

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

José M. Ruiz Moreno

Francisco Cabrera López

Alfredo García Layana

José García Arumí

Luis Arias Barquet





ANGELINI

©Esmon Publicidad, S.A.

DL B 16263-2016

ISBN 987-84-944681-7-9

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

José M. Ruiz Moreno

Catedrático de Oftalmología, Universidad de Castilla-La Mancha, Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Director Médico Vissum Corporación Oftalmológica.

Francisco Cabrera López

Coordinador de la Unidad de Retina y Vítreo, Servicio de Oftalmología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria; Profesor Asociado de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

Alfredo García Layana

Departamento de Oftalmología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV); Red Temática de Investigación Cooperativa Oftared, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

José García Arumí

Departamento de Retina y Vítreo, Instituto de Microcirugía Ocular, Barcelona.

Luis Arias Barquet

Jefe de Sección de Retina Médico-Quirúrgica, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitari de Bellvitge; Profesor Asociado de la Universidad de Barcelona, Barcelona.

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad progresiva que afecta principalmente a personas mayores de 50 años con factores de riesgo o predisposición genética. Se considera la principal causa de ceguera legal (agudeza visual [AV] inferior a 1/10) a partir de los 55 años de edad en el mundo occidental^{1,2}. Es una enfermedad altamente invalidante al ser la mácula el área más dañada de la retina, lo que conlleva una pérdida gradual de la visión central con las dificultades subsiguientes en múltiples áreas físicas, sociales y emocionales del paciente³. Los datos de estudios epidemiológicos estiman cifras de prevalencia del 0,2% al 5,4% para personas entre 60 y 85 años de edad, y del 12% al 30,8% en las de 85 años y más⁴⁻⁶. En los Estados Unidos se calcula que la DMAE en estadios avanzados con compromiso de la visión afecta a más de 1,7 millones de personas, con otros 7 millones de personas más en situación de alto riesgo para un estadio avanzado de la enfermedad¹. En una revisión sistemática de 39 estudios de base poblacional se describe una prevalencia global (rango de edad de 45 a 85 años) del 8,7%⁷. Asimismo, es previsible que la prevalencia y la carga de la enfermedad aumenten en todo el mundo por el envejecimiento progresivo de la pirámide poblacional.

La fisiopatología de la enfermedad aún no está bien definida. De hecho, la naturaleza multifactorial, la complejidad del sistema visual y el enigma del envejecimiento hacen que la DMAE sea una patología compleja, en la que el correcto diagnóstico es un punto clave.

Anteriormente se describían dos tipos de DMAE: seca (o atrófica) y la DMAE húmeda hemorrágica (o neovascular). En la actualidad, la clasificación de la

DMAE define tres estadios según la gravedad de la patología: DMAE precoz, DMAE intermedia y DMAE avanzada, incluyendo esta última la atrofia geográfica y la neovascularización, antes definidas como seca y húmeda.

Factores de riesgo

La causa inicial de la DMAE es desconocida. Sin embargo, la edad, la genética y el tabaquismo son factores de riesgo claramente demostrados.

Uno de los cambios más significativos asociados a la **edad** es el depósito focal de detritus acelulares entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Estos depósitos, conocidos como drusas, aparecen en forma de puntos amarillentos en la mácula y en la retina periférica. El EPR es el responsable del correcto mantenimiento de los fotorreceptores: tiene una función fagocítica de los discos externos de membrana de éstos. Con la edad, el EPR se vuelve menos eficiente y se produce una acumulación de cuerpos residuales, que puede llegar a determinar la pérdida de células del EPR. Los cambios en el grosor o en la composición de la membrana de Bruch asociados a la edad causan una reducción importante del transporte de fluidos y nutrientes que son vitales para el buen funcionamiento de los fotorreceptores. La edad también determina una reducción del 50% del grosor de los vasos coroideos y una alteración de su estructura sinusoidal, lo cual, unido al engrosamiento de la membrana de Bruch, se traduce en una hipoxia que desencadena, entre otros procesos, la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular que contribuye al desarrollo de neovasos. Por otra parte, el aumento de la rigidez de la esclerótica debido a la edad, la dislipidemia y especialmente a la aterosclerosis, puede disminuir

el aclaramiento de lipoproteínas, que se acumulan en forma de drusas en el espacio subretiniano y esto conlleva la atrofia de los fotorreceptores.

Además de los cambios relacionados con la edad, se ha demostrado que el **factor genético** tiene una influencia determinante en esta enfermedad⁸⁻¹⁰. Aunque hasta ahora se han identificado una veintena de genes implicados, los principales son *CFH*, *C3*, *C2*, *ARMS2*, *FB*, *CFHR4*, *CFHR5* y *F13B*. El polimorfismo *CFH* Y402H es el que está más estrechamente asociado con la enfermedad⁹. La proporción de portadores de dicho polimorfismo en pacientes de raza blanca es del 39%, en pacientes de raza negra es del 31% y en pacientes asiáticos solo del 7%. Por motivos aún desconocidos, la prevalencia de DMAE es mucho más alta en la raza blanca que en la raza negra. La importancia de este factor ha propiciado el desarrollo de pruebas genéticas para, junto con los datos del fenotipo, ayudar a evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad¹¹⁻¹³.

El **tabaquismo** es el factor ambiental más importante asociado a la DMAE y múltiples estudios han demostrado un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad en los fumadores activos¹⁴⁻¹⁶. Los fumadores tienen un riesgo relativo 2,4 veces mayor que los no fumadores, y si además son homocigotos para el polimorfismo *CFH* Y402H, el riesgo aumenta hasta 34 veces¹⁴.

Otros factores de riesgo, aparte de la predisposición genética, son la aterosclerosis, la obesidad (índice de masa corporal alto), la hipertensión, la dieta rica en grasas, la baja ingesta o baja concentración en plasma de antioxidantes y cinc, la intervención previa de cataratas, los antecedentes de enfermedad cardiovascular, la hipermetropía, la diabetes mellitus y una elevada concentración de fibrinógeno plasmático¹⁷⁻¹⁹.

Revisión de la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad

La nueva clasificación de la DMAE ha supuesto un notable avance en la unificación de criterios para el diagnóstico de los distintos estadios de la enfermedad, aportando una nomenclatura consensuada referente a dicha patología y de gran importancia para el enfoque terapéutico de los pacientes²⁰. La falta de consenso previo aumentaba la complejidad en la comparación de estudios, así como la dificultad en la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. Asimismo, dicha clasificación no solo diferencia claramente entre hallazgos patológicos y fisiológicos, sino que **es de fácil aplicación porque únicamente precisa un examen de fondo de ojo, ya que se centra en la presencia de drusas o de alteraciones pigmentarias**.

En 2013, Ferris *et al.*²⁰ propusieron esta nueva clasificación clínica de la DMAE basada en la evidencia y obtenida a partir del consenso de expertos mediante el método Delphi. La adopción de esta nueva clasificación ha servido para unificar la terminología, la definición, la escala de gravedad y los tipos de patología de la DMAE usados anteriormente. El sistema final de clasificación, consensuado por un grupo de 26 expertos en DMAE, un neurooftalmólogo, dos presidentes del comité y un metodólogo, se basa en las lesiones observadas en el examen del fondo de ojo localizadas dentro de dos diámetros de disco respecto al centro de la fovea en personas mayores de 55 años (**Figura 1**).

Como conclusiones principales, establece como nomenclatura única el término *degeneración macular asociada a la edad (DMAE)* para definir la enfermedad. Asimismo, diferencia claramente entre la patología y situaciones no patológicas, como la



Figura 1. DMAE intermedia en la que se aprecia la zona de interés descrita por la nueva clasificación (círculo negro). Imagen obtenida mediante retinografía (equipo Topcon OCT 3D-2000).

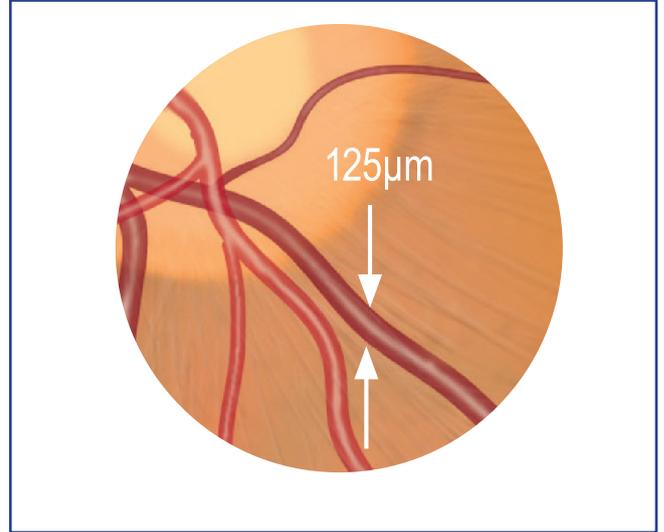


Figura 2. Referencia para la identificación del tamaño de las drusas.

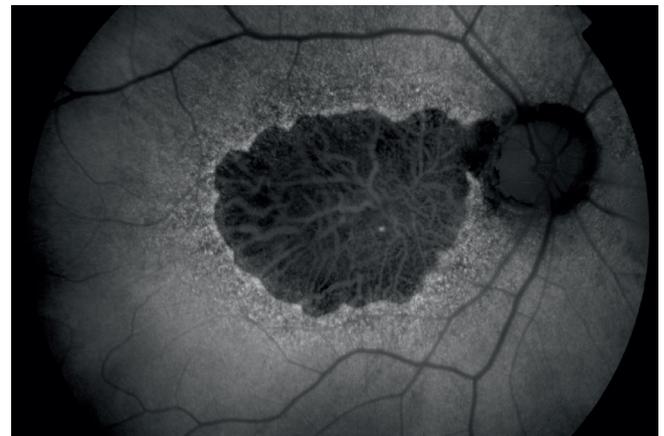
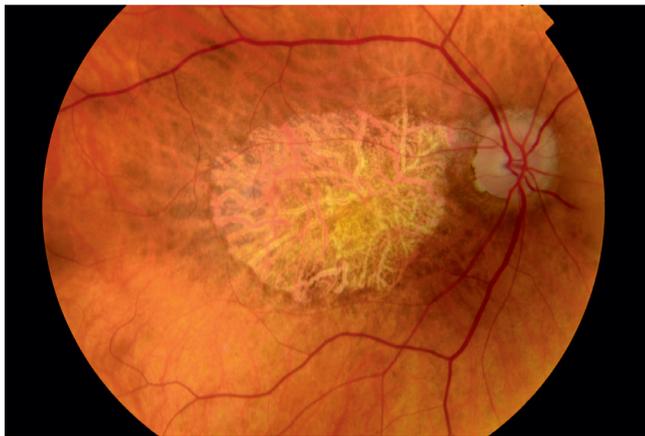


Figura 3. Fondo de ojo con una placa de atrofia y su correspondiente imagen de autofluorescencia.

presencia de *drupas* asociadas al envejecimiento natural de la retina.

Se establecen tres estadios de gravedad según el tamaño de las drusas o las alteraciones pigmentarias de la zona. Las drusas se clasifican, de acuerdo

con su tamaño, en pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$), también llamadas *drupas*, medianas (>63 y $\leq 125 \mu\text{m}$) y grandes ($>125 \mu\text{m}$). Se aconseja utilizar como referencia aproximada el tamaño de la vena principal de la retina a nivel del margen del disco óptico ($125 \mu\text{m}$), como se muestra en la **Figura 2**.

Tabla 1. Nueva clasificación clínica de la DMAE²⁰.

Clasificación		Definición
Sin patología	Sin cambios aparentes propios del envejecimiento	Ausencia de drusas y ausencia de alteraciones pigmentarias
	Cambios normales propios del envejecimiento	Drupas (pequeñas drusas, $\leq 63 \mu\text{m}$) y ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con DMAE
DMAE	DMAE precoz	Drusas medianas, $>63 \mu\text{m}$ y $\leq 125 \mu\text{m}$, y ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con DMAE
	DMAE intermedia	Drusas grandes, $>125 \mu\text{m}$, y/ o cualquier alteración pigmentaria relacionada con DMAE
	DMAE avanzada	DMAE neovascular o cualquier atrofia geográfica

En relación a las alteraciones pigmentarias, se definen como hiperpigmentación o hipopigmentación presentes en dos diámetros de disco respecto al centro de la mácula, sin ninguna otra enfermedad asociada. La autofluorescencia permite detectarlas de una manera más evidente que la oftalmoscopia (**Figura 3**).

Las tres categorías de DMAE establecidas en función del tamaño de las drusas y de la presencia de alteraciones pigmentarias se describen específicamente en la **Tabla 1**. En resumen, se define la DMAE precoz como la presencia de drusas medianas sin alteraciones pigmentarias; la DMAE intermedia como la presencia de drusas grandes y/o alteraciones pigmentarias; y la DMAE avanzada como la presencia de atrofia geográfica o neovascularización.

De acuerdo con los grados de las alteraciones observadas en las fotografías estereoscópi-

cas en color de más de 3.000 participantes del estudio AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*)²¹ recogidas durante un seguimiento de 5 años, se ha establecido el riesgo de progresión de la DMAE a formas avanzadas basándose en observaciones clínicas fácilmente identificables, asignando una puntuación de 0 a 4 en función de dos factores de riesgo: drusas grandes ($>125 \mu\text{m}$ y como mínimo presencia de una) y presencia de alteraciones pigmentarias. De este modo, se otorga una puntuación máxima de 2 por ojo y de 4 por paciente (**Figura 4**).

Utilizando esta escala de riesgo basada en datos del estudio AREDS²¹ (**Tabla 2**), el aumento aproximado del riesgo de desarrollo de DMAE avanzada a los 5 años es del 0,5% para ningún factor, del 3% para la presencia de un factor, del 12% para dos factores, del 25% para tres factores y del 50% para cuatro factores (**Figura 5**).

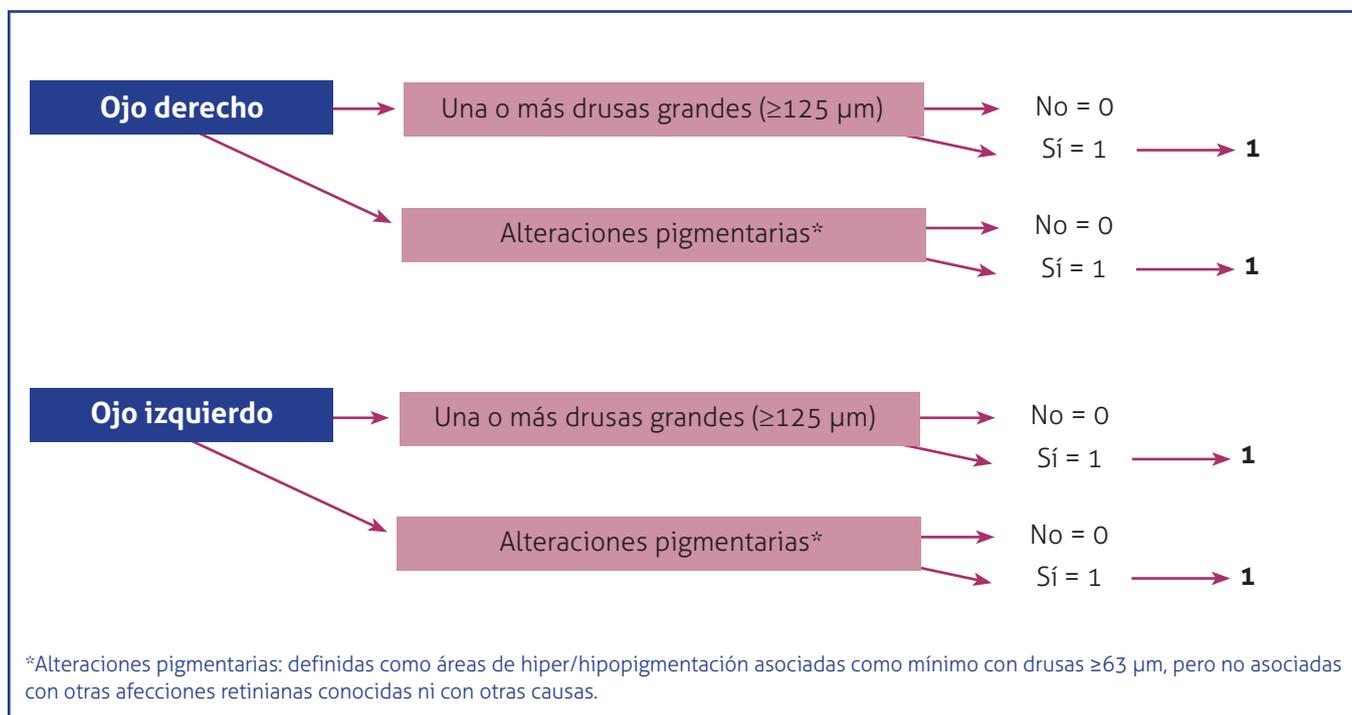


Figura 4. Estimación de los factores de riesgo para pacientes con drusas grandes y alteraciones pigmentarias. Escala de gravedad y factores de riesgo: de 0 (sin factores de riesgo) a 4 (dos factores de riesgo en ambos ojos)²⁰.

Tabla 2. Desarrollo de DMAE avanzada a los 5 años en los participantes en el estudio AREDS²¹ según el tamaño de la drusa y el grado de alteraciones pigmentarias²⁰.

Tamaño de la drusa	Alteraciones pigmentarias		
	Sin alteraciones pigmentarias	Alteraciones pigmentarias en un ojo	Alteraciones pigmentarias en ambos ojos
Ninguna o pequeña	0,4% (4/1017)	0% (0/64)	12,5% (1/8)
Intermedio, en un ojo	0,5% (2/449)	5,0% (5/101)	12,9% (4/31)
Intermedio, en ambos ojos	2,1% (4/487)	12,0% (6/50)	20,0% (7/35)
Grande, en un ojo	3,9% (11/283)	10,1% (17/168)	25,6% (30/117)
Grande, en ambos ojos	13,0% (27/208)	27,3% (48/176)	47,3% (150/317)

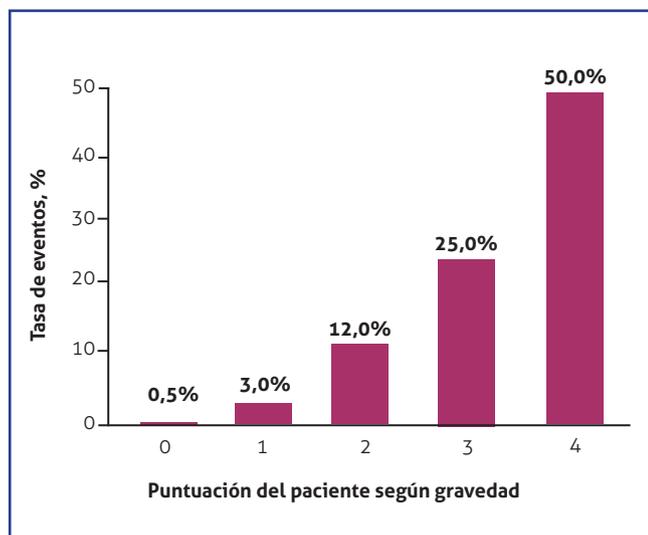


Figura 5. Riesgo de progresión a DMAE avanzada en 5 años en función de los diferentes grupos de riesgo definidos según la puntuación por gravedad del paciente²⁰.

Esta clasificación, ampliamente aceptada y de fácil aplicación en la práctica clínica, no solo es útil porque se basa en la observación de alteraciones claramente identificables (tamaño de las drusas, cambios pigmentarios), sino porque permite estimar el riesgo de progresión a DMAE avanzada en 5 años, lo cual es esencial para establecer el mejor tratamiento de forma individualizada.

Diagnóstico de la degeneración macular asociada a la edad

En primer lugar, es necesario reconocer los signos de sospecha de DMAE (**Tabla 3**) que deben alertar al médico de atención primaria para referir el paciente al oftalmólogo, o al propio oftalmólogo para valorar la consulta con un retinólogo y la urgencia del tratamiento. La metamorfopsia es un síntoma clave en la evaluación del paciente con DMAE, y

puede ponerse de manifiesto y cuantificar utilizando métodos sencillos como la rejilla de Amsler o los *M-charts* (Inami)²²⁻²⁴. Ante cualquier sospecha de maculopatía (por ejemplo, alteración detectada con la rejilla de Amsler) hay que aconsejar la consulta lo antes posible con un especialista en oftalmología o un retinólogo. La detección precoz de la enfermedad, el correcto diagnóstico y su clasificación, y la rápida instauración del tratamiento, son esenciales. La importancia del diagnóstico precoz está clara dada la rápida progresión de la DMAE neovascular, en la que una membrana puede llegar a tener un crecimiento de 18 μm al día²⁵. En esta etapa, la mayoría de los pacientes sufren una importante pérdida de AV en el primer año (en especial en los primeros 3 a 6 meses²⁶, llegando el 15% a presentar una pérdida visual grave en 4 semanas) y se considera la enfermedad responsable del 55% de la ceguera en España²⁷. Asimismo, la aparición de DMAE neovascular en un ojo predispone al desarrollo de la enfermedad en el otro ojo, con un riesgo >40% en 5 años²⁸.

Para realizar un correcto diagnóstico de la DMAE es imprescindible la visita con el oftalmólogo, siendo necesarias las siguientes exploraciones: examen de fondo de ojo con dilatación de la pupila o con la cámara no midriática, y examen de la AV (optotipo ETDRS). La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba muy recomendable a realizar en la medida de lo posible, mientras que la angiografía fluoresceínica se considera opcional y solo se realizará ante la sospecha de membrana neovascular. **En conclusión, en la práctica clínica, el mínimo irrenunciable debe incluir un examen de la AV y un examen de fondo de ojo con dilatación pupilar.** Asimismo, sería ideal disponer de OCT en los ambulatorios, o que hubiera un oftalmólogo especializado en la consulta general para solicitar

Tabla 3. Signos de sospecha de DMAE.

Paciente mayor de 50 años, con buena agudeza visual (AV) previa, que refiere:
▶ Disminución de la AV progresiva (DMAE atrófica) o súbita (DMAE neovascular) que no mejora con corrección óptica
▶ Detección de escotoma central, absoluto o relativo, en la exploración con la rejilla de Amsler
▶ Presencia de metamorfopsias, micropsias o macropsias
▶ Dificultad en las actividades de la vida diaria, tales como cruzar la calle, dar la vuelta a una esquina, bajar escaleras, reconocer gente, leer, ver la televisión, identificar monedas, etc.

su intervención cuando se detectan alteraciones en la retina.

El examen de fondo de ojo, junto con la información aportada por la nueva clasificación, resulta una herramienta básica de diagnóstico y clasificación de la patología, así como para el seguimiento del paciente con DMAE.

La OCT es una técnica idónea, pues no es agresiva para el paciente y aporta información de valor al profesional médico, ya que permite incrementar significativamente los diagnósticos precoces, evita derivaciones innecesarias, y su implantación en centros de atención especializada supondría mejoras sustanciales. Puede adoptarse la iniciativa orientada a utilizar los aparatos de OCT de los hospitales que se están quedando obsoletos y rentabilizarlos para el diagnóstico en los centros de atención especializada.

Existe evidencia científica de la trascendencia del test genético para mejorar la predicción de

la neovascularización coroidea y la atrofia geográfica^{12,29,30}. En la práctica clínica, a partir de una muestra de saliva se realiza un análisis del ADN del individuo, que permite conocer su predisposición genética a la DMAE mediante el estudio de los marcadores de los principales genes involucrados en esta patología (*CFH*, *CFB*, *C3* y *ARMS2*). Los resultados del test serán determinantes para iniciar un proceso de prevención o tratamiento precoz, ya que su estudio detallado permitirá clasificar al paciente en uno de los cuatro grupos de riesgo que estandariza el análisis: muy bajo, bajo, moderado o alto. Tener un riesgo moderado o alto puede significar tener entre dos y cinco veces más posibilidades de desarrollar DMAE que una persona que no presente los marcadores de riesgo. El resultado del test genético puede influir en la motivación para dejar de fumar³¹. Clínicamente, la combinación del test genético y los datos derivados del fenotipo es muy relevante para individualizar la frecuencia de revisión.

Es importante destacar la necesidad de implementar actividades de formación en atención primaria,

lo que permitiría a los médicos de este nivel consolidar sus conocimientos oftalmológicos, con lo cual mejoraría la calidad asistencial en oftalmología en este ámbito y se constituiría un filtro para evitar derivaciones innecesarias al centro de especialidades.

La telemedicina se posiciona como una de las principales líneas estratégicas para la detección precoz de patologías visuales. Diversas experiencias, como la del Servicio Canario de Oftalmología en el marco del Plan Canario de Salud, avalan el coste-efectividad de este recurso aplicado a la retinopatía diabética (Programa RETISALUD), que podría aplicarse también para el diagnóstico precoz de la DMAE.

Como complemento, la difusión de información al respecto con el fin de mejorar el conocimiento de la DMAE y sus factores de riesgo por parte de la población general, profesionales médicos, asociaciones de pacientes y administración pública, es clave para concienciar a la población. La distribución de carteles y folletos informativos en farmacias, ópticas y centros de salud sería un método efectivo,

rápido y poco costoso, que podría inducir a controles visuales periódicos, que sin duda facilitarían la detección precoz. No obstante, para lograr estos objetivos es indispensable una buena coordinación asistencial, lo cual debería implicar muchas mejoras a diferentes niveles del sistema sanitario involucrados en la atención al paciente con DMAE. Algunas de estas líneas estratégicas a seguir se resumen en la **Tabla 4**.

Evaluación de las alteraciones visuales mediante la rejilla de Amsler

La rejilla de Amsler, introducida por el oftalmólogo suizo Marc Amsler en 1947³², es una herramienta primordial en la evaluación clínica de los pacientes con enfermedad macular para el examen de la visión central en la práctica clínica. La rejilla consiste en un cuadrado de fondo negro de 10 × 10 cm subdividido en 400 cuadrados por líneas horizontales y verticales de color blanco, con una separación entre ellas de 0,5 cm, y con un punto específico de

Tabla 4. Iniciativas para mejorar el diagnóstico precoz de la DMAE.

▶ Ampliar el conocimiento y el uso de la nueva clasificación consensuada de la DMAE
▶ Implementar las pruebas diagnósticas esenciales
▶ Mejorar los procesos asistenciales
▶ Mejorar el equipamiento tecnológico
▶ Ampliar el conocimiento en atención primaria
▶ Implementar el uso de la telemedicina
▶ Mejorar el conocimiento de la patología y sus factores de riesgo

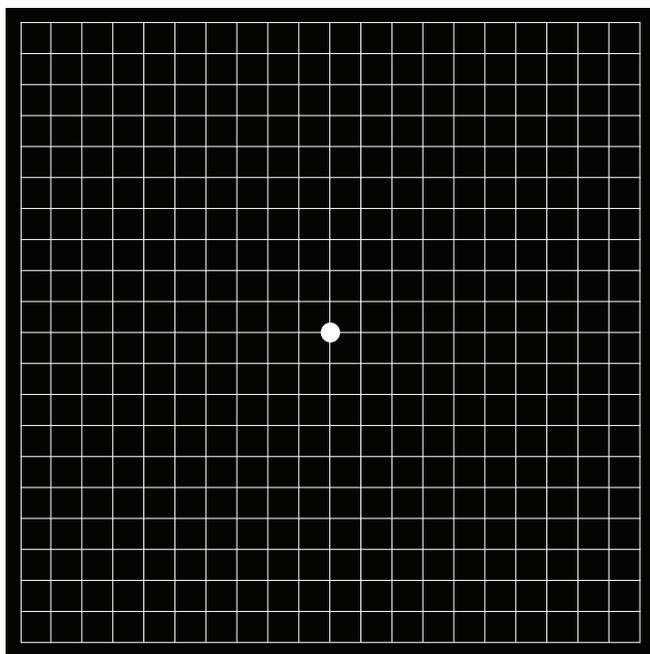


Figura 6. Rejilla de Amsler.

fijación en el centro. Este instrumento se usa sistemáticamente en la consulta oftalmológica y como método de autoevaluación por el paciente durante el seguimiento. El test pone de manifiesto dos tipos de efectos: escotomas y metamorfopsias. A pesar de su sencillez, tiene varios inconvenientes, tales como la dificultad de cuantificar el grado de las alteraciones o cuán buen observador es el paciente (resultados negativos engañosos), así como el hecho de que los defectos pueden quedar ocultos entre las líneas de la rejilla. Por ello, se han introducido algunas modificaciones para mejorar su rendimiento.

Una de las modificaciones sugeridas consiste en invertir los colores de la rejilla, utilizando el blanco como fondo y el negro para las líneas. En un estudio de 182 pacientes (182 ojos) con DMAE húmeda y antecedente de metamorfopsia y que no habían utilizado la rejilla previamente, se analizó la fiabilidad de esta en comparación con la estándar de fondo negro y líneas blancas³³. Si la enfermedad afectaba a los dos ojos de un mismo pacien-

te, se escogió uno por un método de asignación aleatoria. La secuencia de presentación de las rejillas también fue aleatoria. La AV de los pacientes variaba de 0,1 a 0,7. En el examen se determinaba la presencia de escotomas y metamorfopsias, y además se utilizaba un sistema de gradación de 0 a 4 para valorar la calidad de la percepción del fenómeno (1, pobre; 2, intermedia; 3, buena; 4, excelente). Para la población global, la rejilla estándar obtuvo resultados significativamente mejores que la rejilla modificada ($p < 0,05$). Cuando los pacientes fueron divididos según la AV, ambas rejillas proporcionaban los mismos resultados para AV de 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4, pero para AV superiores (0,5, 0,6 y 0,7) la rejilla original se asociaba con resultados significativamente mejores. Los autores de este trabajo concluyen recomendando la rejilla de Amsler estándar, especialmente en pacientes con AV de 0,5 o superior. Así pues, **la rejilla de fondo negro es el instrumento consensuado para la práctica clínica (Figura 6)**.

También se ha desarrollado un sistema dinámico de cuantificación de las metamorfopsias basado en un programa informático (*MacuFlow*) accesible en Internet, que presenta cuadrados concéntricos que se desplazan en la pantalla, cuyo movimiento contrarresta el efecto de Troxler de desvanecimiento. La metamorfopsia que experimenta el paciente puede neutralizarse por distorsión de la imagen, de modo que el resultado es la suma de las distorsiones del programa requeridas para anular las del paciente. Los resultados iniciales de este método son alentadores^{34,35}.

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 12 estudios y 903 pacientes se ha evaluado la capacidad diagnóstica, como herramienta de cribado de la DMAE, de la rejilla de Amsler en comparación con la perimetría de hiperagudeza preferencial (PHP)³⁶. Ambos métodos demuestran

un buen rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad de 0,78 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,64-0,87) para la rejilla de Amsler y de 0,85 (IC95%: 0,80-0,89) para la PHP, y una especificidad de 0,23 (IC95%: 0,14-0,39) y de 0,87 (IC95%: 0,82-0,91), respectivamente. No obstante, falta por determinar hasta qué punto estos hallazgos pueden ser aplicables a la práctica clínica real.

En un estudio retrospectivo de 20 pacientes con DMAE neovascular, el optotipo de visión próxima y de lectura demostró una sensibilidad superior a la de la rejilla de Amsler para detectar la aparición de una nueva membrana neovascular, confirmada en todos los casos por OCT y angiografía³⁷. En el 70% de los casos (n = 14) el único signo de alarma fue una disminución en la escala de lectura, en el 25% (n = 4) una alteración tanto en la rejilla de Amsler como en el optotipo de visión próxima y de lectura, y en el 5% restante (n = 2) únicamente se detectó una alteración en la rejilla. Se recomienda incluir el optotipo de visión próxima y de lectura como complemento a la rejilla de Amsler, por su mayor sensibilidad³⁷.

Asimismo, la rejilla de Amsler ambiental, es decir, instruir al paciente para comprobar su capacidad de lectura, control de bordes rectos en busca de signos de distorsión, calidad global de la imagen e intensidad del color, ha demostrado unas altas sensibilidad (87,5%) y especificidad (98,5%) en condiciones de la vida diaria para predecir la reactivación de la DMAE neovascular tras 12 meses de seguimiento en 89 pacientes (100 ojos), como herramienta de control para indicar retratamiento³⁸.

Recomendaciones generales y protocolo de seguimiento

En el diagnóstico de la DMAE, la realización de las pruebas clínicas consensuadas y la información

aportada por la nueva clasificación permiten determinar la etapa de gravedad de la patología en la que se encuentra el paciente (DMAE precoz, DMAE intermedia o DMAE avanzada), y así definir las recomendaciones que proporcionarle y el seguimiento a realizar. La estrategia de diagnóstico y seguimiento del paciente se describe en las **Figuras 7 y 8**.

Respecto al protocolo de tratamiento y seguimiento en la DMAE precoz, hay que identificar los factores de riesgo existentes y a ser posible corregirlos. En esta línea, se recomienda dejar de fumar y mejorar la dieta: rica en frutas, verduras (antioxidantes naturales) y pescado azul (principal fuente dietética de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3: ácido docosahexaenoico [DHA] y ácido eicosapentaenoico [EPA]). Asimismo, en la medida de lo posible se recomienda aconsejar sobre el test genético, especialmente en casos de antecedentes familiares. En los pacientes con **DMAE precoz se establece un periodo de seguimiento de 1 año**.

Las recomendaciones en la **DMAE intermedia** se centran en evaluar y corregir los factores de riesgo, insistiendo sobre todo en abandonar el hábito de fumar y en realizar un tratamiento con antioxidantes para complementar la dieta. Se recomienda indicar la autoevaluación con la rejilla de Amsler (de fondo negro) y el optotipo de lectura, y debe programarse el **seguimiento a los 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.

Para realizar un correcto diagnóstico, independientemente del estadio de gravedad, es impor-

tante identificar los factores de riesgo (consumo de tabaco, antecedentes familiares, ingesta equilibrada de nutrientes en la dieta...). Asimismo, las recomendaciones a los pacientes deben ir dirigidas a la corrección de los factores de riesgo, en especial abandonar el tabaco y mejorar la dieta. También es interesante valorar tratamientos preventivos, como complementos nutricionales (antioxidantes) para mejorar la dieta, que se recomiendan en particular en los estadios intermedio y avanzado, en este último vinculado a la mejora de la evolución del ojo contralateral, cuyo riesgo de padecer DMAE o de progresión de la enfermedad es alto.

En este sentido, el tratamiento con antioxidantes (vitamina E, vitamina C, luteína y zeaxantina, zinc y cobre) está bien avalado por numerosos estudios, entre ellos el AREDS³⁹ y el AREDS2⁴⁰, y revisiones sistemáticas⁴¹. El AREDS³⁹ es el primer gran ensayo clínico realizado en este campo, aleatorizado, controlado con placebo, con seguimiento a 6 años y 3.460 pacientes con DMAE distribuidos en cuatro grupos de gravedad. El estudio concluye que la complementación con antioxidantes (vitamina E, vitamina C y β -caroteno, cinc y cobre) reducía en un 25% el riesgo de progresión de la DMAE en los pacientes con mayor riesgo de progresión (categorías 4 y 5). Respecto al β -caroteno, este estudio lo incluyó en la combinación porque era el único carotenoide disponible, pero varias publicaciones han demostrado su relación con un aumento del riesgo de padecer cáncer de pulmón y cáncer gástrico en pacientes fumadores y expuestos al asbesto, por lo que se descarta su recomendación.

Estudios posteriores, como el AREDS2⁴⁰, se han centrado en el papel de la luteína y la zeaxantina como sustitutos del β -caroteno. Se trata de carotenoides que se encuentran de manera natural en

la retina, formando el pigmento macular, y muestran una clara función antioxidante. Numerosos estudios demuestran el papel positivo de estos nutrientes en la DMAE, y concluyen que una dieta rica en luteína y zeaxantina, así como el consumo de complementos nutricionales con estos elementos, ayudan a prevenir la patología o la progresión de la enfermedad en los pacientes que ya la han desarrollado⁴²⁻⁴⁵. El estudio AREDS2 incluye 4.203 participantes y evalúa el riesgo de progresión a DMAE avanzada comparando con la composición indicada por el estudio AREDS. Es importante recordar que se trata de una población más envejecida y centrada en etapas más avanzadas de la enfermedad (grandes drusas bilaterales o grandes drusas en un ojo y DMAE avanzada en el contralateral), y que el diseño del estudio dificulta la observación de grandes diferencias significativas entre los grupos (numerosos grupos reducidos, estudio comparativo). La adición de ácidos grasos omega-3 a la formulación del AREDS no muestra una mejora significativa, y se valida la combinación de **vitamina E, vitamina C, luteína y zeaxantina, zinc y cobre**. En contraposición, hay evidencia de numerosos estudios epidemiológicos que relacionan un mayor consumo de pescado (principal fuente de DHA y EPA de la dieta) con un menor riesgo de sufrir DMAE⁴⁶⁻⁵³ y un menor riesgo de progresión de los pacientes⁵⁴⁻⁵⁷, incluso en aquellos con factor genético, por lo que puede modificar la susceptibilidad genética de progresión⁵⁸. De hecho, una revisión reciente muestra los resultados positivos de la complementación y de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega 3 (**EPA y DHA**) en modelos animales⁵⁹. En conclusión, aunque el papel de los ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) no está resuelto, pues se requiere más información de estudios clínicos, existen evidencias procedentes de estudios epidemiológicos y preclínicos (*in vivo* e *in vitro*) que los apoyan⁵⁹.

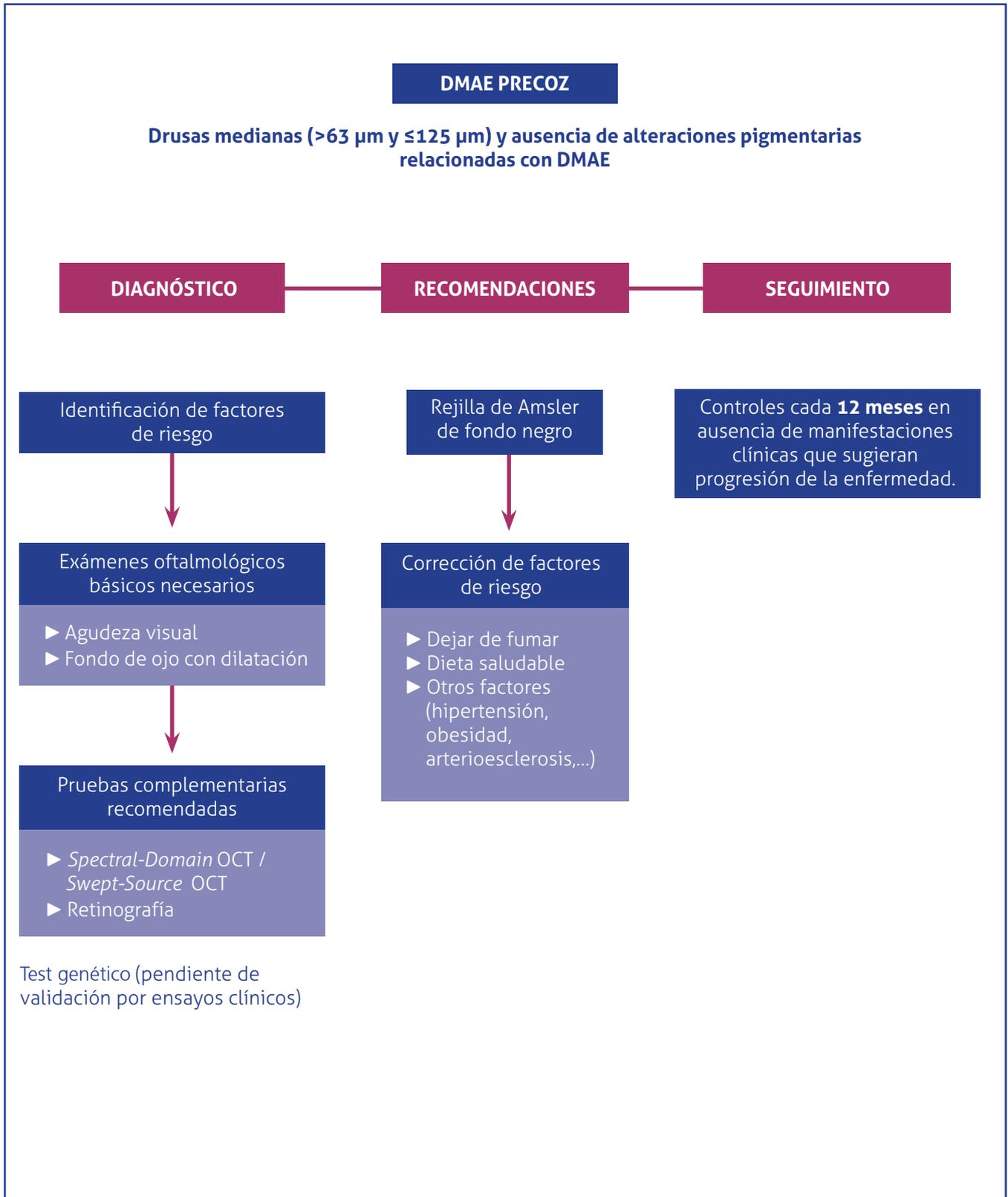


Figura 7. Estrategia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con DMAE precoz.

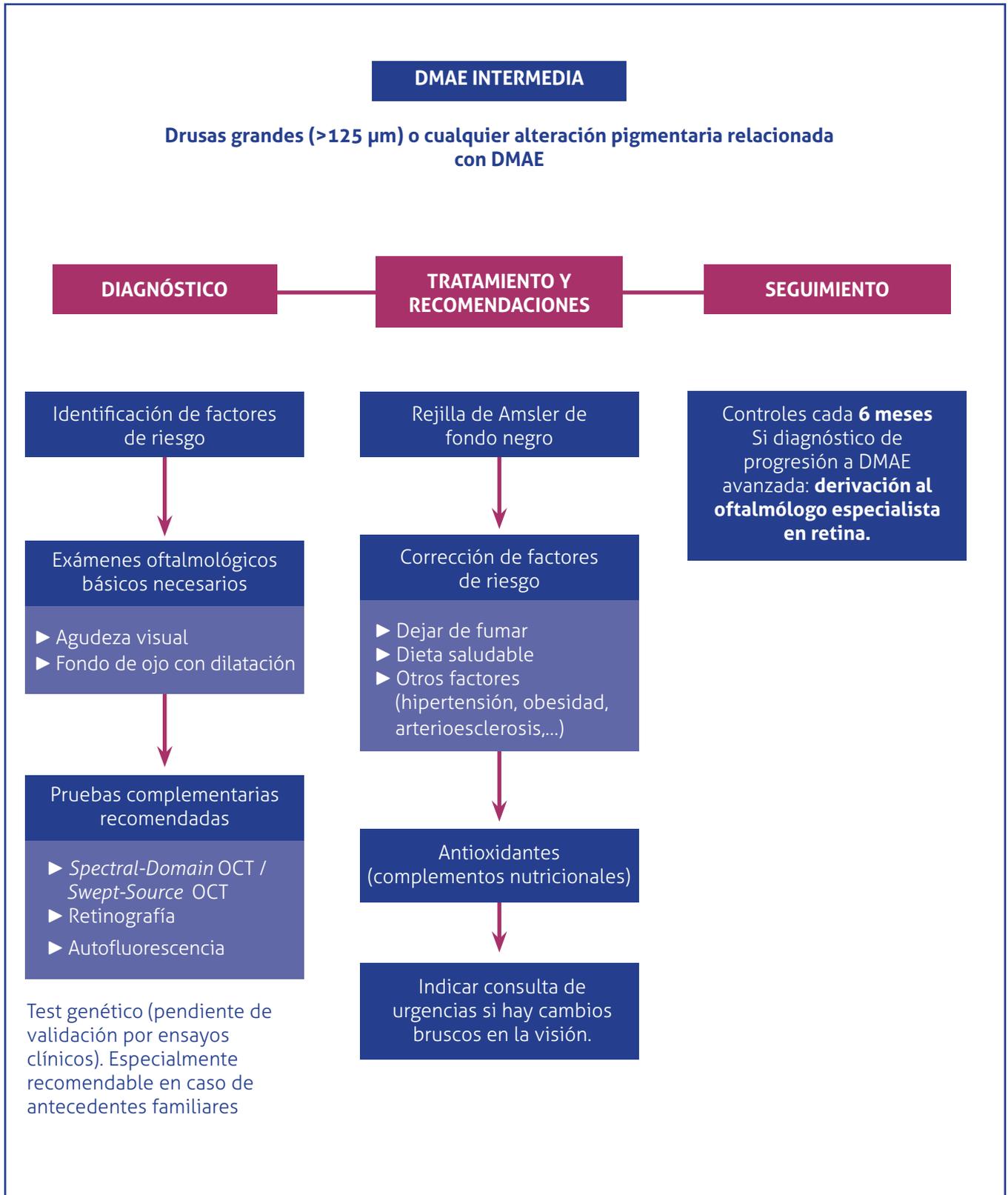


Figura 8. Estrategia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con DMAE intermedia.

Conclusiones

- ▶ La nueva clasificación de la DMAE ha supuesto un notable avance en la unificación de criterios para el diagnóstico de los distintos estadios de la enfermedad, aportando una nomenclatura consensuada referente a dicha patología y de gran importancia para el enfoque terapéutico de los pacientes.
- ▶ El tabaquismo es el factor ambiental más importante asociado a DMAE.
- ▶ En la práctica clínica el mínimo irrenunciable debe incluir un examen de la agudeza visual (AV) y un examen de fondo de ojo con dilatación pupilar.
- ▶ Además el empleo de dos pruebas rápidas, sencillas y fiables, como son la OCT y la autofluorescencia, nos permite estudiar y conocer mejor la enfermedad de nuestros pacientes.
- ▶ La metamorfopsia es un síntoma clave en la evaluación del paciente con DMAE, que puede ponerse de manifiesto y cuantificarse utilizando métodos sencillos como la rejilla de Amsler (consensuada para la práctica clínica la rejilla de Amsler de fondo negro).
- ▶ La detección precoz de la enfermedad, el correcto diagnóstico y su clasificación, y la rápida instauración del tratamiento, son esenciales.
- ▶ Este consenso de expertos propone dos protocolos para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la DMAE precoz y de la DMAE intermedia.
- ▶ Una correcta dieta es recomendable en el estadio precoz de la enfermedad, mientras que en el estadio intermedio, así como en el estadio avanzado, el uso de complementos nutricionales (antioxidantes) destinados a mejorar la dieta es especialmente recomendable.

Bibliografía

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564-72.
2. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA.* 2004; 291:1900-1.
3. Jonas JB. Global prevalence of age-related macular degeneration. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e65-6.
4. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. *Aten Primaria.* 2006;38:51-7.
5. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol.* 2006;124:529-35.
6. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjølie AK, Lindeklev H, Njølstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromsø Eye Study. *Ophthalmology.* 2012;119:1737-43.
7. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2:e106-16.
8. Wang Q, Zhao HS, Li L. Association between complement factor I gene polymorphisms and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis of literature. *Int J Ophthalmol.* 2016; 18:298-305.
9. Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15:2784-90.
10. Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age-related macular degeneration: a perspective on genetic studies. *Eye (Lond).* 2008;22:768-76.
11. Cooke Bailey JN, Hoffman JD, Sardell RJ, Scott WK, Pericak-Vance MA, Haines JL. The application of genetic risk scores in age-related macular degeneration: a review. *J Clin Med.* 2016;5:31.
12. Perlee LT, Bansal AT, Gehrs K, Heier JS, Csaky K, Allikmets R, *et al.* Inclusion of genotype with fundus phenotype improves accuracy of predicting choroidal neovascularization and geographic atrophy. *Ophthalmology.* 2013;120:1880-92.
13. Grob S, Luo J, Hughes G, Lee C, Zhou X, Lee J, *et al.* Genetic analysis of simultaneous geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Eye (Lond).* 2012;26:1106-13.
14. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, *et al.* Smoking and age-related macular degeneration: review and update. *J Ophthalmol.* 2013;;895147.
15. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I, Kelly SP. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye (Lond).* 2005;19:935-44.
16. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008; 18:647-56.
17. Guymer RH, Chong EW. Modifiable risk factors for age-related macular degeneration. *Med J Aust.* 2006; 184:445-8.
18. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13:171-5.

19. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, *et al.* Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2010;10:31.
20. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, *et al.* Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:844-51.
21. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration. AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1570-4.
22. Midena E, Vujosevic S. Metamorphopsia: an overlooked visual symptom. *Ophthalmic Res*. 2016; 55:26-36.
23. Nowomiejska K, Oleszczuk A, Brzozowska A, Grzybowski A, Ksiazek K, Maciejewski R, *et al.* M-charts as a tool for quantifying metamorphopsia in age-related macular degeneration treated with the bevacizumab injections. *BMC Ophthalmol*. 2013; 13:13.
24. Simunovic MP. Metamorphopsia and its quantification. *Retina*. 2015;35:1285-91.
25. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96:1422-9.
26. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials — TAP Report 2. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:198-207.
27. *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa*. Monografía. Sociedad Española de retina y Vítreo, SERV;2009.
28. Bressler NM. Early detection and treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15:142-52.
29. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S, Bansal AT, Deanangelis MM, Guymer RH, *et al.* Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics*. 2011;5:420-40.
30. Chen Y, Zeng J, Zhao C, Wang K, Trood E, Buehler J, *et al.* Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129:344-51.
31. Rennie CA, Stinge A, King EA, Sothirachagan S, Osmond C, Lotery AJ. Can genetic risk information for age-related macular degeneration influence motivation to stop smoking? A pilot study. *Eye (Lond)*. 2012;26:109-18.
32. Amsler M. L'examen qualitatif de la fonction maculaire. *Ophthalmological*. 1947;114:248-61.
33. Augustin AJ, Offermann I, Lutz J, Schmidt-Erfurth U, Tornambe P. Comparison of the original Amsler grid with the modified Amsler grid. Results for patients with age-related macular degeneration. *Retina*. 2005;25:443-5.
34. Frisén L. The Amsler grid in modern clothes. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:714-6.
35. Achiron A, Moisseiev E, Glick M, Yeshurun I, Bartov E, Burgansky Z. Quantification of metamorphopsia using the MacuFlow test before and after vitreoretinal surgery. *Ophthalmic Res*. 2015;54:74-7.
36. Faes L, Bodmer NS, Bachmann LM, Thiel MA, Schmid MK. Diagnostic accuracy of the Amsler grid and the preferential hyperacuity perimetry in the screening of patients with age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*. 2014;28:788-96.
37. Díaz-Llopis M, Cervera E, García-Delpech S, Udaondo P, Salom D, Montero J. Amsler grid versus near acuity and reading vision chart: early self-diagnosis in neovascular AMD. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008;83:575-8.
38. Mathew R, Sivaprasad S. Environmental Amsler test as a monitoring tool for retreatment with ra-

- nibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2012;26:389-93.
39. 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.
 40. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005-15.
 41. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000254.
 42. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, *et al*. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004;75:216-30.
 43. Delcourt C, Carriere I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W; POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:2329-35.
 44. Moeller SM, Parekh N, Tinker L. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the carotenoids in age-related eye disease study (CAREDS). *Br J Nutr*. 2006;85:499-507.
 45. Piermarocchi S, Saviano S, Parisi V, Tedeschi M, Panozzo G, Scarpa G, *et al*; for The Carmis Study Group. Carotenoids in Age-Related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:216-25.
 46. Christen WG, Schaunberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:921-9.
 47. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, *et al*. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:209-18.
 48. Delcourt C, Carrière I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT Study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:1341-4.
 49. Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vioque J, de Jong PT, Bentham G, *et al*. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:398-406.
 50. Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, *et al*. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and -3 fatty acids. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:758-66.
 51. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:981-6.
 52. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:401-4.
 53. Tan JSL, Wang JJ. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:656-65.
 54. SanGiovanni JP, Chew EY, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, *et al*; Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1274-9.
 55. Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and

- 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1601-7.
56. Sangiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL 3rd, Gensler GR, *et al*. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:671-9.
57. SanGiovanni JP, Agrón E, Clemons TE, Chew EY. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:110-2.
58. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013;120:1020-8.
59. Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, *et al*. Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 901686.

Agradecimientos: A la Dra. Pulido por su colaboración en la redacción.

