

Actualización en degeneración macular asociada a la edad

Ramón Domínguez Fernández¹
Rosa Pérez Domínguez²
Ana Vanesa Sánchez Ferreiro³

(1) CHU Ourense
(2) Hospital de Verín. Ourense
(3) Hospital El Bierzo. Ponferrada

Enero 2014

069



a la vanguardia en nutrición ocular



Thea Información

Edita: Domènec Pujades
ISSN: 84-1887-4096
© N° de registro: DEP635215765537033750
Diseño y maquetación: DOBLEPÁGINA
Impresión: Gertograf
Depósito legal: B-9565/2007
Impreso sobre papel ecológico y con tintas y barnices reciclables

Enero 2014

069

Actualización en degeneración macular asociada a la edad

Índice

Introducción 4
Incidencia 4
Prevalencia 5
Etiopatogenia 6
Factores de riesgo 7
Factores de riesgo sociodemográficos 7
Factores de riesgo oculares 7
Factores de la conducta y estilo de vida 8
Factores relacionados con el sistema cardiovascular 8
Factores hormonales y reproductores 9
Factores inflamatorios 9
Factores genéticos 9
Histopatología 10
Clasificación 14
Sistema Wisconsin 14
Sistema de clasificación internacional 14
Diagnóstico 18
Tratamiento y prevención de la degeneración macular asociada a la edad 24
Tratamiento DMAE seca 24
Tratamiento DMAE exudativa 25
Conclusiones 34
Ejemplo de protocolo de tratamiento de la DMAE exudativa 35
DMAE atrófica 35
DMAE exudativa 35
Bibliografía 36

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato pdf: www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-informacion

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

Introducción

La maculopatía asociada a la edad, en su fase tardía, puede evolucionar a alteraciones conocidas genéricamente como degeneración macular; siendo la primera causa de ceguera legal en personas mayores de 65 años¹. Es, en la actualidad, la causa más frecuente de ceguera en países desarrollados y aunque, por ser respetada la visión periférica, raramente lleva a la ceguera completa se ven seriamente afectadas la autonomía y la calidad de visión de los pacientes. La incidencia de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) está en aumento, debido al envejecimiento de la población y de la mejora de los tratamientos aplicados en las enfermedades oftalmológicas. En la mayoría de los casos, la DMAE se acompaña de drusas maculares, de anomalías del epitelio pigmentario de la retina, o de ambos.

Incidencia

La incidencia global de MAE para un ojo es del 8,9%; un tercio de la población mayor de 70 años tendrá lesiones compatibles con maculopatía relacionada con la edad en 5 años y la enfermedad progresará a forma avanzada a partir de los 80 años; las personas mayores de 75 años tienen una probabilidad 14 veces mayor de desarrollar la enfermedad que aquellas que se hallan entre los 43 y los 54 años; estos datos se determinaron en el estudio de Beaver Dam, tras 10 años de seguimiento².

La incidencia global de DMAE atrófica y neovascular fue del 0,8% y 1,4%. La incidencia de la DMAE en 10 años en personas caucásicas de 75 años o más fue del 9,5%³.

El riesgo de bilateralidad varía en función de las lesiones que afecten los ojos. El riesgo de aparición de DMAE es cinco veces mayor en pacientes con MAE en ambos ojos.

El FES⁴ utilizó datos de prevalencia específicos de la edad para estimar las tasas de incidencia en 5 años, de acuerdo con la definición dada de DMAE. Estas estimaciones fueron del 2,5%, 6,7% y 10,8% para los individuos de 65, 70 y 75 años respectivamente. El Barbados Eye Study⁵ describió una incidencia a los 4 años de cambios maculares tempranos en el 5,2% de una población de raza negra, con una incidencia extremadamente baja de DMAE exudativa.

Prevalencia

Gracias a los diferentes estudios poblacionales se ha podido conocer la prevalencia de las diferentes formas de la enfermedad en los diversos grupos.

La prevalencia afecta de forma similar a ambos sexos, aunque en algunas publicaciones se cree que afecta más al sexo femenino (puede ser debido a que la esperanza de vida de las mujeres es mayor que la de los varones).

Afecta más a la raza caucásica que a la raza de color o más pigmentada.

La incidencia aumenta a medida que aumenta la edad de los pacientes. Se estima que un 30% de la población de 70 años tiene alguna forma de DMAE. Siempre se ha considerado que la forma atrófica es más frecuente que la neovascular; sin embargo, estudios efectuados en Australia, Holanda y EE.UU. muestran que la prevalencia varía, encontrando una relación 2:1 que disminuye a partir de los 85 años a favor de la DMAE neovascular.

Otros estudios, entre ellos uno realizado en España, refieren mayor prevalencia de la DMAE atrófica. El 86% de formas son secas y el 14% son formas húmedas.

Forma seca de DMAE.



Forma húmeda de DMAE.



Etiopatogenia

La etiopatogenia es bastante compleja y actualmente sigue en estudio⁶. La alteración del epitelio pigmentario de la retina producida por la edad, da lugar a diversas alteraciones metabólicas, que inducen que en las células se acumule lipofuscina; esto está regulado por la exposición a la luz y los niveles altos de oxígeno en la retina. La combinación de ambos factores favorece el desarrollo de procesos oxidativos, lo cual incrementa el acúmulo de lipofuscina⁷. Progresivamente, en un proceso multifactorial y de forma lenta, aparecerán las drusas que provocarán las alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina, produciéndose un proceso de inflamación y una activación del sistema inmune⁸.

En este proceso inflamatorio tiene relevante importancia la activación del sistema del complemento, especialmente el factor H del complemento, y los complejos de ataque a la membrana del complemento⁹. Estas moléculas son producidas localmente por el epitelio pigmentario de la retina, la coroides y la retina¹⁰. El factor H inhibe la activación del complemento, y por lo tanto su ausencia, mutación o baja actividad pueden provocar el desarrollo de inflamación local que estimule la formación de drusas¹¹.

En el caso de la neovascularización, la presencia de hipoxia o isquemia induce la formación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que favorece la permeabilidad en la barrera hematorretiniana, induciendo la aparición de la misma¹².

Factores de riesgo

Factores de riesgo sociodemográficos

Edad: Todos los estudios demuestran que la prevalencia, incidencia y progresión de todas las formas de DMAE aumentan gradualmente conforme aumenta la edad. El riesgo de sufrir DMAE aumentó 17 veces cuando se compararon los grupos de menor edad con los de mayor edad en el estudio Framingham. En el estudio Watermen,, la prevalencia de DMAE de moderada a avanzada se duplicaba con cada decenio después de los 60 años¹³.

Raza: Existe mayor incidencia en la raza caucásica, hecho que podría deberse a una menor cantidad de melanina corioidea; ésta podría actuar como factor protector, al actuar como antioxidante o por su capacidad de absorber los rayos del sol¹⁴.

Sexo: Diversos estudios determinan que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad¹⁵. En otros estudios se determina que tras 10 años de seguimiento se observa en mujeres mayores de 75 años el doble de incidencia que en varones de la misma edad¹⁶. Sin embargo, hay otros estudios que han demostrado que no hay diferencias globales significativas en la frecuencia de DMAE entre hombres y mujeres. Los factores de confusión residuales relacionados con la edad en la amplia categoría de edad de 75 años pueden explicar parcialmente las diferencias entre los estudios. Sin embargo, pueden existir verdaderas diferencias en cuanto al sexo, por lo que son necesarias ulteriores investigaciones para confirmar y ampliar estos hallazgos.

Posición socioeconómica: Aunque se ha demostrado que los niveles bajos de educación e ingresos están relacionados con mayor morbilidad y mortalidad en diversas enfermedades, esto no se ha llegado a concluir en el caso de la DMAE. Las personas con niveles más altos de educación tenían un riesgo ligeramente más reducido de sufrir DMAE neovascular, pero la asociación no resultó ser estadísticamente significativa tras realizar el modelado multifactorial. La educación también está inversamente relacionada con la incidencia de DMAE en el estudio de casos y testigos en la población de AREDS¹⁷.

Factores de riesgo oculares

Errores de refracción: Varios estudios han demostrado que existe una relación entre DMAE e hiperopía¹⁸. Se ha encontrado asociación con la MAE temprana y no con la tardía. Esta asociación podía indicar que existen diferencias estructurales y mecánicas que hacen que algunos ojos estén predispuestos a sufrir maculopatías.

Color de iris: Tener niveles de melanina ocular puede constituir un factor de protección contra el daño oxidativo inducido por la luz en la retina, ya que la melanina puede actuar como antioxidante de radicales libres y tener una función antiangiogénica. Hasta la fecha de hoy los datos obtenidos aún no son concluyentes acerca del color de iris y de la DMAE; en algunos estudios parece que los iris oscuros son protectores, pero no así en otros.

Opacidad del cristalino, cataratas y cirugía de catarata: Se han encontrado datos diversos entre relación de opacidad del cristalino y DMAE. Aunque los pacientes con DMAE dicen mejorar después de la intervención de cataratas,

Lo cierto es que la cirugía se asocia con un riesgo más elevado de DMAE avanzada; se cree que el cristalino bloquea la luz ultravioleta perjudicial, y los cambios inflamatorios generados por la cirugía, la afaquia y la cirugía extracapsular de cataratas se asocian con riesgo de evolucionar a una DMAE avanzada. La relación aún se debe aclarar, porque la cirugía de cataratas es bastante común en la población que presenta DMAE.

Relación excavación/papila: EL EDCCS demostró que una mayor relación excavación/papila tenía menor riesgo de padecer DMAE exudativa.

Factores de la conducta y estilo de vida

Tabaquismo: Se ha relacionado el tabaco con mayor riesgo de padecer DMAE. Se cree que es debido a un efecto adverso sobre los lípidos sanguíneos al reducir los niveles de lipoproteínas de alta densidad, incrementar la agregación plaquetaria, el fibrinógeno, el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica, y reducir los niveles plasmáticos de antioxidantes.

Antioxidantes, vitaminas y minerales: Los antioxidantes podrían prevenir el daño oxidativo a la retina, que a su vez podría prevenir el desarrollo de DMAE. Se ha demostrado que el aporte de antioxidantes y de zinc puede reducir el riesgo de progresión en AREDS¹⁷.

Consumo de alcohol: Los datos obtenidos hasta la fecha indican que el consumo de alcohol no tiene un gran efecto en el desarrollo de DMAE.

Obesidad: La obesidad y la actividad física son factores modificables que pueden alterar el riesgo de la incidencia y progresión de la DMAE en un individuo.

Exposición a la luz solar: Por ahora, la biografía concerniente a la relación entre exposición a la luz solar y DMAE es contradictoria. En general, los datos no apoyan la existencia de una relación estrecha entre la exposición a la radiación ultravioleta y el riesgo de desarrollar DMAE, aunque no se puede descartar que la radiación produzca un pequeño efecto.

Medicamentos: Se han encontrado datos diversos en este aspecto.

Factores relacionados con el sistema cardiovascular

Enfermedades cardiovasculares: Algunos estudios han sugerido que existe una asociación entre la DMAE y las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular; por otra parte, muchos de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular están asociados con DMAE.

Presión arterial e hipertensión (HTA): Si se unifica toda la información obtenida, los datos sugieren una asociación de leve a moderada entre la presión arterial elevada y la DMAE. La valoración de la relación podría realizarse evaluando la duración de la hipertensión y sus posteriores efectos en el inicio y progresión de la maculopatía.

Niveles de colesterol e ingesta de grasa en la dieta: Los niveles de colesterol sérico pueden estar relacionados con la DMAE exudativa. La posible relación entre la DMAE y las grasas de la dieta puede indicar que existe una relación con la aterosclerosis.

Diabetes e hiperglucemia: De momento no existe una relación clara entre diabetes y DMAE, ya que la mayor parte de los estudios excluyen a los diabéticos.

Factores hormonales y reproductores

Se cuenta que existen datos que respaldan la existencia de un pequeño efecto protector del tratamiento hormonal en la DMAE, pero las relaciones en el embarazo y menopausia son desiguales.

Factores inflamatorios

Los estudios han sugerido que existe una relación entre la inflamación y la patogénesis de las drusas y de la DMAE.

Factores genéticos

Los factores genéticos o familiares desempeñan un papel en la base causal de la DMAE. Los datos incluyen estudios que demuestran que existe agregación familiar: estudios de gemelos, de segregación y análisis de ligamiento, estudios del genoma completo y estudios de genes candidatos. Sin embargo, aún se desconoce el grado de heredabilidad y el papel relativo de los factores genéticos y ambientales; actualmente se están investigando.

Histopatología

Para hablar de la histopatología tenemos que hablar de las diferentes estructuras que se ven afectadas.

Depósito laminar basal

Se encuentra bajo el epitelio pigmentario de la retina, entre la membrana plasmática y la membrana basal.

Encontramos dos tipos diferentes:

Depósito laminar basal inicial

Se trata de material eosinófilo que se origina por un proceso de degradación.

Depósito laminar basal avanzado

Aparece al irse degradando el epitelio pigmentario de la retina; se trata de una gruesa capa hialina de material amorfo y no suele formar parte de una DMAE.

Epitelio pigmentario retiniano y fotorreceptores

La lipofuscina se acumula en las células pigmentarias retinianas. Cuando una célula pigmentaria muere es fagocitada por sus vecinas; éstas se van llenando de lipofuscina, redondeándose y perdiendo su capacidad de fagocitar. Al irse perdiendo células, las otras van aumentando de tamaño y ocupando los huecos restantes; para mantener la superficie de la barrera hematorretiniana, finalmente, al no poder expandirse más las células, se produce la atrofia. A su vez existe una caída del número de fotorreceptores.

Membrana de Bruch y coroides

Se produce un engrosamiento de la membrana de Bruch, y los capilares se ven afectados, activándose los capilares vecinos y los vasos de la coroides.

Drusas

Las drusas (figs. 1 a 3) son lesiones que se caracterizan por ser depósitos de material extracelular que se sitúan entre la membrana basal de las células pigmentarias retinianas y la zona colágena interna de la membrana de Bruch.

Las drusas se pueden clasificar entre drusas pequeñas y duras; drusas blandas granulares, semisólidas, desprendimiento localizado del epitelio lineal basal; drusas blandas líquidas y desprendimientos drusenoides del epitelio pigmentario; drusas blandas (membranosas); drusas reticulares (pseudodrusas reticulares); drusas en regresión.

Atrofia incipiente (atrofia no geográfica)

Es la etapa previa a la atrofia geográfica, en la que se produce un adelgazamiento y despigmentación del epitelio pigmentario.

Figuras 1 a 3.

En la figura 1 observamos una serie de drusas finas y duras; la figura 2 muestra una alternancia de diferentes formas de drusas, las más abundantes son drusas calcificadas; en la figura 3 predominan las drusas blandas confluentes en zona macular.

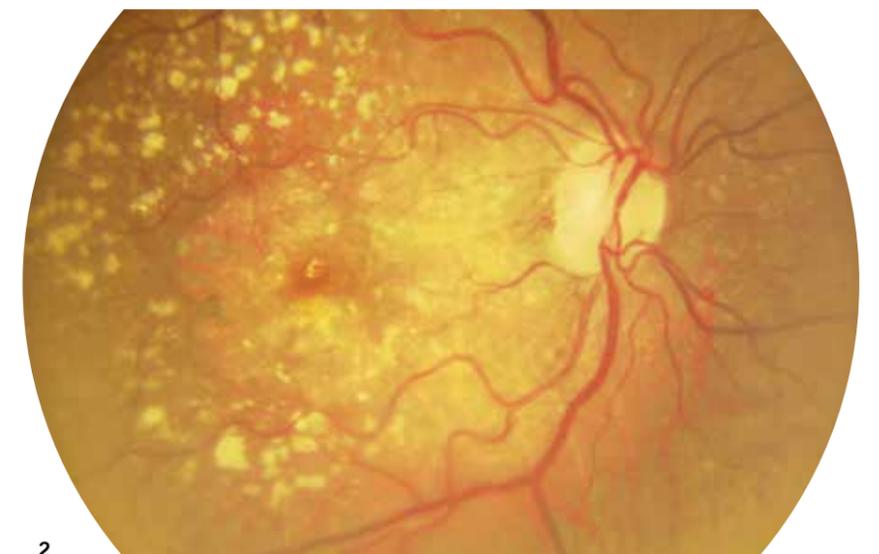
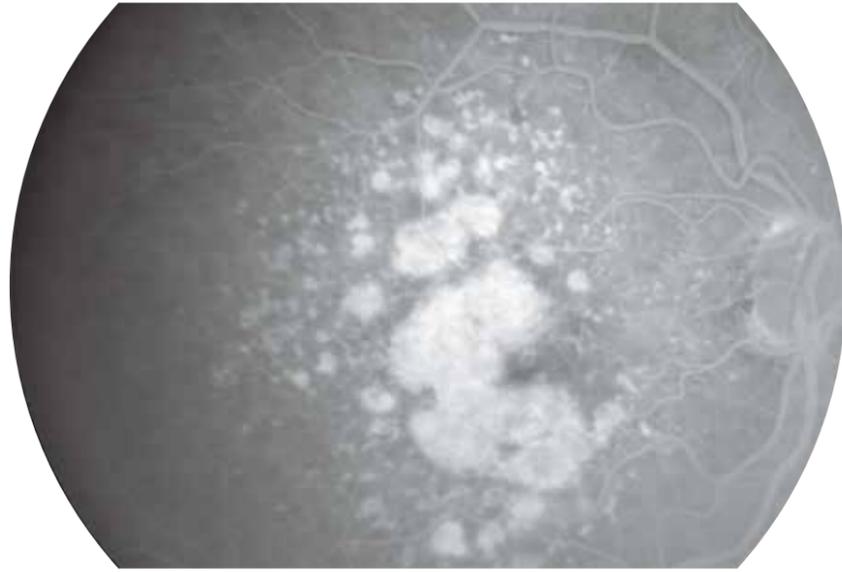


Figura 4.
Angiograma donde evidenciamos una importante atrofia geográfica de la retina.



Atrofia geográfica (fig. 4)

Cualquier zona redonda u ovalada bien delimitada hipopigmentada, despigmentada o con ausencia aparente del epitelio pigmentario de la retina, en la que los vasos coroideos son más visibles que en las zonas circundantes y que debe ser al menos de 175 micras de diámetro.

Diversos estudios han demostrado que la muerte del epitelio pigmentario precede a la atrofia coriocapilar, a la vasoconstricción del resto de área vascular y a pérdida de estración, presumiblemente por disminución de la producción de VEGF en el epitelio pigmentario.

Degeneración macular asociada a la edad neovascular

La neovascularización corioidea (figs. 5 y 6) se aprecia como un crecimiento neovascular que nace debajo del epitelio pigmentario de la retina o lo traspasa a través de desgarros de la membrana de Bruch, los neovasos proliferan entre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch, y el contenido de las células se extravasa; esto puede desembocar en el sangrado y formar una cicatriz fibrovascular (fig. 7).

En la degeneración macular neovascular se encuentran diversos factores asociados:

Drusas blandas (fig. 3): Las drusas blandas tienden a confluir en forma de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, como drusenoides o serosos grandes, que pueden actuar como factor angiogénico indirecto para atraer macrófagos de la coroides.

Desgarros de la membrana de Bruch: Permiten el crecimiento de nuevos vasos procedentes de la coriocapilar.

Componente inflamatorio: Existe una alta prevalencia de linfocitos, fibroblastos y macrófagos en la membrana de Bruch. Se produce una estimulación y liberación de factores que inducen la formación de neovasos.

Factores angiogénicos: Inducen el crecimiento de neovasos.

Factores vasculares: Esta teoría propone que la obliteración de la coriocapilar secundaria a aterosclerosis lleva a una hipoxia localizada del epitelio pigmentario y secundariamente a la proliferación neovascular en la forma exudativa ^{19,20,21,22,23,24}.

Figuras 5 y 6.
Esquema de una retina no afectada por DMAE neovascular en contraposición de una DMAE neovascular bien definida.

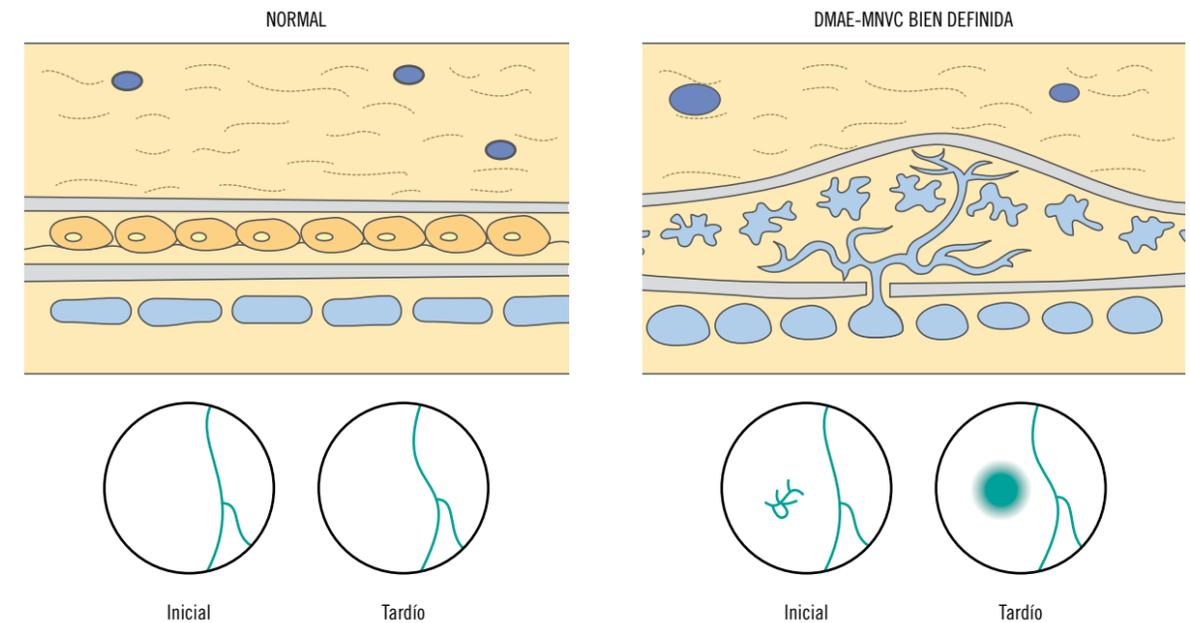
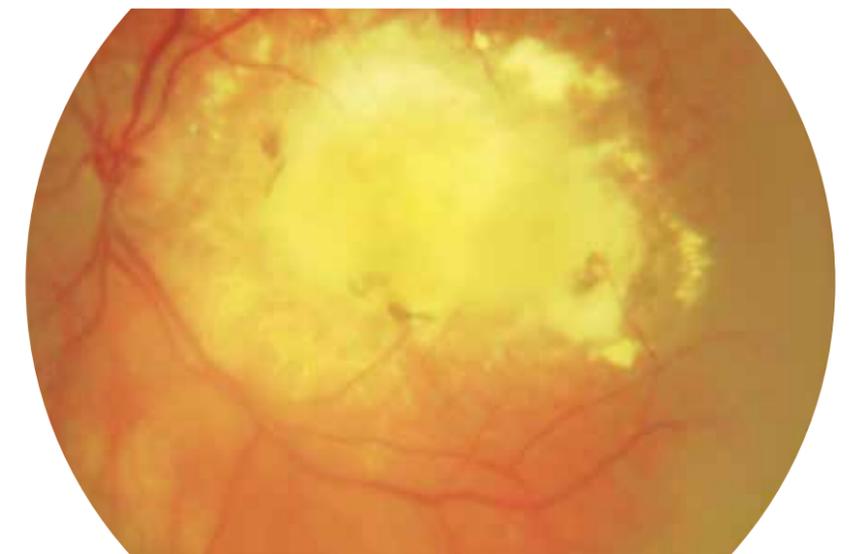


Figura 7.
Estadio terminal de DMAE, en el que se aprecia una cicatriz fibrovascular.



Clasificación

La degeneración macular senil fue descrita por primera vez como entidad clínica en 1885 por Otto Haab²⁵, que describió varios cambios atróficos y pigmentarios en la región macular que causaban un deterioro progresivo de la visión central en pacientes mayores de 50 años.

Observadores posteriores hicieron referencia a las distintas manifestaciones del fondo de ojo de la enfermedad como entidades diferentes, dando lugar a varios epónimos descriptivos.

Se dio un gran paso hacia un mejor entendimiento de la enfermedad cuando Gass²⁶ aclaró que las drusas, la degeneración macular senil y la degeneración macular senil disciforme representaban una única enfermedad.

En los años noventa se propuso que debería denominarse maculopatía asociada a la edad (MAE) inicial o avanzada²⁷ para sugerir que la MAE inicial no era necesariamente un estado patológico, reservando el término degeneración macular asociada a la edad (DMAE) para la MAE avanzada, que abarcaría la atrofia geográfica y la DMAE neovascular.

Los dos sistemas de clasificación de la DMAE más utilizados son:

- Sistema Wisconsin²⁸
- Sistema de clasificación internacional²⁹

Sistema Wisconsin

MAE: drusas poco definidas o reticulares en ausencia de signos de DMAE.

DMAE atrófica: área mayor de 175 micras con aparente ausencia de EPR, visualizándose los vasos coroideos.

DMAE neovascular: desprendimiento del EPR asociado a otros signos de DMAE o MNVSR (cicatriz, tejido glial, hemorragia, etc.). Descartar otras patologías que puedan justificarlos.

Sistema de clasificación internacional

MAE: drusas blandas o confluentes, de límites definidos o poco definidos, hiper o hipopigmentación del EPR asociado a drusas.

DMAE geográfica: zona bien definida circular u oval de 175 micras con ausencia de EPR o hipopigmentación.

DMAE neovascular: desprendimiento del EPR o retina neurosensorial asociada a maculopatía relacionada con la edad, MNVC, cicatriz, tejido glial, hemorragia, etc.

Tipos de MAE

MAE incipiente

Se define por la presencia de:

- Drusas blandas, de diámetro igual o superior a 63 micras, acompañadas indistintamente de hiper y/o hipopigmentación del epitelio pigmentario.
- Drusas blandas o semisólidas como hallazgo aislado o, por el contrario, acompañadas de alteraciones pigmentarias. La presencia de drusas duras no caracteriza la MAE por sí sola.

MAE avanzada

La atrofia geográfica es una forma de presentación de MAE tardía o avanzada.

Clínicamente también se conoce como DMAE seca o no exudativa. Se define por la observación de cualquier área oval o redonda de ausencia aparente de epitelio pigmentario de la retina (EPR). Esta área debe ser mayor de 175 micras, de contornos bien delimitados, y permite la visualización de vasos coroideos en ausencia de neovascularización.

DMAE exudativo-hemorrágica

Se caracteriza por la presencia de membranas neovasculares subretinianas o subepiteliales (tipos 1, 2), desprendimiento del epitelio pigmentario, hemorragias subretinianas, cicatrices gliales epirretinianas, intrarretinianas o subretinianas que pueden asociarse a depósitos de fibrina, y exudación lipídica en relación con las manifestaciones descritas³⁰.

Esta clasificación, basada en resultados oftalmoscópicos cuantificables, hace posible dividir la MAE en grados mutuamente excluyentes (tabla 1). Desde una perspectiva clínica, es útil para conocer el riesgo de progresión de MAE incipiente hacia formas más graves.

Tabla 1. Clasificación de estadios mutuamente excluyentes de MAE¹⁰

Estadio	Definición
0-A	No signos de MAE
0-B	Únicamente drusas duras (<63 micras)
1-A	Únicamente drusas blandas (>63 micras)
1-B	Únicamente cambios pigmentarios, no drusas blandas (>63 micras)
2-A	Únicamente drusas blandas (>125 micras) o únicamente drusas semisólidas
2-B	Drusas blandas (>63 micras) junto con cambios pigmentarios
3	Indistintamente drusas blandas o semisólidas (>125 micras) junto con cambios pigmentarios
4	DMAE atrófica o exudativo-hemorrágica

La evolución de la atrofia geográfica es lenta aunque imprevisible. Lo más frecuente es que los pacientes mantengan grados aceptables de función visual central en al menos uno de los ojos. A pesar de ello, la progresión de la placa de atrofia puede dar lugar a la pérdida de visión central. Es importante tener en cuenta que entre un 10% y un 20% de las DMAE atróficas evolucionan hacia formas exudativo-hemorrágicas en un plazo de 5 años³¹.

DMAE exudativa húmeda o neovascular

Esta degeneración macular corresponde a una forma avanzada de DMAE en que las alteraciones del polo posterior se deben a la presencia de una membrana neovascular coroidea o a una cicatriz disciforme a consecuencia de la primera. La forma de percepción más frecuente de la afectación de la región perifoveal o foveal será como una pérdida de agudeza visual, una metamorfopsia y un escotoma del campo visual central³².

Los signos: en la DMAE exudativa se ha establecido tradicionalmente que los neovasos coroideos pueden dar lugar a una membrana neovascular localizada entre la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina (una membrana neovascular del tipo I de la clasificación de Gass), o bien entre el epitelio pigmentario y la retina neurosensorial (membrana neovascular tipo II de la clasificación de Gass). Hay una especial tendencia de la membrana neovascular a crecer en el área perifoveal o subfoveal³³.

Si bien por biomicroscopía no podemos observar los neovasos coroideos, en ocasiones podremos percibir el “complejo neovascular” como una **lesión subretiniana grisácea o amarillenta**, redondeada u ovalada, que puede estar rodeada de un anillo de pigmento³⁴ o sangre.

Los neovasos podrán generar una exudación que se traducirá en edema subretiniano y/o intrarretiniano. Este edema puede estar rodeado de exudados duros profundos, que no deben confundirse con las drusas de la maculopatía; en ocasiones puede dar lugar a un edema macular cistoide.

Si los neovasos sangran, podremos observar una hemorragia subretiniana, que si es importante puede producir un desprendimiento hemorrágico de la retina, o intrarretiniana, y si traspasa la membrana limitante interna, prerretinianas; incluso un hemovítreo.

Otro signo frecuente es el **desprendimiento del epitelio pigmentario**. Se dividen en tres subgrupos: drusenoide, fibrovascular y vascularizado. El primero es un desprendimiento seroso que está relacionado con un grupo de drusas blandas y no con una membrana neovascular. El desprendimiento fibrovascular consiste en una elevación bien delimitada causada por una membrana neovascular subepitelial; en él los neovasos están rodeados por una proliferación fibroblástica³⁵.

El desprendimiento vascularizado está causado por una membrana neovascular, y su contenido puede ser serohemorrágico o hemorrágico. Aunque la membrana no es evidente, debemos pensar que se encuentra en los bordes de la lesión, sobre todo donde se produce el denominado “signo de la muesca”, que es como una lesión en sacabocados en el borde del desprendimiento del epitelio pigmentario. Si el desprendimiento aumenta de tamaño, puede comenzar a rodear la membrana neovascular formando una figura semilunar. Si, por el contrario, tiene una forma anular, debemos pensar que la membrana ha sido rodeada por completo y está en medio de la depresión central. Todas estas imágenes se observan mejor en la angiografía fluoresceínica.

Debemos sospechar también la presencia de una membrana neovascular cuando observamos **pliegues radiales retinocoroideos** rodeando el desprendimiento. Estos pliegues se forman por la retracción que puede sufrir el tejido fibrovascular, generando un arrugamiento de la membrana de Bruch³⁶.

Los desprendimientos del epitelio pigmentario pueden crecer pero raramente sobrepasan los márgenes de la mácula. Con el tiempo pueden aplanarse y desaparecer, o dar paso a un desgarro del epitelio pigmentario, el cual se pliega sobre sí mismo como una alfombra dejando apreciar fácilmente los vasos coroideos adyacentes a una zona hiperpigmentada. Finalmente, la membrana puede entrar en un estado de inactividad, dejando una cicatriz. El tamaño y localización de la cicatriz disciforme condicionará la agudeza visual del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante una exploración oftalmológica completa, que consiste en una anamnesis detallada en la cual estaremos muy atentos al relato del paciente (que nos comente la presencia de metamorfopsias, escotomas, alteraciones de los colores o no); a continuación, realizaremos la toma de la agudeza visual, es de suma importancia, para hacer un diagnóstico grosero, el uso de la rejilla de Amsler (en ella, los pacientes nos comentarán que no ven determinadas líneas o que las ven torcidas); por último, hacemos una exploración del fondo de ojo mediante dilatación en la cual hallaremos las lesiones típicas de una DMAE.

Hasta la aparición del OCT, la técnica *princess* para hacer un diagnóstico de las diversas formas de DMAE era la angiografía con fluoresceína (AGF). En formas especiales se utiliza el verde de indocianina (AVI).

Angiografía

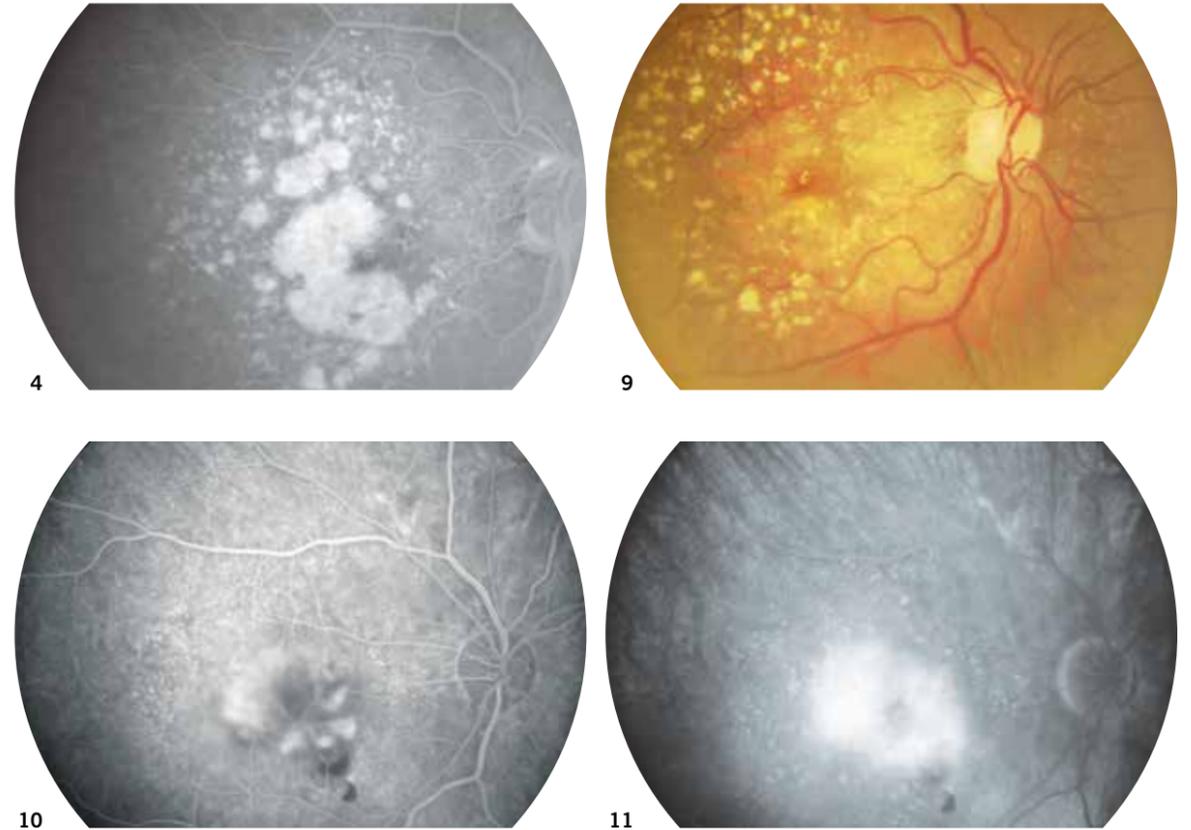
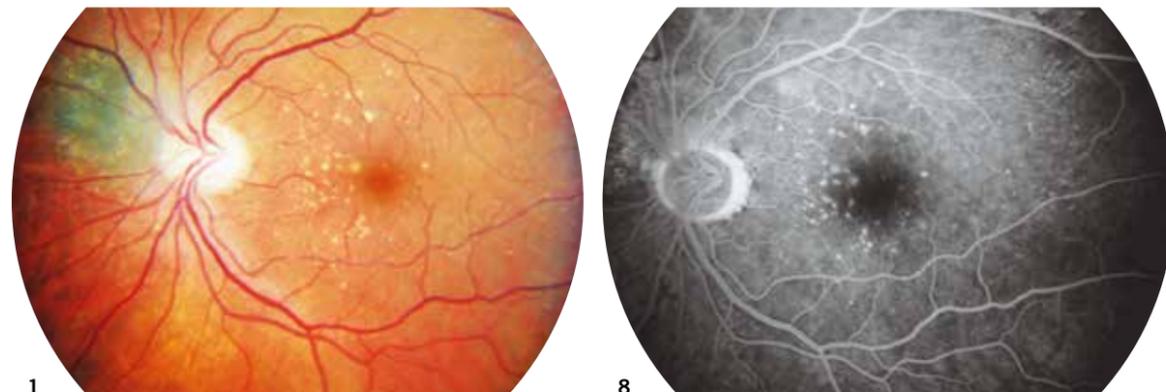
Las drusas duras de menos de 63 micras se ven como hiperfluorescencia precoz, mantenida y persistente, bordes definidos; las blandas de más de 63 micras se ven con bordes menos definidos, hiper-hipofluorescencia dependiendo del componente lipídico, más hiperfluorescente en jóvenes que en mayores (figs. 1 y 8)³⁷.

Los cambios pigmentarios de la retina en la AGF se ven como hiperfluorescencia y autofluorescencia por la presencia de lipofuscina; áreas de hipo-hiperfluorescencia granular. La atrofia no geográfica presenta bordes hiperfluorescentes (lípidos) y dependerá de los cambios atróficos de la coriocapilar.

La atrofia geográfica (figs. 4 y 9) muestra un retraso en la perfusión coroidea e hiperfluorescencia en períodos medios³⁸.

Figuras 1 y 8.

La figura 1 muestra una retinografía del fondo de ojo de un paciente afectado por drusas de tipo seco, mientras que la figura 8 muestra el angiograma del mismo fondo de ojo, donde las drusas se ven como lesiones de tipo hiperfluorescente mantenidas en el tiempo.



Figuras 4 y 9.

Imágenes de un fondo de ojo donde vemos lesiones de DMAE, principalmente drusas calcificadas, y una importante atrofia geográfica, que en la angiografía se visualiza como una hiperfluorescencia marcada.

Figuras 10 y 11.

Las figuras 10 y 11 muestran el angiograma de un paciente que presenta un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina en diferentes tiempos angiográficos.

En los desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina, la AGF y la AVI, muestran que los desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) (figs. 10 y 11) se asocian a membranas neovasculares coroideas, vasculitis polipoidea, anastomosis coriorretinianas y retinopatía central serosa, y señalan más fácilmente el origen del DEP (figs. 10 y 11); la AGF tardía muestra la posibilidad de focos calientes (*hot dog*)³⁶.

Podríamos diferenciar tres tipos de DEP: los de tipo drusenoide, los fibrovasculares y el vascularizado que se acompaña de membrana neovascular coroidea.

En la neovascularización coroidea, la AGF suele definir la presencia de membranas; las membranas clásicas se ven con hiperfluorescencia temprana festoneada que toma el colorante y lo diluye tardíamente localizándose entre el epitelio pigmentario y la retina, y las membranas ocultas que se sitúan por debajo del epitelio pigmentario tienen un patrón difuso de fluorescencia progresiva y aspecto globulillar, y dos patrones dependiendo de la difusión del colorante (difuso o tardío).

El patrón de las clásicas es definido como un patrón festoneado y de hiperfluorescencia precoz, los bordes se desdibujan tardíamente, se pueden acompañar por focos hipofluorescentes, debido a la fibrosis, sangre o pigmento;

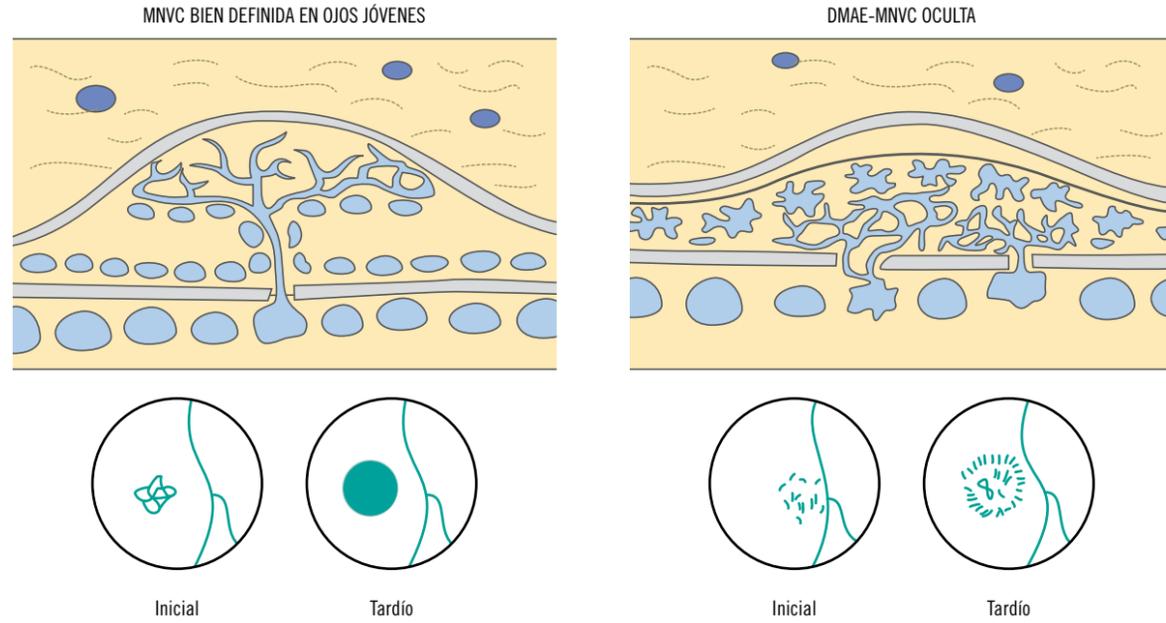


Figura 12. Imagen anatómica esquemática que hace una comparativa de la neovascularización bien definida y una de tipo oculto.

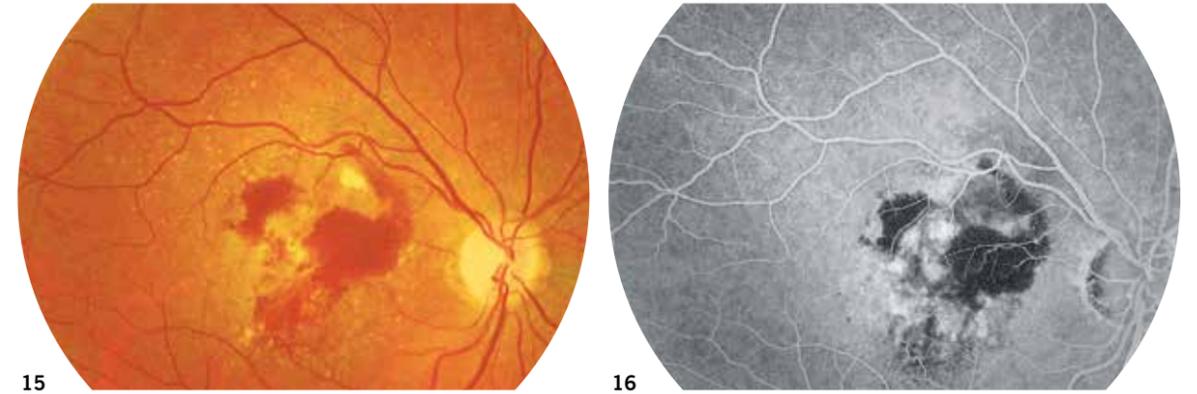
se pueden acompañar también de DEP (figs. 10 y 11). Las membranas ocultas presentan los siguientes patrones angiográficos, bien un DEP (figs. 10 y 11) hiperfluorescente tardío o de aspecto glomerular sin identificarse claramente la membrana neovascular.

La cicatriz disciforme (fig. 7) presenta patrones de aspectos variados y abigarrados. También podemos encontrar una perfusión coroidea anormal, que señala áreas de la coroides de relleno tardío en la AGF; su existencia implica mal pronóstico visual ^{40, 41, 42}.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) permite obtener imágenes de una sección transversal con una resolución semihistológica. Define con precisión la localización y la naturaleza de los cambios de la retina y de las estructuras adyacentes y evalúa objetivamente el grosor de la retina y de las estructuras que la rodean, pudiendo detectar líquido y/o tejidos intra o subretinianos de nueva aparición.

Figuras 13 y 14. Las figuras ^{35,39} muestran un fondo de ojo afectado por una DMAE neovascular; por la angiografía, hacemos un diagnóstico de membrana neovascular de tipo clásico.



Figuras 15 y 16. Las figuras 15 y 16 nos muestran la retinografía de un paciente que presenta una degeneración neovascular, mientras que la angiografía nos muestra una membrana neovascular de tipo oculto.

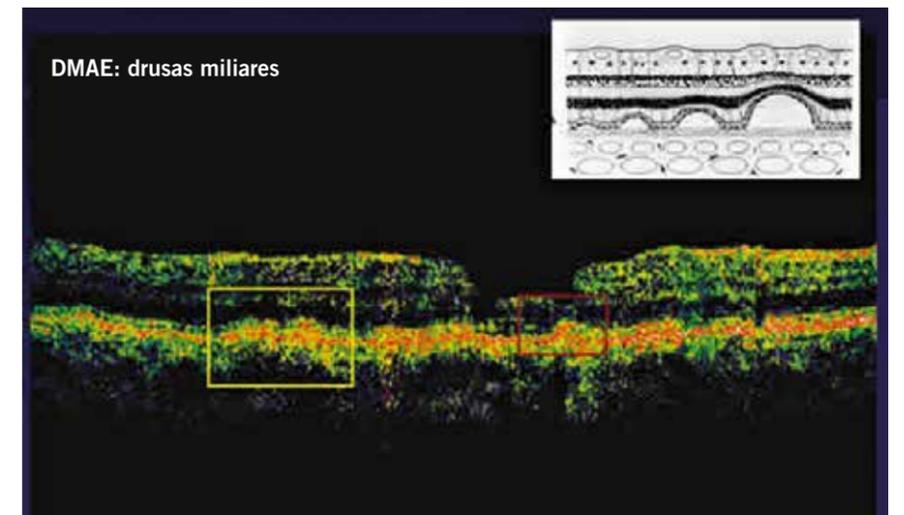
En la **MAE**, la OCT detecta las drusas como engrosamientos y deformidades del epitelio pigmentario de la retina, que pueden formar irregularidades y ondulaciones de la banda hiperreflectante correspondiente al mismo (fig. 17).

En la **degeneración macular atrófica**, la OCT permite detectar la reducción del grosor retiniano y el incremento en la reflectividad del epitelio pigmentario de la retina, que es debido a que el tejido atrófico atenúa menos la luz ^{43,44,45,46,47}.

En la **degeneración macular exudativa**, la neovascularización clásica aparece como un área hiperreflectiva en contacto o delante del EPR, y se acompaña de edema retiniano.

En los **desprendimientos del EPR**, en la OCT pueden visualizarse los componentes de la membrana neovascular como una zona hiperreflectante por encima de la línea del EPR, y también la presencia de líquido subretiniano o pequeños quistes intrarretinianos.

Figura 17. En la figura 17 se visualizan drusas en el OCT que aparecen como elevaciones localizadas en la banda del epitelio pigmentario de la retina.



Los desprendimientos serosos se ven como una elevación marcada de la banda correspondiente al EPR, con un contenido seroso de baja reflectividad topográfica que se asocia a líquido subretiniano. Los desprendimientos de la retina neurosensorial se visualizan como un espacio hipofluorescente por debajo de la retina neurosensorial y por encima de la banda del EPR.

El líquido intrarretiniano: su presencia se puede detectar de forma difusa provocando un aumento del espesor retiniano y disminución de la reflectividad de la retina, con espacios quísticos hipofluorescentes en el espesor de la retina neurosensorial, así como áreas hiperreflectivas con gran irregularidad en la zona que se corresponde con el EPR.

Figuras 18 y 19.

En las figuras 18 y 19 se muestran lesiones hiperreflectivas fusiformes por encima de la banda del epitelio pigmentario de la retina, con acúmulo de fluido subretiniano, que corresponden a sendas membranas neovasculares subretinianas.

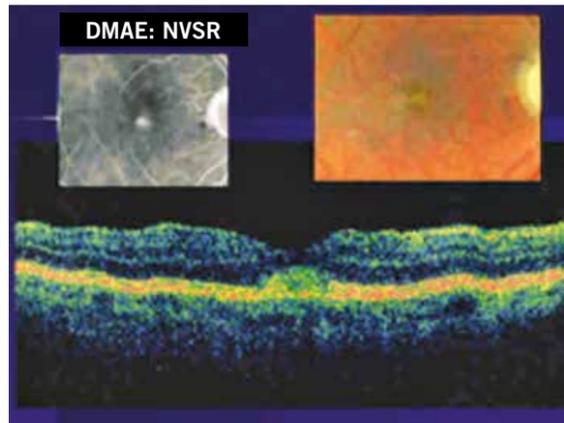


Figura 20.

En la figura 20 se muestra un acúmulo de fluido por debajo de la retina neurosensorial y levantamiento localizado del EPR en una membrana neovascular oculta.

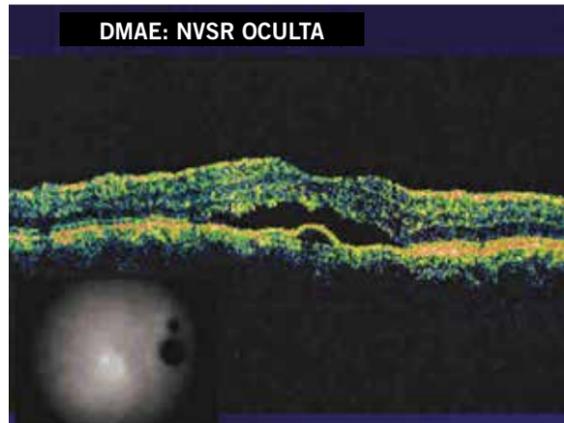
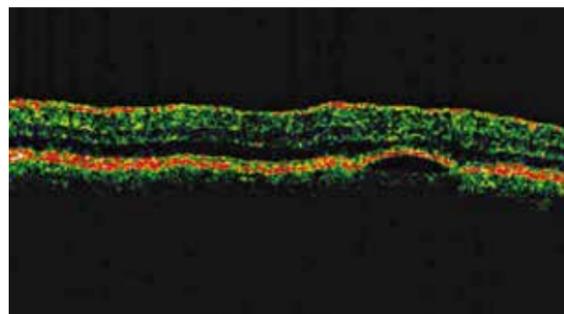


Figura 21.

En la figura 21 se muestra, mediante el uso de la OCT, un desprendimiento seroso del epitelio pigmentario de la retina.



Los **desgarros del EPR** son una complicación grave de la DMAE que aparece de la evolución de un desprendimiento seroso o serohemorrágico. Se observan líneas hiperreflectantes sin alteración, que pueden seguirse de una interrupción brusca de la continuidad del epitelio pigmentario.

En la **coroidopatía polipoidea**, la OCT muestra un desprendimiento cupuliforme del EPR. También se pueden observar pequeños quistes intrarretinianos, mientras que en el caso de la **proliferación angiomasosa**, la OCT muestra la presencia de un pequeño desprendimiento del EPR y/o imágenes hiperreflectantes intrarretinianas que se corresponden con la exudación lipídica, microhemorragias y en ocasiones la propia proliferación vascular.

En el caso de la **cicatriz macular**, la OCT revela un área nodular fibrótica hiperreflectante correspondiente a la zona de fibrosis y la presencia de edema difuso o cistoide como líquido residual en el espesor de la retina neurosensorial^{45,46,47,48,49}.

Autofluorescencia

Otra técnica que se utiliza para el diagnóstico es la autofluorescencia. Nos permite obtener información acerca del estado metabólico de la retina. Se basa en la capacidad de los tejidos de emitir una mayor o menor fluorescencia en función de la cantidad de lipofuscina acumulada al ser excitados por una luz a determinada longitud de onda; nos permite evaluar de esta forma el estado de la retina⁵⁰.

Tratamiento y prevención de la degeneración macular asociada a la edad

A continuación vamos a repasar cómo abordar tanto la DMAE seca como la DMAE húmeda.

Tratamiento DMAE seca

Los ojos con drusas blandas e hiperpigmentación del EPR tienen mayor riesgo de presentar atrofia geográfica y neovascularización coroidea (NVC). Se debe enseñar a los pacientes con estas lesiones a **reconocer los síntomas de alarma** de una DMAE avanzada para que sean revisados sin demora por un oftalmólogo. La utilización diaria de una rejilla de Amsler en ambos ojos es de mucha ayuda.

Los pacientes con atrofia geográfica en ambos ojos se pueden beneficiar de **ayudas de rehabilitación visual** para su baja visión.

Micronutrientes

El estudio AREDS¹⁷ incluyó a 4.757 pacientes de 11 centros y evaluó el efecto sobre la DMAE de suplementos de micronutrientes con dosis elevadas de vitaminas (500 mg vitamina C, 400 UI vitamina D y 15 mg betacaroteno), antioxidantes y zinc (80 mg óxido de zinc y 2 mg óxido cúprico). Se demostró que los pacientes con DMAE intermedia o DMAE unilateral avanzada tuvieron una reducción del riesgo de progresión a DMAE avanzada de un 25% y una reducción de pérdida visual ≥ 3 letras de agudeza visual (AV) de un 19% a los 5 años. No se vio ningún beneficio en pacientes que no tenían DMAE o que tenían una DMAE incipiente (pocas drusas pequeñas).

El grupo AREDS elaboró una escala de gradación para estimar el riesgo de presentar DMAE avanzada a los 5 y 10 años:

1 punto: una o más drusas grandes; cualquier alteración pigmentada; drusas intermedias bilaterales (sin drusas grandes).

2 puntos: DMAE neovascular.

Tabla 2. Riesgo de conversión a DMAE avanzada según pautas AREDS

	Riesgo a los 5 años	Riesgo a los 10 años
0 factores	0,5%	1%
1 factor	3%	7%
2 factores	12%	22%
3 factores	25%	50%
4 factores	50%	67%

En estos pacientes de riesgo es en los que se considera el suplemento, con preferencia por las formulaciones sin betacaroteno en pacientes fumadores por el aumento de riesgo de cáncer de pulmón según estudios del National Cancer Institute.

Las vitaminas liposolubles A y K pueden inducir toxicidad incluso a niveles bajos, por lo que se suplementan en forma de provitaminas (carotenoides).

También los **xantófilos luteína y zeaxantina** así como los **ácidos grasos poliinsaturados** de cadena larga omega-3 ayudan a reducir la progresión de la DMAE. Estos complementos se estudian a 5 años en el AREDS 2⁵¹.

Luz ultravioleta

Estos pacientes deben evitar la exposición a la luz ultravioleta (UV) aunque no existan estudios que demuestren relación entre luz UV y DMAE atrofica. Resulta de ayuda la utilización de gafas de sol o de sombreros.

Estilo de vida

Es importante la **reducción de la obesidad y el tabaco**.

Fotocoagulación con láser

Su utilización profiláctica en DMAE seca de alto riesgo se evaluó en el estudio multicéntrico y aleatorizado CNVPT, demostrándose mayor incidencia de NVC en los ojos tratados (15% contra 3%) sin ninguna incidencia en la AV. Resultados similares se observaron en el estudio PTAMD; recomendando que el láser profiláctico no es útil en la prevención de la NVC si el otro ojo ya ha sufrido un episodio neovascular. Por último, el estudio CAPT demostró que el láser profiláctico no disminuía la incidencia de DMAE tardía a 5 años ni el porcentaje de NVC⁵².

Reoféresis

Es una técnica de hemofiltración extracorpórea que elimina de la sangre las macromoléculas circulantes. El estudio de fase 3 aleatorizado MIRA-1 no encontró efecto beneficioso significativo a los 12 meses.

Otros tratamientos

En fase experimental muchos de ellos, podemos nombrar el **factor neurotrófico ciliar (CNTF)** en forma de implantes intraoculares, **inhibidores del complemento, inhibidores de los retinoides** o el **acetato de anecortave** inyectado sobre la mácula que se evalúa en el estudio AART, con 2500 pacientes a 48 meses buscando la aparición de NVC.

Tratamiento DMAE exudativa

Ante sospecha clínica de una DMAE exudativa, se debe realizar con premura una angiografía fluoresceínica y un OCT. Una vez obtenido el diagnóstico, a continuación vamos a desarrollar las distintas armas terapéuticas con las que contamos en la actualidad.

Fotocoagulación con láser

Se ha utilizado en la neovascularización clásica con límites bien definidos. Se sigue utilizando con éxito en lesiones extra y juxtafoveales sin riesgo de afectación foveolar.

Es un tratamiento que provocará un escotoma permanente y que no va a mejorar la AV; su objetivo es evitar la pérdida de AV adicional grave, definida en el estudio MPS⁵³ como la pérdida de 6 o más líneas de visión o un aumento al cuádruple o más del ángulo de visión. En todos los casos del estudio, el tratamiento, en comparación con la observación, no redujo la probabilidad de que el paciente mantuviera una buena AV o una pérdida de visión menor de 1,5 líneas en comparación a su AV pretratamiento.

Es un estudio previo a la era antiangiogénica donde las recurrencias foveales de la enfermedad no se trataban, por lo que sus resultados están infravalorados.

El riesgo de recurrencia tras un tratamiento con láser aumenta si el tratamiento no cubre la lesión en su totalidad, la fotocoagulación no es tan intensa como el blanco moderado o si el ojo contralateral tiene datos de neovascularización activa o de cicatrización.

Hoy en día, si hay una recurrencia extrafoveal se podría retratar de nuevo con láser; para las recurrencias subfoveales se utiliza la TFD o los antiangiogénicos.



Figura 22.
Visudyne® (verteporfina).

Terapia fotodinámica (TFD)

Consiste en la administración sistémica de verteporfina (Visudyne®) (fig. 22), que es un fármaco fotosensible, y una aplicación posterior de luz de una longitud de onda determinada para que se produzca una reacción fotoquímica en el área lesional.

El estudio TAP⁵⁴, con 609 pacientes de 22 centros, tuvo como objetivo determinar si la TFD reducía el riesgo de pérdida de AV en pacientes con NVC subfoveal nueva o recurrente con componente clásico en comparación con un tratamiento simulado. Las AV iniciales iban de 20/200 a 20/40 y los tamaños lesionales eran $\leq 5.400 \mu\text{m}$. Los pacientes asignados a verteporfina tuvieron menor probabilidad de pérdida de AV, al menos moderada (3 líneas o menos de AV), al cabo de 1 y 2 años en comparación con el placebo. A los 2 años, el 59% de los pacientes con verteporfina evitaron una pérdida de AV al menos moderada, en comparación al 31% de placebo. Este efecto del tratamiento se mantenía hasta 5 años después del inicio de la TFD con menos necesidad de retratamientos. Los pacientes que más se beneficiaban eran los que presentaban una NVC predominantemente clásica. Este estudio no tuvo significación estadística en cuanto a AV en el subgrupo de NVC mínimamente clásicas.

Esto último fue lo que demostró el estudio VIM, en lesiones de menor tamaño (< 6 áreas de disco).

El estudio VIP⁵⁵ evaluó a 459 pacientes de 28 centros con NVC subfoveal nueva o recurrente $\leq 5400 \mu\text{m}$ de tamaño y que tenían NVC oculta sin NVC clásica con AV $\geq 20/100$ (y progresión reciente de la enfermedad) o NVC clásica con o sin NVC oculta y AV $\geq 20/40$. Al cabo de un año los resultados fueron similares en los grupos con verteporfina y con placebo (no en la AGF), pero al cabo de 2 años el grupo con verteporfina tenía menor probabilidad de sufrir pérdida de AV moderada o grave. El efecto beneficioso fue mayor en el grupo con NVC sin componente clásico con lesiones de menor tamaño (≤ 4 áreas de disco) y mejor AV previa. Se concluyó que no se debían tratar las lesiones de mayor tamaño por su peor pronóstico.

Por todo esto, la TFD fue autorizada por la FDA en el año 2000 para el tratamiento de NVC predominantemente clásica y para histoplasmosis ocular y miopía patológica. También se puede utilizar para lesiones ocultas sin componente clásico que cumplan los criterios de inclusión del estudio VIP (ver arriba).

Como conclusión, la TFD fue una mejora con respecto al láser, pero debido a que los pacientes siguen perdiendo AV y a la aparición de los fármacos antiangiogénicos, su utilización ha disminuido como monoterapia; sin embargo, actualmente, se usa en una nueva indicación como terapia combinada con antiangiogénicos, buscando unos resultados de AV similares pero con un menor número de retratamientos.

Antiangiogénicos en la DMAE

El VEGF es una molécula que contribuye, en condiciones normales, a la protección de los tejidos con capilares fenestrados, como en hígado y riñón, en la reparación de heridas, en el ciclo reproductivo femenino, y especialmente protegiendo la apoptosis del tejido nervioso en condiciones de isquemia. Pero también se han observado niveles elevados de VEGF en patologías oculares en las que se produce inflamación y/o neovascularización, como ocurre en fases tempranas de la DMAE.

La isoforma 165 del VEGF-A es la más conocida en la DMAE al tener un papel proinflamatorio y provocar la proliferación y supervivencia de las células endoteliales, que son las que van a provocar la neovascularización subretiniana en este tipo de DMAE.

1. Pegaptanib sódico (Macugen®)

Se diseñó con el objetivo de inhibir selectivamente a la isoforma 165 del VEGF-A. Es un aptámero pegilado sintetizado a partir de 28 bases de ARN oligonucleótidos, al que se le han unido 2 grupos polietilenglicol (20-kD) con el fin de aumentar su vida media dentro del globo ocular. Impide la unión de la isoforma 165 del VEGF-A a su receptor.

El estudio VISION⁵⁶ fue diseñado para demostrar la eficacia clínica del pegaptanib sódico (fig. 23) intraocular en DMAE neovascular; el estudio



Figura 23.
Macugen® (pegaptanib
sódico).

aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, incluía 586 pacientes de 58 hospitales de Estados Unidos y Canadá, entre agosto de 2001 y julio de 2002, y 622 pacientes de 59 hospitales del resto del mundo entre octubre de 2001 y agosto de 2002. Los 1.208 pacientes con DMAE neovascular se aleatorizaron en 4 grupos: 297 recibieron 0,3 mg; 305, 1 mg; 302, 3 mg, y 304 conformaron el grupo control o simulado. Se utilizó como dosis una inyección cada 6 semanas y se evaluaron resultados a la semana 54.

El objetivo primario del estudio era el porcentaje de pérdida de más de 15 letras en el optotipo ETDRS. El grupo con dosis de 0,3 mg estaba asociado con un 15% de beneficio sobre la simulación; también había diferencias significativas en pérdidas severas de visión (uno de los objetivos secundarios) frente al grupo control (10% vs 20%). La FDA aprobó su utilización en base a estos resultados en 2004, una jeringa de 90 microlitros con 0,3 mg de pegaptanib, con una recomendación de una fase de carga de 4 inyecciones, una cada 6 semanas, retratando posteriormente las recidivas. Se demostró un buen perfil de seguridad con escasos efectos adversos graves locales y sistémicos.

En 2006 se presentaron los resultados a 2 años del estudio VISION⁵⁷ en el que se pone de manifiesto que aquellos pacientes que continuaron con inyecciones de 0,3 mg durante ese tiempo presentaban menor pérdida de AV (objetivo de 15 letras ETDRS) y progresaban menos hacia la ceguera legal que los que interrumpían el tratamiento.

Posteriormente se presentaron estudios como el de ATMANI o el de MAIER con Macugen® para las membranas ocultas (no susceptibles de TFD) o predominantemente ocultas. Quiram presenta series con todo tipo de membranas.

Los resultados de estudios posteriores a VISION son mejores (este estudio incluía lesiones de gran tamaño que tienen peor pronóstico), lográndose la estabilización de la enfermedad, aunque los resultados siguen siendo inferiores a los obtenidos con los anti-VEGF no selectivos que veremos a continuación.

Debido a su menor efectividad, queda como una buena opción terapéutica para pacientes con DMAE exudativa y factores de riesgo cardiovascular o antecedentes de enfermedad aterotrombótica, debido a su excelente perfil de seguridad sistémica, superior al de bevacizumab y ranibizumab.

2. Ranibizumab (Lucentis®)

Es un fragmento de anticuerpo (Fab) humanizado que se une a todas las formas activas del VEGF. El estudio MARINA⁵⁸ fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con simulación de pacientes con neovascularización mínimamente clásica u oculta tratados con 2 dosis distintas de fármaco mediante inyecciones mensuales durante 24 meses. Se demostró que el 95% de los pacientes tuvieron mejoría o estabilización de la visión en comparación con el 62% de los pacientes con tratamiento simulado después de



Figura 24.
Lucentis® (ranibizumab).

12 meses. Casi el 40% de los pacientes mejoraron 15 o más letras ETDRS en comparación con el subgrupo simulado.

El estudio ANCHOR⁵⁹ fue un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con tratamiento simulado de pacientes con neovascularización predominantemente clásica tratados con ranibizumab y TFD simulada o con inyección simulada y TFD. Se encontró que el 95% de los tratados con ranibizumab (fig. 3) mantuvieron o mejoraron la visión en comparación con el 64% de los tratados con TFD. A los 24 meses los porcentajes fueron similares, 90% contra 65,7%. La mejoría media fue de 11 letras y casi el 80% de los pacientes mantuvieron la visión después de 24 meses. Por todo ello fue aprobado por la FDA en julio de 2006.

El fármaco tiene efectos adversos potencialmente graves (accidentes tromboembólicos) que, unidos al elevado precio del tratamiento y a las inyecciones mensuales necesarias, hacen poco útil la aplicación de estos estudios a la práctica clínica diaria.

El estudio PIER⁶⁰ evaluó la eficacia y seguridad del ranibizumab cada mes durante 3 meses y después cada 3 meses con dosis de 0,3 mg y 0,5 mg. Como en los 2 estudios anteriores, la AV mejoró en los 3 primeros meses para disminuir su efecto en los grupos con administración trimestral.

El EXCITE⁶¹ fue otro estudio que evaluó las posibilidades del tratamiento a intervalos regulares (iguales a los del PIER) tras las 3 primeras dosis de carga, pero con seguimiento y exploraciones mensuales. Al igual que en el PIER, el análisis de subgrupos mostró una estabilización en la mejora conseguida tras la tercera inyección que se mantuvo hasta el final del periodo de estudio en cerca del 40% de los sujetos.

El estudio PrONTO⁶² mostró que se podían conseguir buenos resultados visuales sin recurrir a tratamientos mensuales. En el estudio se administraron 3 inyecciones de carga y seguimiento mensual a todos los pacientes a partir de entonces, con retratamiento en caso de que ciertos criterios preestablecidos se cumplieran (denominado PRN o *pro re nata*, a demanda): si la AV caía más de 5 letras con líquido en mácula por OCT, aumento del grosor retiniano al menos de 100 µm en el OCT, NVC clásica de nueva aparición, nueva hemorragia o líquido macular en el OCT al menos 1 mes postinyección.

Debido a las limitaciones del PrONTO en cuanto a tamaño muestral y a la ausencia de grupo control, se realizó el estudio SUSTAIN⁶³, con 3 inyecciones de carga y retratamiento en casos similares al PrONTO. La ganancia de letras no se mantuvo a pasar a PRN.

El SAILOR⁶⁴ es el mayor estudio realizado hasta la fecha para evaluar la eficacia y seguridad de ranibizumab (4.300 pacientes). En este ensayo fase 3b de 12 meses de duración se estudiaron 2 cohortes. En la primera, los sujetos se

aleatorizaron a dos concentraciones de ranibizumab (0,3 mg y 0,5 mg), con dosis de carga y PRN a partir del segundo mes, siguiendo criterios parecidos a los utilizados en el PrONTO para guiar el retratamiento. El análisis se estratificó en función de si los pacientes habían recibido tratamiento previo o no. En la segunda cohorte, un estudio abierto, los pacientes recibían una inyección del fármaco (0,5 mg) seguida de PRN, y de nuevo se clasificaron los pacientes según si habían recibido tratamiento previo o no. Los resultados apoyaron la seguridad del fármaco y las mejoras de AV fueron menores a las del tratamiento mensual.

Con todo esto, la estrategia más conservadora para aproximar los resultados de los ensayos a la práctica clínica diaria es la de hacer una sola inyección y seguimiento mensual con retratamiento en caso de persistencia o recidiva del fluido ("1+PRN"). El problema es que de este modo tratamos la enfermedad cuando ya se ha manifestado, vamos "por detrás" de la enfermedad.

En 2007 Spaide⁶⁵ sugiere el protocolo "treat and extend", que consiste en que el paciente sería tratado mensualmente hasta la desaparición de fluido, momento en el que recibiría una inyección adicional en una mácula sin indicios de actividad. La siguiente visita se alargaría hasta las 6 u 8 semanas, retratando en caso de reaparición de fluido y realizando una nueva visita a las 4 semanas. En caso de que en esta visita (tras 6 u 8 semanas) no se apreciara fluido, se retrataría igualmente y se alargaría la próxima visita hasta las 10-12 semanas. Así se intenta mantener el beneficio minimizando el número de inyecciones pero adelantándose a posibles reactivaciones de la enfermedad.

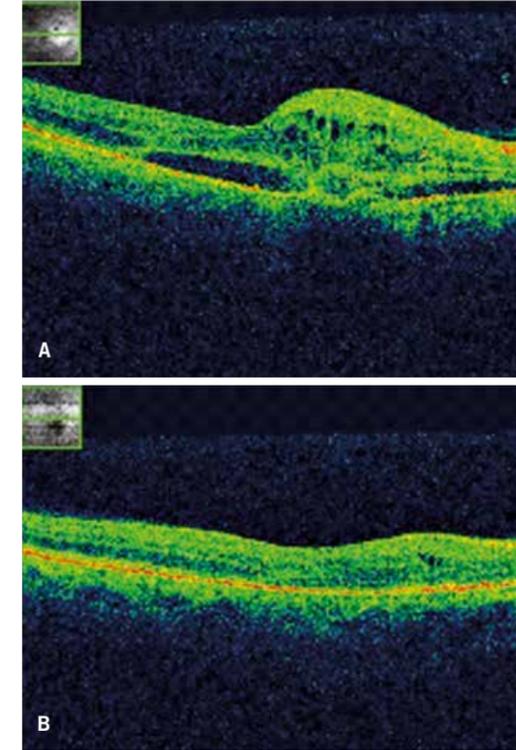
El estudio HORIZON⁶⁶ ha demostrado que el tratamiento mensual sería preciso en una proporción no despreciable de pacientes incluso más allá del segundo año. En este estudio de largo seguimiento se demostró que la disminución de la frecuencia de tratamientos en el tercer y cuarto año se asoció a pérdida visual. Por ello, los tratamientos a demanda parecen insuficientes incluso más allá del segundo año de tratamiento.

Como conclusión y resumen, intentando adecuar los distintos estudios a nuestra práctica clínica diaria, podemos concluir que:

1. El ranibizumab administrado mensualmente es eficaz y seguro en todas las lesiones angiográficas, independientemente del nivel de AV y del tamaño de la lesión.
2. Tres de cada cuatro pacientes mantienen su AV.
3. Uno de cada tres mejora ostensiblemente su AV.
4. A mayor número de inyecciones, mayor beneficio visual, de modo que protocolos que utilizan una frecuencia de inyecciones inferior a la mensual sacrifican los resultados visuales.
5. La visión perdida es difícil de recuperar aunque se haya encontrado mejoría en un porcentaje de pacientes.
6. Los pacientes tratados previamente parecen responder peor.

Figura 25.

En la imagen A se ve un engrosamiento macular mediante OCT, mientras que en la imagen B se ve el OCT del mismo paciente, donde existe una franca mejoría tras el tratamiento mediante Lucentis®.



7. Hay cierta actividad subclínica del proceso neovascular que las técnicas de diagnóstico por imagen actuales no pueden detectar, de modo que se hacen necesarias visitas regulares, cosa poco práctica debido a la gran presión asistencial que una consulta de mácula tiene hoy en día.



Figura 26.
Avastin® (bevacizumab).

3. Bevacizumab (Avastin®)

Es un anticuerpo monoclonal de longitud completa que actúa contra el VEGF. Fue autorizado por la FDA en 2004 para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico⁶⁷. No está aprobado para su uso intravítreo. Tiene dos dominios de unión al antígeno por uno solo de ranibizumab. La semivida sistémica del bevacizumab es mayor que la del ranibizumab. En 2005 se describieron los efectos beneficiosos del bevacizumab (fig. 26) en la DMAE neovascular. Un estudio no controlado de bevacizumab en pacientes con DMAE exudativa indica que es eficaz y puede ser seguro (lo único reseñable fue un aumento de la tensión arterial (TA) en algunos pacientes).

Se disponen de numerosas publicaciones de casos clínicos y se están preparando estudios adicionales comparativos entre ranibizumab y bevacizumab (estudio CATT⁶⁸, con casi 1.200 pacientes de 47 centros en EE.UU.; estudio IVAN en el Reino Unido; estudio VIBERA en Alemania; estudio FIG-DMAE en España; estudio MANTA en Austria; estudio EQUAL en Holanda; estudio LUCAS en Noruega). Aunque no está aprobado para uso intravítreo, su uso en oftalmología (uso compasivo) es amplio debido a su menor coste y a los resultados similares que tiene en comparación con ranibizumab.

4. Otros antiangiogénicos

Están en fase 3 o en estudios clínicos a gran escala multitud de antiangiogénicos; a continuación, una breve descripción de algunos de ellos:

VEGF-Trap: está en estudios en fase 3 en la DMAE. Es una proteína soluble menor que IgG y que actúa como señuelo del receptor de VEGF. Se une al VEGF y al PlGF (factor de crecimiento de tipo placentario) y penetra en todas las capas de la retina.

Acetato de anecortave: se le considera un cortiseno, fármaco que inhibe la angiogénesis pero con poca actividad antiinflamatoria y de retención de sal. Inhibe el crecimiento *in vitro* de las células endoteliales, aumentando la síntesis del PAI-1, que es un inhibidor de la angiogénesis. En un estudio en fase 3 en comparación con TFD para NVC subfoveal no se demostró su inferioridad hasta los 12 meses, siendo la eficacia similar en los 2 grupos (respuesta del 45% para acetato de anecortave 15 mg y del 49% para TFD).

Moléculas de interferencia con el ARN: mecanismo endógeno de regulación génica que silencia genes específicos mediante la producción de ARN interferentes pequeños (ARNip) sintéticos que actúan sobre ARNm específicos. El **bevasiranib** actúa sobre el ARNm del VEGF-A. El **siRNA-027**⁶⁹ actúa sobre la producción del ARNm del receptor 1 de VEGF (VEGFR1), no sobre el receptor 2.

Inhibidores del receptor de la tirosinasa (rTKi): actúan sobre todos los receptores de VEGF. **Valatanib**⁷⁰ inhibe los 3 tipos de receptores de VEGF (1,2 y 3) con más actividad frente a los tipos 1 y 2. El **pazopantib** está en estudio en fase 1, inhibe receptores de VEGF y receptores del factor de crecimiento de plaquetas (PDGF), su administración es tópica.

Tratamiento combinado

Se buscan efectos aditivos o sinérgicos con la combinación de distintos fármacos, debido al diferente mecanismo de actuación de cada uno frente a la DMAE. Se busca maximizar los efectos positivos y minimizar los negativos.

El estudio VERITAS estudia los resultados de TFD combinada con acetato de triamcinolona intravítrea para reducir la inflamación post-TFD, con resultados prometedores en series de casos. También este estudio en fase 3 explora la combinación de TFD combinado con Macugen®.

La NVC está influida por varios mediadores, muchos de ellos de origen inflamatorio, y no solo por el VEGF. La inyección intravítrea de triamcinolona puede ayudar a bloquear estos factores inflamatorios con un efecto duradero por su característica *depot*. Sin embargo, en el momento actual frente a los buenos resultados visuales obtenidos con la terapia antiangiogénica y el bajo número de complicaciones, el empleo del tratamiento combinado TFD y triamcinolona intravítrea tiene un papel muy limitado en la DMAE exudativa y debería limitarse a casos en los que no responden a anti-VEGF.

El estudio de fase 2 FOCUS⁷¹ investigó la combinación de TFD y ranibizumab en pacientes con NVC predominantemente clásica. Fueron 162 pacientes con una secuencia 2:1 que recibieron TFD seguida por ranibizumab 0,5 mg o inyección simulada. A los 12 meses, el 90% que recibieron ranibizumab habían perdido menos líneas de AV en comparación con el 68% que recibieron TFD sola, y además los que recibieron ranibizumab tenían menos probabilidad de recibir ciclos adicionales de TFD. Lo que sería útil en un futuro es precisar si con la TFD serían necesarias menos inyecciones adicionales de ranibizumab. También se está explorando la utilización de corticoesteroides y anti-VEGF o la combinación de distintos anti-VEGF.

Otros tratamientos

Se están estudiando otros tipos de tratamientos para la DMAE exudativa, como pueden ser:

Translocación macular: conocida desde hace años; debido a los pocos datos que tenemos acerca de su eficacia, seguridad y por la aparición de la era antiangiogénica, su empleo es muy poco frecuente.

Resección quirúrgica de la NVC: no se encontró ningún efecto beneficioso en los estudios *Submacular Surgery Trials*.

Desplazamiento neumático de las hemorragias.

Termoterapia transpupilar (TTT): el estudio *Transpupillary Thermotherapy for NVC (TTT4CNV)*⁷² no encontró ningún efecto favorable respecto a la administración simulada de TTT en la NVC oculta sin NVC clásica menor de 3.000 µm de tamaño.

Radioterapia: se están realizando estudios en la actualidad.

Conclusiones

El ojo contralateral de un paciente con DMAE exudativa tiene un riesgo elevado de desarrollar una NVC, sobre todo si presenta drusas múltiples, grandes, zonas de hiperpigmentación del EPR o una HTA clara. Si aparece dicha NVC en el ojo previamente sano, es probable que el paciente llegue a estar legalmente ciego con o sin tratamiento. Si no aparece dicha NVC en el segundo ojo, su AV puede ser >20/40 durante 5 años aunque presente las lesiones arriba mencionadas.

Cuando se afecta la visión central de ambos ojos, la capacidad funcional del paciente puede mejorar mediante técnicas de rehabilitación de baja visión y la utilización de dispositivos ópticos y no ópticos.

Bajo la actual presión económica y los criterios coste/beneficio que influyen en la práctica médica, es imprescindible fundamentar nuestra actuación sobre unas bases objetivas y no sesgadas, y con un coste económico asumible. Dado que el bevacizumab es una alternativa más barata con una presunta eficacia muy similar a la del ranibizumab, se está imponiendo como tratamiento de elección en la mayoría de los países. Sin embargo, al contrario que con el ranibizumab, no existe una pauta de tratamiento que establezca de forma clara las dosis y la frecuencia adecuadas, ni si se debe administrar en monoterapia o en combinación con otros tratamientos. Habrá que esperar a los resultados de los estudios controlados y aleatorizados que están en marcha para dilucidar todas estas cuestiones⁷³.

Ejemplo de protocolo de tratamiento de la DMAE exudativa

Cada centro asistencial, en función de su carga de pacientes y de la disponibilidad económica que tenga, va a seguir unas pautas propias; aun así, un ejemplo de protocolo válido para nuestros pacientes con DMAE podría ser:

DMAE atrófica

Si existen drusas blandas bilaterales mayores de 125 µm con o sin alteración pigmentaria o si existen drusas en el ojo contralateral con DMAE exudativa o atrofia severa del EPR en el otro ojo:

Antioxidantes. Seguimiento cada 6 meses.

DMAE exudativa

Tratamiento inicial: dosis de carga de ranibizumab (3 inyecciones con intervalos de 4 semanas).

Tratamiento de recidivas: ranibizumab PRN (a demanda, con frecuencia máxima cada 4 semanas).

Criterios de retratamiento: líquido subretiniano en OCT, engrosamiento retiniano > 100 µm en OCT, hemorragia intra o subretiniana, pérdida de AV de 1 línea (5 letras ETDRS) o una nueva membrana.

Seguimiento: cada 4 semanas para evitar recidivas^{58,59} con FO, AV y OCT, que puede ahorrarnos una AGF, reservándose para casos de duda diagnóstica o de actividad de la lesión.

Tras 3 controles de la enfermedad sin actividad se podrían espaciar las revisiones, siempre de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta que hasta que pase 1 año sin actividad no se deberían alargar los controles a 3 meses o más (instruir siempre al paciente en los síntomas de alarma de una nueva reactivación).

Si se utiliza **Avastin**[®] el seguimiento es también cada 4 semanas con AV y OCT con o sin AGF.

Si se trata la NVC con **Macugen**[®] el intervalo de seguimiento es de 6 semanas⁷. Se utiliza en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Si se utiliza **láser** para tratar la NVC, control a los 15 días incluyendo AGF, repitiéndose a las 6 semanas⁵⁴.

Si se utiliza **TFD con verteporfino**, controles cada 3 meses durante 2 años incluyendo AGF.

Bibliografía

1. Ryan SJ, Schachat AP, Bressler SB, Bressler NM, Sarks SH, Sarks JP. Degeneración macular asociada a la edad. Cap. 60.
2. Klein R, Klein B, Tomany S y cols. *Ten-year incidence and progresión of age-related maculopathy: The Beaver Dame ye study*. Ophthalmology 2002; 109: 1767-1779.
3. *The international Age-Related Macular Study Group. An internacional clasificación system for ARM*. Surv Ophthalmol 1995; 39: 367-374.
4. FES Study.
5. Barbados Eye Study.
6. Nussenblatt RB, Ferris F IIIrd. *Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy*. Am J Ophthalmol 2007 Oct; 144: 618-26.
7. Shen JK, Dong A, Hackett SF, et al. *Oxidative damage in age-related macular degeneration*. Histol Histopathol 2007 Dec; 22: 1301-8.
8. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johson LVA. *Role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye*. A Ofthalmol 2002 Sep; 134: 411-31.
9. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. *The role inflammation in the pathogenesis of age- related macular degeneration*. Surv Ophthalmol 2006 Mar-Apr; 51: 137-52 Review.
10. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. *Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis and dense deposit disease*. FASEB J 2000; 14: 835-846.
11. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al. *An intregated 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 Nov; 20: 705-32 Review.
12. Adamis AP, Shima DT. *The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease*. Retina 2001 Nov; 20: 705-32 Review.
13. Ryan SJ, Schachat AP, Seddon JM, Chen CA. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. Cap. 58, sección xv.
14. 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 ege-related macular degeneration and vision loss*. AREDS report no 8. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1417-1436.
15. Evans JR. *Risk factors for age-related macular degeneration*. Prog retin Eye Res 2001; 20: 227-253.
16. Klein R, Klein B, Tomany S y cols. *Ten-year incidence and progressions of age-related maculophaty: The Beaver Dam eye study*. Ophthalmology 2002; 109: 1767-1779.
17. *51-The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications*. AREDS report no. 1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Control Clin Trials 1999 Dec; 20(6): 573-600.
18. Susan B. Bressler, Neil M. Bressler, Shirley H. Sarks, Jhon P. Sarks. *DMAE inicial, intermedia y atrofia geográfica*. Ryan.
19. Retina ryan ediciones marban 2009 volumen 2 capítulo 60; 933-964.
20. Duane S. Ophthalmology 2006 capitulo 23 acquired macular disease.
21. McLeod DS, et al. *Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Oct; 50(10): 4982-91.
22. Rudofl M, et al. *Subretinal drusenoid deposits in human retina: organizazion and composition*. Exp eye Res 2008 Nov; 87(5): 402-8.
23. Green WR, et al. *Histopathology of age-related macular degeneration*. Mol Vis 1999 Nov 3; 5:27.
24. Al-Hussaini H, et al. *Drusen are associated with local and distant disruptions to human retinal pigment epithelium cells*. Exp eye res 2009 Mar; 88(3): 610-2.
- 25,26,27. Ryan SJ; Schachat AP. Degeneración macular asociada a la edad. Cap. 60, sección xv.
28. Klein R, Davis M, Magli y cols. *The Wisconsin age related maculopathy grading system*. Ophthalmology 1991, 98. 1128-34.
29. Bird AC, Bressler NM, SB y cols. *An international classificacation and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration*. The international ARN epidemiological study. Group surv ophthalmol 1995; 3; 367-374.

- 30.** Monés J, Gómez-Ulla F. *Degeneración macular asociada a la edad; 2005. Estadios previos (MAE) y DMAE seca.* J Araiz; 104-6.
- 31,32.** Gómez-Ulla F, Fernández M, Marticorena J. *Hallazgos clínicos y angiográficos en la degeneración macular asociada a la edad exudativa.* 109-12.
- 33.** Marín F, Gómez-Ulla F. *Degeneración macular oxidativa asociada a la edad.* En: Gómez-Ulla F, Marín O, Ramirez JM, Triviño A. (eds) *La mácula senil.* Edika-Med Barcelona 1993; 127-153.
- 34.** *Diseases causing choroidal exudative and hemorrhagic localized (disciform) detachment of the retinal pigment epithelium.* En Gass, J.D: M. (ed.) *Stereoscopic Atlas of macular diseases; diagnosis and treatment.* Patterson A.S.; Missouri (EE UU) 1997; 49-286.
- 35.** Gass JDM. *Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch; a sing of occult choroidal neovascularization.* Retina 1984; 4: 205-220.
- 36.** Gass JDM. *Radial chorioretinal fold; a sing of choroidal neovascularization.* Rrch Ophthalmol 1981; 99: 1016-8.
- 37.** Arnold JJ, Quaranta M, Soubrane G, *et al.* *Indocyanine green angiography of drusen.* AMER J Ophthalmol 1997; 134; 344-356.
- 38.** *Focus on macular disorders.* Sandeep Saxena 147-178. Jaypee. 207. India.
- 39.** Friedman SM, Margo CE. *Choroidal neovascular membranes: reproductibility of angiographic interpretation.* AMER J Ophthalmol 200; 130; 839-41.
- 40, 41.** Klein ML, Zorizzo PA, Watzke RC. *Growth feature of choroidal neovascular membranes in age-related macular egeneration.* Ophthalmology 1989, 96; 1422-9.
- 42.** Brancato R, Tremoloada G. *Tomografía de coherencia óptica en la degeneración macular asociada a la edad.* Proas Science 2005, 73-84.
- 43.** España Contreras M, Fernandez- Baca Casares I. *OCT en las enfermedades retinianas y del nervio óptico.* E.U.R.O.M.E.D.I.C.E.; Ediciones Médicas, SL 2007; 15-30.
- 44.** Sunness JS, Margalit E Srikumaran D, *et al.* *The long-term natural history of geographic athophy from age-related macular degeneration: enlargement of athophy and implications for interventional clinical trials.* Ophthalmology 2007; 114: 271-7.
- 45.** Shandu SS, Talks SJ. *Correlations of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorecein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes.* Br J Ophtalmol 2005; 89: 967-970.
- 46.** Bearelyly S, Chau FY, Koreishi A, Stinnett SS, Izatt JA, Toth CA. *Spectral domain optical coherence tomography imagining of geographic atrophy margins.* Ophthalmology 2009; 116(9); 1762-9.
- 47.** Klein R, Klein BE, Knudtson MD, *et al.* *Fifteen-year cumulative incidence of age related macular degeneration: the Beaver Dam eye study.* Optahalmology 2007; 114: 253-62.
- 48.** Liakopoulus S, Ongchin S, Bansal A, Msutta S, Walsh AC, Updike PG, Sadda SR. *Quantitative optical coherence tomography findings in varios subtypes of neovascular age-related Macular Degeneration.* Invest Ophthalmology Vis Sci 2008; 49: 5048-54.
- 49.** Hughes EH, Khan J, Patel N, Kashani S, Chong NV. *In vivo demonstration of the anayomic differences between classic and occult choroidal neovascularization using optical coherence tomography.* Am J Ophthalmology 1996; 103 1260-1270.
- 50.** Brar M, Kozak I, Cheng L, Bartsch DU, Yuson R, Nigam N, Oster SF, Mojana F, Freeman WR. *Correlation between spectral-domain optical coherence tomography and fundus autofluorescence at the margins of geographic atrophy.* Am J Ophthalmolol 2009; 148: 439-44.
- 51.** Age-Related Eye Disease Study 2. Manual of procedures 2009; http://www.web.emmes.com/study/areds2/resources/areds2_mop.pdf.
- 52.** The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Study Group. *The Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT): rationale, design, methodology.* Clin Trials 2004; 1: 91-107.
- 53.** Macular Photocoagulation Study Group. *Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial.* Arch Ophthalmol 1982; 100(6): 912-8.
- 54.** 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: one year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report.* Arch Ophthalmol 1999; 117: 1329-45.

- 55.** Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. *Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2.* Am J Ophthalmol. 2001 May; 131(5): 541-60.
- 56.** Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.* N Engl J Med 2004; 351: 2805-16.
- 57.** V.I.S.I.O.N Clinical Trial Group. *Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2006; 113: 1508-21.
- 58.** Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, *et al.* *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.* N Engl J Med 2006 Oct 5; 355(14): 1419-31.
- 59.** Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, *et al.* *Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.* N Engl J Med 2006 Oct 5; 355(14): 1432-44.
- 60.** Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, *et al.* *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1.* Am J Ophthalmol 2008 Feb; 145(2): 239-48.
- 61.** Monés J, for the EXCITE Study Group. *Safety and tolerability of two dosing regimens of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: outcomes of the EXCITE study.* XXVIth Meeting of the Club Jules Gonin 2008.
- 62.** Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, *et al.* *An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration.* Am J Ophthalmol 2007 Apr; 143(4): 566-83.
- 63.** Holz FG, Meyer C, Eter N, on behalf of the SUSTAIN study group. *Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-month results of the SUSTAIN study.* 2009.
- 64.** Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. *A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration.* Ophthalmology 2009 Sep; 116(9): 1731-9.
- 65.** Spaide R. *Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration.* Am J Ophthalmol 2007 Apr; 143(4): 679-80.
- 66.** Singer M, Wong P, Wang P-W, Scott L. *HORIZON extension trial of ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration (AMD): two-year safety and efficacy results.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: abstract 3093.
- 67.** Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. *Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer.* Nature 2004; 3: 391-400.
- 68.** CATT Study. www.clinicaltrials.gov. NCT00593450.
- 69.** Tolentino M. *Interference RNA technology in the treatment of CNV.* Ophthalmol Clin North Am 2006 Sep; 19(3): 393-9, vi-vii.
- 70.** Maier P, Unsoeld AS, Junker B, Martin G, Dreves J, Hansen LL, Agostini HT. *Intravitreal injection of specific receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222 584 improves ischaemia-induced retinopathy in a rat.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 593-600.
- 71.** Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A, FOCUS Study Group. *Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results.* Am J Ophthalmol 2008 May; 145(5): 862-74.
- 72.** Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster MA, TTT4CNV Study Group. *Results from the TTT4CNV clinical trial.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: ARVO E-Abstract 2311.
- 73.** Cabrera F. *Patología y cirugía de la mácula.* Ponencia oficial SEO 2010; IX.11-3: 680-1.

AZYDROPO

Azitromicina dihidrato 15 mg/g
6 monodosis sin conservantes



LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

HYABAK®

HIALURONATO SÓDICO 0,15%

Nueva fórmula.
Una única presentación.

ALIVIO DIARIO DE LA SEQUEDAD OCULAR

EFECTO LARGA DURACIÓN

EQUILIBRIO OSMÓTICO

SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

ALTA TOLERANCIA

0% CONSERVANTES

0% FOSFATOS



CN 399774

HIDRATA Y LUBRIFICA LA SUPERFICIE OCULAR
PARA TODOS LOS PACIENTES CON SEQUEDAD OCULAR



LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN

NUEVA
FÓRMULA

RETILOT

AHORA CON **RESVERATROL**



INNOVAR ES MIRAR LA DMAE
CON NUEVOS OJOS



1997 • 2014

LABORATORIOS
Thea
INNOVACIÓN