacia de un programa de rehabilitación de lectura en pacientes con pérdida visual central a fin de mejorar la velocidad. Esto sugiere que para que las ayudas ópticas de baja visión tengan un impacto subjetivo en la calidad de vida deben ser acompañadas de un programa de entrenamiento realizado habitualmente por ópticos optometristas especializados⁽²³⁵⁾. *(Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B).*

Manejo de la ansiedad y la depresión

La DMAE avanzada a menudo resulta en pérdidas funcionales que afectan negativamente la salud mental de los pacientes. En particular, la prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con DMAE avanzada es alta. Pero hay que recordar, que incluso en pacientes con DMAE no avanzada estos síntomas pueden estar presentes⁽²³⁶⁾.

La rehabilitación tradicional con ayudas de baja visión (que incluye la atención prestada por optometristas, terapeutas ocupacionales, especialistas en baja visión y otros profesionales con capacitación en rehabilitación de baja visión) representa la mejor opción de tratamiento actual para tratar estos problemas de salud mental en un contexto de rehabilitación. *(Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B).*

Junto con las opciones de la rehabilitación de baja visión, se han desarrollado programas de comportamiento específicos para este tipo de pacientes y programas de auto-gestión que han demostrado su eficacia en la mejora de la salud mental de los pacientes con DMAE. *(Nivel de evidencia grado II-2; fuerza de la recomendación B).*

Los oftalmólogos no pueden ignorar la importancia de abordar la depresión y la ansiedad entre sus pacientes con DMAE. La detección de la depresión y la ansiedad debe incorporarse en la práctica regular, especialmente teniendo en cuenta la disponibilidad de herramientas relativamente simples con validez establecida.

Herramienta para evaluar si están presentes síntomas o tendencia de depresión⁽²³⁷⁾:

http://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10016261/f/201412/PHQ9_Spanish%20for%20Spain.pdf

Las herramientas para evaluar la ansiedad son menos útiles en estos pacientes, especialmente porque la ansiedad suele ser específica de una situación, por ejemplo, la inyección intravítrea. En cualquier caso, la más usada es la siguiente⁽²³⁸⁾:

http://www.phqscreeners.com/sites/g/files/g10016261/f/201412/GAD7_Spanish%20for%20Spain.pdf



Es necesario, además, incorporar exámenes de depresión y ansiedad en los programas de rehabilitación, de manera que los pacientes cuya depresión y/o ansiedad no responden a la rehabilitación puedan ser identificados y remitidos a especialistas en salud mental.

Los pacientes con DMAE avanzada pueden presentar alucinaciones visuales en el contexto de un síndrome de Charles Bonnet, que con frecuencia son ocultas por el paciente, debido a la incompreensión de su origen, y el miedo a ser originadas por un problema psiquiátrico.

Este tipo de alucinaciones visuales pueden incrementar la ansiedad en los pacientes que las sufren y es misión del oftalmólogo detectarlas, explicar su origen y tranquilizar al paciente. La clave para distinguirlas es que los pacientes con Charles Bonnet son conscientes de la irrealidad de estas imágenes. Recientemente se ha descrito que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol) puede duplicar el riesgo de presentar un síndrome de Charles Bonnet, llegando a producirse hasta en un 15% de estos pacientes.⁽²³⁹⁾

Bibliografía



1. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008; 358:2606–2617.
2. De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355:1474–1485.
3. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, et al. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1484–98.
4. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2013;120:844–51.
5. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology.* 2014; 12:1079–1091.
6. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiology Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:367–74.
7. Sarks SH: Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976; 60: 324–341.
8. Maguire P, Vine AK: Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 621–625.
9. Schatz H, McDonald HR: Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology* 1989; 96: 1541–1551.
10. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, Barron Y, Bergman A: Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999; 106: 1768–1779.
11. Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M, Helb HM, Charbel Issa P, Scholl HP, Holz FG: In vivo imaging of foveal sparing in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3915–3921.
12. Mauschitz MM, Fonseca S, Chang P, G.bel AP, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S: Topography of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4932–4939.
13. Harms C: Anatomisches über die senile Makulaaffektion. *Klin Monbl Augenheilkd* 1904; 42/1:448–461.
14. Klein ML, Ferris FL 3rd, Armstrong J, Hwang TS, Chew EY, Bressler SB, Chandra SR: Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115: 1026– 1031.
15. Steinberg JS, G.bel AP, Thiele S, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S: Development of intraretinal cystoid lesions in eyes with intermediate age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 36: 1548–1556.
16. Saksens NT, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, den Hollander AI, Keunen JE, Boon CJ, Hoyng CB: Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2014; 39: 23–57.



17. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379:1728–38.
18. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:589–98.
19. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:743–8.
20. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–80.
21. Patel HR, Eichenbaum D. Geographic atrophy: clinical impact and emerging treatments. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2015; 46:8–13.
22. 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.
23. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006; 355:1419–1431.
24. Zampros I, Praidou A, Brazitikos P, Ekonomidis P, Androudi S. Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Journal of ophthalmology*. 2012; 2012:319728.
25. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309:2005–2015.
26. Age-Related Eye Disease Study Research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology*. 2001;119:1417–1436.
27. Stein JD, Brown MM, Brown GC, et al. Quality of life with macular degeneration: perceptions of patients, clinicians, and community members. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:8–12.
28. Applegate CA, Chao J, Zucherbrod AS, Sunness JS. Decline of reading rate over time in geographic atrophy from AMD. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1788.
29. Rovner BW, Casten RJ, Tasman WS. Effect of depression on vision function in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1041–4.
30. Williams RA, Brody BL, Thomas RG, Kaplan RM, Brown SI. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:514–20.
31. Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Samarawickrama C, Wang JJ. Visual impairment and the incidence of falls and fractures among older people: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:7589–93.
32. Mangione CM, Lee PP, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays RD. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1496–504.
33. 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. *The Lancet. Global health*. 2014; 2:e106–e116.
34. Gordoís A, Pezzullo L, Cutler H. The Global Economic Cost of Visual Impairment: AMD Alliance International. 2010

35. Buch H, Vinding T, Nielsen NV, et al. 14-year incidence progression and visual morbidity of age-related maculopathy: The Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112:787-98.
36. Sunness JS, Margalit E, Srikurnaran D, et al. The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*. 2007;114:271-7.
37. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:253-62.
38. Ozaki E, Campbell M, Kiang AS, et al. Inflammation in age related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801: 229-235..
39. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol*. 2014;98: 629-638.
40. Lindekleiv H, Erke MG. Projected prevalence of age-related macular degeneration in Scandinavia 2012-2040. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:307-311.
41. Bauer P, Barthelmes D, Kurz M, et al. The potential effect of population development, smoking and antioxidant supplementation on the future epidemiology of age-related macular degeneration in Switzerland. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2008;225:376-379.
42. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:564-572.
43. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, et al. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:533-540.
44. Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, et al. The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:752-756.
45. Colijn, JM, MD, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. The Past and the Future. *Ophthalmology* 2017;in press.
46. Sayegh RG, Zotter S, Roberts PK, et al. Polarization-Sensitive Optical Coherence Tomography and Conventional Retinal Imaging Strategies in Assessing Foveal Integrity in Geographic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56:5246-5255.
47. Sayegh RG, Kiss CG, Simader C, et al. A systematic correlation of morphology and function using spectral domain optical coherence tomography and microperimetry in patients with geographic atrophy. *Brit J Ophthalmol*. 2014; 98:1050-1055.
48. Simader C, Sayegh RG, Montuoro A, et al. A Longitudinal Comparison of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence in Geographic Atrophy. *American Journal of Ophthalmology*. 2014; 158:557-566.
49. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, Wang L, Handa JT: The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res* 2017. 60:201-218.
50. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C: The Pathophysiology of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration and the Complement Pathway as a Therapeutic Target. *Retina* 2017. 37(5):819-835.
51. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, Spencer KL, Kwan SY, Noureddine M, Gilbert JR *et al*: Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005, 308 (5720):419-421.

52. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA: Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005. 308 (5720):421-424.
53. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST *et al*: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005. 308 (5720):385-389.
54. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM *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 U S A* 2005. 102 (20):7227-7232.
55. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD: Immunology of age-related macular degeneration. *Nature reviews Immunology* 2013.13(6):438-451.
56. Young RW: Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987, 31(5):291-306.
57. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, McGwin G, Medeiros NE, Spaide RF: Subretinal drusenoid deposits in non-neovascular age-related macular degeneration: morphology, prevalence, topography, and biogenesis model. *Retina* 2013, 33(2):265-276.
58. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF: An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001, 20(6):705-732.
59. Johnson LV, Forest DL, Banna CD, Radeke CM, Maloney MA, Hu J, Spencer CN, Walker AM, Tsie MS, Bok D *et al*: Cell culture model that mimics drusen formation and triggers complement activation associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108(45):18277-18282.
60. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, Shadrach K, West KA, Sakaguchi H, Kamei M, Hasan A, Yan L, Rayborn ME *et al*: Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99(23):14682-14687.
61. Hollyfield JG, Salomon RG, Crabb JW: Proteomic approaches to understanding age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2003, 533:83-89.
62. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH: The Alzheimer's A beta -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99 (18):11830-11835.
63. Kaneko H, Dridi S, Tarallo V, Gelfand BD, Fowler BJ, Cho WG, Kleinman ME, Ponicsan SL, Hauswirth WW, Chiodo VA *et al*: DICER1 deficit induces Alu RNA toxicity in age-related macular degeneration. *Nature* 2011, 471 (7338):325-330.
64. Doyle SL, Campbell M, Ozaki E, Salomon RG, Mori A, Kenna PF, Farrar GJ, Kiang AS, Humphries MM, Lavelle EC *et al*: NLRP3 has a protective role in age-related macular degeneration through the induction of IL-18 by drusen components. *Nat Med* 2012, 18 (5):791-798.
65. Bruban J, Maoi A, Chalour N, An N, Jonet L, Feumi C, Treton J, Sennlaub F, Behar-Cohen F, Mascarelli F *et al*: CCR2/CCL2-mediated inflammation protects photoreceptor cells from amyloid-beta-induced apoptosis. *Neurobiology of disease* 2011, 42 (1):55-72.
66. Sugita S: Role of ocular pigment epithelial cells in immune privilege. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009, 57 (4):263-268.



67. Streilein JW: Immunological non-responsiveness and acquisition of tolerance in relation to immune privilege in the eye. *Eye (Lond)* 1995, 9 (Pt 2):236-240.
- 2068 Morohoshi K, Goodwin AM, Ohbayashi M, Ono SJ: Autoimmunity in retinal degeneration: autoimmune retinopathy and age-related macular degeneration. *J Autoimmun* 2009, 33 (3-4):247-254.
69. Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, Smith RT, Curcio CA: Subducted and melanotic cells in advanced age-related macular degeneration are derived from retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015, 56 (5):3269-3278.
70. Zanzottera EC, Messinger JD, Ach T, Smith RT, Freund KB, Curcio CA: The Project MACULA Retinal Pigment Epithelium Grading System for Histology and Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015, 56 (5):3253-3268.
71. Cameron DJ, Yang Z, Gibbs D, Chen H, Kaminoh Y, Jorgensen A, Zeng J, Luo L, Brinton E, Brinton G *et al*: HTRA1 variant confers similar risks to geographic atrophy and neovascular age-related macular degeneration. *Cell Cycle* 2007, 6 (9):1122-1125.
72. Sobrin L, Ripke S, Yu Y, Fagerness J, Bhangale TR, Tan PL, Souied EH, Buitendijk GH, Merriam JE, Richardson AJ *et al*: Heritability and genome-wide association study to assess genetic differences between advanced age-related macular degeneration subtypes. *Ophthalmology* 2012, 119 (9):1874-1885.
73. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV: A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002, 134 (3):411-431.
74. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, Burdon KP, Hebbbring SJ, Wen C, Gorski M *et al*: A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet* 2016, 48 (2):134-143.
75. Canter JA, Olson LM, Spencer K, Schnetz-Boutaud N, Anderson B, Hauser MA, Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Pericak-Vance MA *et al*: Mitochondrial DNA polymorphism A4917G is independently associated with age-related macular degeneration. *PLoS One* 2008, 3 (5):e2091.
76. SanGiovanni JP, Arking DE, Iyengar SK, Elashoff M, Clemons TE, Reed GF, Henning AK, Sivakumaran TA, Xu X, DeWan A *et al*: Mitochondrial DNA variants of respiratory complex I that uniquely characterize haplogroup T2 are associated with increased risk of age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009, 4 (5):e5508.
77. Tarallo V, Hirano Y, Gelfand BD, Dridi S, Kerur N, Kim Y, Cho WG, Kaneko H, Fowler BJ, Bogdanovich S *et al*: DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell* 2012, 149 (4):847-859.
78. Penfold PL, Provis JM, Furby JH, Gatenby PA, Billson FA: Autoantibodies to retinal astrocytes associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990, 228 (3):270-274.
79. Patel N, Ohbayashi M, Nugent AK, Ramchand K, Toda M, Chau KY, Bunce C, Webster A, Bird AC, Ono SJ *et al*: Circulating anti-retinal antibodies as immune markers in age-related macular degeneration. *Immunology* 2005, 115 (3):422-430.
80. Cherepanoff S, Mitchell P, Wang JJ, Gillies MC: Retinal autoantibody profile in early age-related macular degeneration: preliminary findings from the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol* 2006, 34 (6):590-595.
81. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, Ufret RL, Salomon RG, Perez VL: Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med* 2008, 14 (2):194-198.



82. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR: Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103(44):16182-16187.
83. Fernandes AF, Zhou J, Zhang X, Bian Q, Sparrow J, Taylor A, Pereira P, Shang F: Oxidative inactivation of the proteasome in retinal pigment epithelial cells. A potential link between oxidative stress and up-regulation of interleukin-8. *J Biol Chem* 2008, 283(30):20745-20753.
84. Bian Q, Gao S, Zhou J, Qin J, Taylor A, Johnson EJ, Tang G, Sparrow JR, Gierhart D, Shang F: Lutein and zeaxanthin supplementation reduces photooxidative damage and modulates the expression of inflammation-related genes in retinal pigment epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2012, 53(6):1298-1307.
85. Sparrow JR, Zhou J, Cai B: DNA is a target of the photodynamic effects elicited in A2E-laden RPE by blue-light illumination. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003, 44(5):2245-2251.
86. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA: The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000, 41(7):1981-1989.
87. Toops KA, Tan LX, Jiang Z, Radu RA, Lakkaraju A: Cholesterol-mediated activation of acid sphingomyelinase disrupts autophagy in the retinal pigment epithelium. *Molecular biology of the cell* 2015, 26(1):1-14.
88. Tan LX, Toops KA, Lakkaraju A: Protective responses to sublytic complement in the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113(31):8789-8794.
89. Jerome WG, Cox BE, Griffin EE, Ullery JC: Lysosomal cholesterol accumulation inhibits subsequent hydrolysis of lipoprotein cholesteryl ester. *Microsc Microanal* 2008, 14 (2):138-149.
90. Huynh KK, Gershenzon E, Grinstein S: Cholesterol accumulation by macrophages impairs phagosome maturation. *J Biol Chem* 2008, 283 (51):35745-35755.
91. Catala A: Lipid peroxidation modifies the picture of membranes from the "Fluid Mosaic Model" to the "Lipid Whisker Model". *Biochimie* 2012, 94(1):101-109.
92. Dentchev T, Milam AH, Lee VM, Trojanowski JQ, Dunaief JL: Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis* 2003, 9:184-190.
93. Ding JD, Johnson LV, Herrmann R, Farsiu S, Smith SG, Groelle M, Mace BE, Sullivan P, Jamison JA, Kelly U *et al*: Anti-amyloid therapy protects against retinal pigmented epithelium damage and vision loss in a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 (28):E279-287.
94. Liu XC, Liu XF, Jian CX, Li CJ, He SZ: IL-33 is induced by amyloid-beta stimulation and regulates inflammatory cytokine production in retinal pigment epithelium cells. *Inflammation* 2012, 35 (2):776-784.
95. Ambati J, Fowler BJ: Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012, 75(1):26-39.
96. Uranga RM, Bruce-Keller AJ, Morrison CD, Fernandez-Kim SO, Ebenezer PJ, Zhang L, Dasuri K, Keller JN: Intersection between metabolic dysfunction, high fat diet consumption, and brain aging. *Journal of neurochemistry* 2010. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, Hageman JL, Hageman GS, Guymer RH: Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015, 56(3):1546-1552.
98. Mones J, Biarnes M, Trindade F: Hyporeflexive wedge-shaped band in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: an underreported finding. *Ophthalmology* 2012, 119(7):1412-1419.



99. Schuman SG, Koreishi AF, Farsiu S, Jung SH, Izatt JA, Toth CA: Photoreceptor layer thinning over drusen in eyes with age-related macular degeneration imaged in vivo with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009, 116 (3):488-496 e482.
100. Ouyang Y, Heussen FM, Hariri A, Keane PA, Sadda SR: Optical coherence tomography-based observation of the natural history of drusenoid lesion in eyes with dry age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013, 120 (12):2656-2665.
101. Mones J, Garcia M, Biarnes M, Lakkaraju A, Ferraro L: Drusen Ooze: A Novel Hypothesis in Geographic Atrophy. *Ophthalmology Retina* 2017, 1 (6):461-473.
102. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S, Group FA-S: Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007, 143 (3):463-472.
103. Jeong YJ, Hong IH, Chung JK, Kim KL, Kim HK, Park SP: Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye (Lond)* 2014, 28 (2):209-218.
104. Schmitz-Valckenberg S, Sahel JA, Danis R, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Wolf S, Prunte C, Holz FG: Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology* 2016, 123 (2):361-368.
105. Batioglu F, Gedik Oguz Y, Demirel S, Ozmert E: Geographic atrophy progression in eyes with age-related macular degeneration: role of fundus autofluorescence patterns, fellow eye and baseline atrophy area. *Ophthalmic Res* 2014, 52 (2):53-59.
106. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Martens C, Kosanetzky S, Brinkmann CK, Hageman GS, Holz FG: Fundus autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography characteristics in a rapidly progressing form of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52 (6):3761-3766.
107. Biarnes M, Mones J, Trindade F, Alonso J, Arias L: Intra and interobserver agreement in the classification of fundus autofluorescence patterns in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012, 250 (4):485-490.
108. Biarnes M, Forero CG, Arias L, Alonso J, Mones J: Reappraisal of geographic atrophy patterns seen on fundus autofluorescence using a latent class analysis approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014, 55 (12):8302-8308.
109. Mones J, Biarnes M: Geographic atrophy phenotype identification by cluster analysis. *Br J Ophthalmol* 2017.
110. Lee JY, Lee DH, Lee JY, Yoon YH: Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013, 54 (12):7812-7818.
111. Lindner M, Bezatis A, Czauderna J, Becker E, Brinkmann CK, Schmitz-Valckenberg S, Fimmers R, Holz FG, Fleckenstein M: Choroidal thickness in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015, 56 (2):875-882.
112. Adhi M, Lau M, Liang MC, Waheed NK, Duker JS: Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina* 2014, 34 (2):306-312.
113. Thorell MR, Goldhardt R, Nunes RP, de Amorim Garcia Filho CA, Abbey AM, Kuriyan AE, Modi YS, Gregori G, Yehoshua Z, Feuer W *et al*: Association Between Subfoveal Choroidal Thickness, Reticular Pseudodrusen, and Geographic Atrophy in



- Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 2015, 46(5):513-521. 1.
114. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, et al. Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology*. 2017.
 115. Freund KB SD, Mieler WF, Yannuzzi LA. . *The Retinal Atlas*. : Elsevier 2017:697-701.
 116. Pedersen HR, Gilson SJ, Dubra A, Munch IC, Larsen M, Baraas RC. Multimodal imaging of small hard retinal drusen in young healthy adults. *Br J Ophthalmol*. 2017.
 117. JDM. G. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment. . St. Louis: C.V. Mosby; 1977:46-50.
 118. Spaide RF, Curcio CA. Drusen characterization with multimodal imaging. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(9):1441-1454.
 119. Boon CJ, van de Ven JP, Hoyng CB, den Hollander AI, Klevering BJ. Cuticular drusen: stars in the sky. *Prog Retin Eye Res*. 2013;37:90-113.
 120. Ruiz-Moreno JM C-LF, García-Layana A, García-Arumí J, Arias-Barquet L. . *Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos.*: Esmon Publicidad S.A.; 2016. 9.
 121. Greferath U, Guymer RH, Vessey KA, Brassington K, Fletcher EL. Correlation of Histologic Features with In Vivo Imaging of Reticular Pseudodrusen. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1320-1331.
 122. Curcio CA, Presley JB, Millican CL, Medeiros NE. Basal deposits and drusen in eyes with age-related maculopathy: evidence for solid lipid particles. *Experimental eye research*. 2005;80(6):761-775.
 123. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Experimental eye research*. 2001;73(6):887-896.
 124. Sivaprasad S, Bird A, Nitiahpapand R, et al. Perspectives on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(5):521-537.
 125. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular pseudodrusen are subretinal drusenoid deposits. *Ophthalmology*. 2010;117(2):303-312 e301.
 126. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. (Macular drusen). *J Fr Ophthalmol*. 1990;13(10):511-530.
 127. Graham KW, Chakravarthy U, Hogg RE, Muldrew KA, Young IS, Kee F. Identifying features of early and late age-related macular degeneration: A Comparison of Multicolor Versus Traditional Color Fundus Photography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017.
 128. Querques G, Canoui-Poitine F, Coscas F, et al. Analysis of progression of reticular pseudodrusen by spectral domain-optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(3):1264-1270.
 129. Gil JQ, Marques JP, Hogg R, et al. Clinical features and long-term progression of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration: findings from a multicenter cohort. *Eye (Lond)*. 2017;31(3):364-371.
 130. Marsiglia M, Boddu S, Chen CY, et al. Correlation between neovascular lesion type and clinical characteristics of nonneovascular fellow eyes in patients with unilateral, neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(5):966-974.
 131. Cho HJ, Yoo SG, Kim HS, et al. Risk factors for geographic atrophy after intravitreal ranibizumab injections for retinal

- angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):285-292.e281.
132. Zweifel SA, Spaide RF, Yannuzzi LA. Acquired vitelliform detachment in patients with subretinal drusenoid deposits (reticular pseudodrusen). *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(2):229-234.
133. Chen KC, Jung JJ, Curcio CA, et al. Intraretinal hyperreflective foci in acquired vitelliform lesions of the macula: clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*. 2016;164:89-98.
134. Freund KB, Laud K, Lima LH, Spaide RF, Zweifel S, Yannuzzi LA. Acquired Vitelliform Lesions: correlation of clinical findings and multiple imaging analyses. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(1):13-25.
135. Balaratnasingam C, Hoang QV, Inoue M, et al. Clinical Characteristics, Choroidal Neovascularization, and Predictors of Visual Outcomes in Acquired Vitelliform Lesions. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:28-38.
136. Balaratnasingam C, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(5):644-656.
137. Cukras C, Agron E, Klein ML, et al. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*. 2010;117(3):489-499.
138. Schmitz-Valckenberg S, Sadda S, Staurengi G, et al. Geographic atrophy: semantic considerations and literature review. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36(12):2250-2264.
139. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1972;70:409-436.
140. Holz FG, Sadda SR, Staurengi G, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. *Ophthalmology*. 2017;124(4):464-478.
141. Srinivas R, Sadda RG, Frank G, Holz, Steffen Schmitz-Valckenberg, Christine A. Curcio, Alan C. Bird, Barbara A. Blodi, Ferdinando Bottoni, Usha Chakravarthy, Emily Y. Chew, Karl Csaky, Ron Danis, Monika Fleckenstein, K. Bailey Freund, Juan Grunwald, Carel B. Hoyng, Glenn J. Jaffe, Sandra Liakopoulos, Jordi M. Monés, Daniel Pauleikhoff, Philip J. Rosenfeld, David Sarraf, Richard F. Spaide, Ramin Tadayoni, Adnan Tufail, Sebastian Wolf, Giovanni Staurengi. Definition of atrophy associated with age-related macular degeneration on optical coherence tomography – recommendations from the Classification of Atrophy (CAM) consensus meeting: CAM Report 3. 2017.
142. Sadda SR, Chakravarthy U, Birch DG, Staurengi G, Henry EC, Brittain C. Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36(10):1806-1822.
143. Lindner M, Nadal J, Mausnitz MM, et al. Combined fundus autofluorescence and near infrared reflectance as prognostic biomarkers for visual acuity in foveal-sparing geographic atrophy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(6):BIO61-BIO67.
144. Freund KB, Mrejen S, Jung J, Yannuzzi LA, Boon CJ. Increased fundus autofluorescence related to outer retinal disruption. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(12):1645-1649.
145. Dolz-Marco R, Gal-Or O, Freund KB. Choroidal Thickness Influences Near-Infrared Reflectance Intensity in Eyes With Geographic Atrophy Due To Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(14):6440-6446.

146. Suzuki M, Curcio CA, Mullins RF, Spaide RF. REFRACTILE DRUSEN: Clinical Imaging and Candidate Histology. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(5):859-865.
147. Bonnet C, Querques G, Zerbib J, et al. Hyperreflective pyramidal structures on optical coherence tomography in geographic atrophy areas. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(8):1524-1530.
148. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE. Morphometric analysis of the choroid, Bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1996;37:2724-2735.
149. Zanzottera EC, Ach T, Huisingh C, Messinger JD, Spaide RF, Curcio CA. Visualizing retinal pigment epithelium phenotypes in the transition to geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36 Suppl 1:S12-s25.
150. Zanzottera EC, Ach T, Huisingh C, Messinger JD, Freund KB, Curcio CA. Visualizing retinal pigment epithelium phenotypes in the transition to atrophy in neovascular age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36 Suppl 1:S26-S39.
151. Dolz-Marco R, Litts KM, Tan ACS, Freund KB, Curcio CA. The Evolution of Outer Retinal Tubulation, a Neurodegeneration and Gliosis Prominent in Macular Diseases. *Ophthalmology*. 2017. Falta completar esta cita
152. Schaal KB, Rosenfeld PJ, Gregori G, Yehoshua Z, Feuer WJ. Anatomic clinical trial endpoints for nonexudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1060-1079.
153. Schaal KB, Freund KB, Litts KM, Zhang Y, Messinger JD, Curcio CA. Outer retinal tubulation in advanced age-related macular degeneration: optical coherence tomographic findings correspond to histology. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(7):1339-1350.
154. Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, Tsang S, Freund KB. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013;33(9):1871-1876.
155. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1996;37(7):1236-1249.
156. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(12):1596-1602.
157. Litts KM, Messinger JD, Dellatorre K, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Clinicopathological correlation of outer retinal tubulation in age-related macular degeneration. *JAMA ophthalmology*. 2015;133(5):609-612.
158. Litts KM, Wang X, Clark ME, et al. Exploring Photoreceptor Reflectivity through Multimodal Imaging of Outer Retinal Tubulation in Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017;37(5):978-988.
159. Querques G, Capuano V, Frascio P, Zweifel S, Georges A, Souied EH. Wedge-Shaped Subretinal Hyporeflectivity in Geographic Atrophy. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(9):1735-1742.
160. Tan ACS, Astroz P, Dansingani KK, et al. The Evolution of the Plateau, an Optical Coherence Tomography Signature Seen in Geographic Atrophy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2017;58(4):2349-2358.
161. Ooto S, Vongkulsiri S, Sato T, Suzuki M, Curcio CA, Spaide RF. Outer retinal corrugations in age-related macular degeneration. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(7):806-813.
162. Spaide RF. Age-related choroidal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):801-810.

163. Yannuzzi LA, et col. The retina atlas. Elsevier. 2010. New York.
164. Cava-Valenciano C, Amat P, Arias L, Ascaso FJ, Bande M, et col. Diagnóstico por imagen. Guía de manejo de la coriorretinopatía serosa central " Guías práctica de la SERV". Madrid. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2015. p. 38-40.
165. De Amorim CA, Yehoshua Z, Gregori G, Puliafito Carmen, Rosenfeld PJ. Optical Coherencia tomography. Ryan SJ. Retina. Elsevier Los Angeles 2013. Section 1 p. 82-110.
166. Jirattanasopa P, Ooto S, Tsujikawa A, Yamashiro K, Hangai M, Hirata M, Matsumoto A, Yoshimura N. Assessment of macular choroidal thickness by optical coherence tomography and angiographic changes in central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1666-1678
167. Hulleman JD. Malattia Leventinese/Doyle Honeycomb Retinal Dystrophy: Similarities to Age-Related Macular Degeneration and Potential Therapies. Adv Exp Med Biol. 2016;854:153-158.
168. Modi YS, Singh RP, Fine HF. Hydroxychloroquine: A Brief Review on Screening, Toxicity, and Progression. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016 Mar;47(3):207-217.
169. Phillips BN, Chun DW, Colyer M. Closed globe macular injuries after blasts in combat. Retina. 2013 Feb;33(2):371-379
170. Saeed MU, Heimann H. Atrophy of the retinal pigment epithelium following vitrectomy with trypan blue. Int Ophthalmol. 2009 Aug;29(4):239-241.
171. Sunness JS, Rubin GS, Broman A, Applegate CA, Bressler NM, Hawkins BS. Low luminance visual dysfunction as a predictor of subsequent visual acuity loss from geographic atrophy in age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2008; 115 (9):1480-8, 8 e1-2.
172. Scholl HP, Bellmann C, Dandekar SS, Bird AC, Fitzke FW. Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. Investigative ophthalmology & visual science. 2004;45(2):574-583.
173. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ, Hawkins BS, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. Ophthalmology. 1997;104(10):1677-1691.
174. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pailt E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. BMC ophthalmology. 2010;10:31.
175. Klein R, Cruickshanks KJ, Myers CE, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Meuer SM, et al. The relationship of atherosclerosis to the 10-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam studies. Ophthalmology. 2013;120(5):1012-1019.
176. Chuo JY, Wiens M, Etminan M, Maberley DA. Use of lipid-lowering agents for the prevention of age-related macular degeneration: a meta-analysis of observational studies. Ophthalmic epidemiology. 2007;14(6):367-374.
177. Gehlbach P, Li T, Hatef E. Statins for age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(2):CD006927.
178. Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C, Bentham GC, Chakravarthy U, de Jong PT, et al. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. The British journal of ophthalmology. 2009;93(8):1037-1041.

179. Margrain TH, Boulton M, Marshall J, Sliney DH. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? Progress in retinal and eye research. 2004;23(5):523-531.
180. Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. American journal of ophthalmology. 2003;135(6):849-856.
181. Shuttleworth GN, Luhishi EA, Harrad RA. Do patients with age related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery? The British journal of ophthalmology. 1998;82(6):611-616.
182. Zaliuniene D, Paunksnis A, Gustiene O, Brazdzionyte J, Zaliunas R. Pre- and postoperative C-reactive protein levels in patients with cataract and age-related macular degeneration. European journal of ophthalmology. 2007;17(6):919-927.
183. Armbrrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. The British journal of ophthalmology. 2000;84(12):1343-1348.
184. Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. Archives of ophthalmology. 2003;121(5):658-663.
185. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, Clemons TE, Gensler GR, Bressler SB, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. Ophthalmology. 2009;116(2):297-303.
186. Baatz H, Darawsha R, Ackermann H, Scharioth GB, de Ortueta D, Pavlidis M, et al. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. Investigative ophthalmology & visual science. 2008;49(3):1079-1083.
187. Cugati S, de Loryn T, Pham T, Arnold J, Mitchell P, Wang JJ. Australian prospective study of cataract surgery and age-related macular degeneration: rationale and methodology. Ophthalmic epidemiology. 2007;14(6):408-414.
188. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;2:CD006757.
189. Kessel L, Erngaard D, Flesner P, Andresen J, Tendal B, Hjortdal J. Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update. Acta ophthalmologica. 2015;93(7):593-600.
190. Alio JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Ismail MM, Ayala MJ. Accuracy of the potential acuity meter in predicting the visual outcome in cases of cataract associated with macular degeneration. European journal of ophthalmology. 1993;3(4):189-192.
191. Pham TQ, Cugati S, Rochtchina E, Mitchell P, Maloof A, Wang JJ. Age-related maculopathy and cataract surgery outcomes: visual acuity and health-related quality of life. Eye. 2007;21(3):324-330.
192. Nagai H, Hirano Y, Yasukawa T, Morita H, Nozaki M, Wolf-Schnurrbusch U, et al. Prevention of increased abnormal fundus autofluorescence with blue light-filtering intraocular lenses. Journal of cataract and refractive surgery. 2015;41(9):1855-1859.
193. Grzybowski A, Wasinska-Borowiec W, Alio JL, Amat-Peral P, Taberner J. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jul 24. doi: 10.1007/s00417-017-3740-8. [Epub ahead of print] Review.
194. Boyer D, Freund KB, Regillo C, Levy MH, Garg S. Long-term (60-month) results for the implantable miniature telescope: efficacy and safety outcomes stratified by age in patients with end-stage age-related macular degeneration. Clinical ophthalmology. 2015;9:1099-1107.

195. Hudson HL, Lane SS, Heier JS, Stulting RD, Singerman L, Lichter PR, et al. Implantable miniature telescope for the treatment of visual acuity loss resulting from end-stage age-related macular degeneration: 1-year results. *Ophthalmology*. 2006;113(11):1987-2001.
196. García Layana A; Cabrera López F, García-Arumí J, Arias-Barquet LL, Ruiz Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging* 2017; 12:1-9197Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arévalo JF, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol*. 2013;2013:895147.198 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 Nov;102(5):1196-206
199. Hogg RE, Woodside JV, McGrath A, Young IS, Vioque JL, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Fletcher AE. Mediterranean Diet Score and Its Association with Age-Related Macular Degeneration: The European Eye Study. *Ophthalmology*. 2017 Jan;124(1):82-89.
200. Carneiro Â, Andrade JP. Nutritional and Lifestyle Interventions for Age-Related Macular Degeneration: A Review. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6469138
201. Chew EY. Nutrition, Genes, and Age-Related Macular Degeneration: What Have We Learned from the Trials? *Ophthalmologica*. 2017;238(1-2):1-5.
202. Fernández-Robredo P, Sádaba LM, Salinas-Alamán A, Recalde S, Rodríguez JA, García-Layana A. Effect of lutein and antioxidant supplementation on VEGF expression, MMP-2 activity, and ultrastructural alterations in apolipoprotein E-deficient mouse. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:213505. 203 García-Layana A, Recalde S, Alamán AS, Robredo PF. Effects of lutein and docosahexaenoic Acid supplementation on macular pigment optical density in a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2013 Feb 15;5(2):543-51. 204 Aslam T, Delcourt C, Silva R, Holz FG, Leys A, García Layana A, Souied E. Micronutrients in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229(2):75-9.
205. Souied EH, Aslam T, García-Layana A, Holz FG, Leys A, Silva R, Delcourt C. Omega-3 Fatty Acids and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Res* 2015;55(2):62-9. 206 Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Sep 1;58(11):4569-4578.
207. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Dietary folate, B vitamins, genetic susceptibility and progression to advanced nonexudative age-related macular degeneration with geographic atrophy: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1135-44. 208 Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36. 209 Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL 3rd, Elman MJ, Antoszyk AN, Ruby AJ, Orth D, Bressler SB, Fish GE, Hubbard GB, Klein ML, Chandra SR, Blodi BA, Domalpally A, Friberg T, Wong WT, Rosenfeld PJ, Agrón E, Toth CA, Bernstein PS, Sperduto RD. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:142-9.
210. Aslam T, Delcourt C, Holz F, García-Layana A, Leys A, Silva RM, Souied E. European survey on the opinion and use of micronutrition in age-related macular degeneration: 10 years on from the Age-Related Eye Disease Study. *Clin Ophthalmol*. 2014 Oct 10;8:2045-53.

211. Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, López-Gálvez MI, Manzanás L, Salas A, Zapata M, Díaz-Llopis M, García-Layana A. Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *J Ophthalmol*. 2014;2014:901686.
212. Garcia-Layana A, Minnella AM, Gerhard Garhöfer G, Aslam T, Holz FG, Leys A, Silva R, Delcourt C, Souied E, Seddon JM. Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients* 2017, 9, 1120213 Ivanescu AA, Fernández-Robredo P, Heras-Mulero H, Sádaba-Echarri LM, García-García L, Fernández-García V, Moreno-Orduna M, Redondo-Exposito A, Recalde S, García-Layana A. Modifying Choroidal Neovascularization Development with a Nutritional Supplement in Mice. *Nutrients*. 2015;7:5423-42
214. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 30;7:CD000253.
215. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31;7:CD000254.
216. Sacconi R, Corbelli E, Querques L, Bandello F, Querques G. A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Ther*. 2017;6:69-77217 https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Geographic+Atrophy&age_v=&gndr=&type=Interventional&rsult=&phase=2&phase=3&Search=Apply. Accedido el 13 de octubre de 2017
218. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:40-51
219. Jaffe GJ, Schmitz-Valckenberg S, Boyer D, Heier J, Wolf-Schnurrbusch U, Staurengli G, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. Randomized Trial to Evaluate Tandoespiron in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GATE Study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1226-34.
220. Jack LS, Sadiq MA, Do DV, Nguyen QD. Emixustat and Lampalizumab: Potential Therapeutic Options for Geographic Atrophy. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:302-9
221. Kandasamy R, Wickremasinghe S, Guymer R. New Treatment Modalities for Geographic Atrophy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017. doi:10.22608/APO.2017262
222. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, van LookerenCampagne M, Le KN, Graham RR, Beres T, Bhangale TR, Honigberg LA, Smith A, Henry EC, Ho C, Strauss EC; MAHALO Study Investigators. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 21;9(395). pii:eaaf1443
223. <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-09-08b.htm>. Accedido el 13 de Octubre de 2017
224. Fernández-Robredo P, Sancho A, Johnen S, Recalde S, Gama N, Thumann G, Groll J, García-Layana A. Current treatment limitations in age-related macular degeneration and future approaches based on cell therapy and tissue engineering. *J Ophthalmol*. 2014;2014:510285.
225. Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg C, et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomized clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:370–375.
226. MacLaren RE, Uppal GS, Balaggan KS, et al. Autologous transplantation of the retinal pigment epithelium and choroid in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:561–570.

227. Binder S, Krebs I, Hilgers RD, et al. Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4151–4160.
228. Meyer JS, Shearer RL, Capowski EE, et al. Modeling early retinal development with human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:16698–16703.
229. Park UC, Cho MS, Park JH, et al. Subretinal transplantation of putative retinal pigment epithelial cells derived from human embryonic stem cells in rat retinal degeneration model. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;38:216–221
230. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells.* 2009;27:2126–2135.
231. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase studies. *Lancet.* 2015;9967:509–516.
232. Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, Nagiel A. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57: ORSFc1-9.
233. Ho AC, Chang TS, Samuel M, Williamson P, Willenbacher RF, Malone T. Experience With a Subretinal Cell-based Therapy in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;179:67-80.
234. Virgili G, Acosta R, Grover LL, Bentley SA, Giacomelli G. Reading aids for adults with low vision. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 23;(10):CD003303.
235. Coco-Martín MB, López-Miguel A, Cuadrado R, Mayo-Iscar A, Herrero AJ, Pastor JC, Maldonado MJ. Reading Performance Improvements in Patients with Central Vision Loss without Age-Related Macular Degeneration after Undergoing Personalized Rehabilitation Training. *Curr Eye Res.* 2017 Sep;42(9):1260-1268.
236. Cimarolli VR, Casten RJ, Rovner BW, Heyl V, Sörensen S, Horowitz A. Anxiety and depression in patients with advanced macular degeneration: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015 Dec 30;10:55-63
237. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:606–613.
238. Li C, Friedman B, Conwell Y, Fiscella K. Validity of the Patient Health Questionnaire 2 (PGQ-2) in identifying major depression in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(4):596–602.
239. Leandro JE, Beato J, Pedrosa AC, Pinheiro-Costa J, Falcão M, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM. The Charles Bonnet Syndrome in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Association With Proton Pump Inhibitors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:4138-4142.

