

R.35.786

G/227

T.D  
G/227

---

---

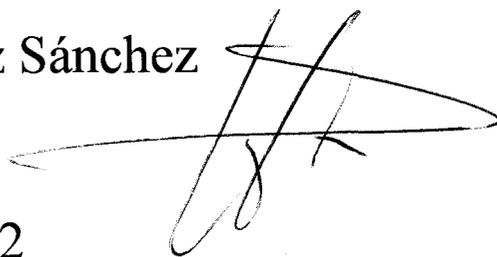
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**“TERAPIA FOTODINÁMICA EN LAS  
MEMBRANAS NEOVASCULARES  
SUBRETINIANAS”**

Estanislao Gutiérrez Sánchez



Sevilla, 2002

---

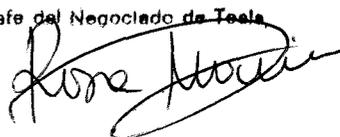
---

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

---

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 062 número 202 del libro  
correspondiente. 25 SET. 2002  
Sevilla, \_\_\_\_\_

El Jefe del Negociado de Tesis



El Doctor Don Antonio Piñero Bustamante, Catedrático de  
· Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA que, Don Estanislao Gutiérrez Sánchez, licenciado en  
Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis  
“TERAPIA FOTODINÁMICA EN LAS MEMBRANAS  
NEOVASCULARES SUBRETINIANAS” para optar al título de Doctor,  
corroborando los resultados que se exponen aquí, así como el trabajo  
realizado por el interesado.

En Sevilla, Septiembre de 2002

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Piñero Bustamante', written in a cursive style.

Profesor Antonio Piñero Bustamante

## AGRADECIMIENTOS

Al Prof. A. Piñero Bustamante, por sus indicaciones y consejos durante la realización de este trabajo y por la posibilidad que me brinda de poder aprender cada día, no sólo de su calidad profesional como médico y oftalmólogo, sino también de su calidad como persona.

A mis padres, por que con su ejemplo y sacrificio he podido llegar a ser lo que soy tanto en lo personal como en lo profesional.

A mi esposa Aurea, por el continuo ánimo y apoyo que me ha proporcionado para la realización de este trabajo y por estar siempre ahí.

A Dios, por todo lo que me ha dado: mi familia,  
mi trabajo, mis amigos.

# ÍNDICE

PLANTEAMIENTO .....	6
OBJETIVOS .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	9
I.1. DMAE .....	10
I.1.1. Definición .....	10
I.1.2. Historia .....	10
I.1.3. Clasificación .....	11
I.1.4. Epidemiología .....	12
I.1.4.1. Prevalencia como causa de ceguera .....	15
I.1.5. Factores de riesgo en la DMAE .....	17
I.1.5.1 Factores demográficos .....	19
I.1.5.1.1. Edad .....	19
I.1.5.1.2. Sexo .....	19
I.1.5.1.3. Raza .....	20
I.1.5.2. Factores individuales sistémicos .....	21
I.1.5.2.1. Antecedentes familiares .....	21
I.1.5.2.2. HTA-ámbito cardiovascular .....	24
I.1.5.3. Factores individuales oculares .....	25
I.1.5.3.1. Color iris .....	25
I.1.5.3.2. Hipermetropía .....	26

I.1.5.3.3. Cirugía de catarata .....	26
I.1.5.4. Factores ambientales .....	27
I.1.5.4.1. Exposición luz .....	27
I.1.5.4.2. Consumo de alcohol .....	28
I.1.5.4.3. Tabaco .....	29
I.1.5.4.4. Dieta .....	29
I.1.6. Envejecimiento macular .....	35
I.1.6.1. Retina .....	36
I.1.6.2. Epitelio pigmentario de la retina (EPR) .....	37
I.1.6.3. Membrana de Bruch .....	38
I.1.6.4. Cambios vasculares .....	38
I.1.7. Histopatología de la DMAE .....	39
I.1.7.1. Epitelio pigmentario de la retina .....	39
I.1.7.2. Membrana de Bruch .....	41
I.1.8. Etiopatogenia .....	45
I.1.8.1. Teoría genética .....	45
I.1.8.2. Teoría de la radiación .....	46
I.1.8.3. Teoría hemodinámica .....	47
I.1.8.4. Teoría de la inflamación .....	48
I.1.8.5. Teoría de la inmunidad .....	48





III.5. Recurrencias y bilateralización .....	101
III.6. Valoración de antecedentes .....	103
III.7. Efectos secundarios .....	103
IV. DISCUSIÓN .....	105
IV.1. Discusión .....	106
IV.2. Discusión de los resultados .....	108
IV.2.1. ¿Cómo evolucionan las lesiones? .....	109
IV.2.2. ¿Cómo evoluciona la agudeza visual? .....	113
V. CONCLUSIONES .....	119
VI. BIBLIOGRAFÍA .....	122

## PLANTEAMIENTO

Nuestra especialidad, la oftalmología, hay que entenderla como una especialidad en constante movimiento y renovación, en la que se plantean casi a diario nuevos retos para tratar de solventar problemas que hasta ese momento no tenían una solución viable.

Uno de estos grandes retos es la patología macular. Y dentro de ella un proceso sumamente importante como es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Concretamente cuando en la evolución de la misma se desarrolla un complejo fibrovascular de origen coroideo denominado membrana neovascular coroidea (MNC) o membrana neovascular subretiniana, por cuanto que va a determinar un importante menoscabo en la función visual de estos pacientes y por tanto en su vida cotidiana.

La aparición de nuevas tecnologías hace que se desarrollen procedimientos o métodos de exploración como pueden ser la angiografía con fluoresceína (AFG), la angiografía con luz infrarroja con verde de indocianina (ICV), la tomografía de coherencia óptica (OCT), que nos permiten precisar aspectos que anteriormente no éramos capaces de entender o explicar en dichas patologías.

No obstante, y a pesar de estos avances siguen existiendo grandes controversias a la hora de dar respuestas a numerosas cuestiones; en particular a la etiología y a la patogenia de este proceso.

En cuanto al tratamiento de este proceso contábamos hasta ahora con la fotocoagulación láser, con beneficios demostrados en casos

seleccionados pero con posibilidades de dañar la ya mermada capacidad visual del paciente. Ante esta situación se considera la necesidad de desarrollar nuevas formas terapéuticas que obvien este problema. De hecho existen numerosos estudios que valoran distintos procedimientos terapéuticos pero que deberán ser validados con estudios prospectivos y aleatorizados que permitan precisar sus indicaciones, eficacia y seguridad para el paciente.

Uno de estos procedimientos es el tratamiento fotodinámico, que se presenta como un método eficaz y seguro después de los estudios realizados hasta ahora. Los resultados publicados nos llevaron a plantear este estudio de una serie de pacientes que presentaban membranas neovasculares predominantemente clásicas con afectación subfoveal secundarias a DMAE.

## **OBJETIVOS**

Con el siguiente trabajo, en el que tomamos como material de estudio a pacientes que presentan una DMAE exudativa con MNC predominantemente clásica que afecta centro de zona avascular foveal, pretendemos valorar la técnica de la Terapia Fotodinámica en esta patología.

### **OBJETIVOS FUNDAMENTALES:**

1. Determinar los parámetros clínicos así como los derivados de las pruebas complementarias realizadas, para establecer nuevos criterios de retratamiento con terapia fotodinámica.
2. Establecer la eficacia de la terapia fotodinámica siguiendo estos criterios de retratamiento.
3. Valorar la seguridad del tratamiento en función de los posibles efectos secundarios.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Valorar si algún factor como sexo, patología cardio-circulatoria, presencia o no de cristalino o hábito tabáquico, pueden predisponer a la enfermedad.

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **I.1. DMAE**

### ***I.1.1 Definición***

El término de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es un término utilizado de manera muy extendida y con el que estamos muy familiarizados; pero cuando intentamos definirla pueden plantearse ciertas dificultades. Coscas <sup>1</sup> la define como el conjunto de lesiones maculares, degenerativas, no inflamatorias, adquiridas, que se presentan en un ojo aparentemente normal y que aparecen después de los 50 años, provocando alteración de la función macular y de la visión central; se asocia con diversas anomalías del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y de la retina sensorial y/o drusas y neovascularización subretiniana. En esta definición el término que podría ser sustituido es el de “adquirida” ya que, como comentaremos más adelante, parecen existir factores genéticos relacionados con su aparición.

En cuanto a la edad de aparición hacer referencia a otros estudios que la establecen en 52 años <sup>2</sup>, superior a 55 años <sup>3</sup>, o superior a los 60 años <sup>4</sup>.

### ***I.1.2. Historia***

Desde mediados del siglo XIX distintos autores han descrito en diversos trabajos lesiones maculares compatibles con el concepto actual de DMAE. El primer estudio histológico completo publicado fue el que presentan Pagenstecher y Genth en 1875 en su “*Atlas d’anatomie pathologique*” <sup>5</sup>. Oeller en sus publicaciones (1893, 1903) <sup>6,7</sup> utiliza por primera vez el término “disciforme”. Junius y Kuhnt en 1926 <sup>8</sup> aportan en

su trabajo las características clínicas de la enfermedad aunque no llegan a determinar el origen retiniano o coroideo del proceso.

Por tanto será el perfeccionamiento de los procedimientos histopatológicos los que vayan a proporcionar una base a los estudios clínicos. En este sentido los trabajos realizados por Friedman y Kuwabara <sup>9,10</sup>, sobre la coriocapilar y el epitelio pigmentario aportaron nuevos datos sobre el estudio de los cuerpos coloides (drusas).

Será con la aparición de la angiografía fluoresceínica y los trabajos de autores como Norton en 1964 <sup>11</sup> y Shimizu en 1968 <sup>12</sup> cuando se pueden estudiar las distintas fases de la enfermedad.

Gass en 1967 <sup>13</sup> y en 1973 <sup>14</sup>, Maumenee en 1967 <sup>15</sup>, Spitznas en 1970 <sup>16</sup>, entre otros, estudiarían las diferentes lesiones que se presentaban en el proceso, intentando determinar el papel que juegan en la fisiopatología de la enfermedad estructuras como la coriocapilar, la membrana de Bruch, el EPR y el neuroepitelio.

### ***1.1.3. Clasificación***

A partir de ahora al hablar de degeneración macular utilizaremos la clasificación propuesta por el grupo de estudio epidemiológico internacional sobre maculopatía asociada a la edad (ARM) <sup>17</sup>, formado por diversos autores como Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R, donde se considera la ARM como una enfermedad degenerativa que aparece en personas de 50 años o más, caracterizada por la presencia de anomalías en el área macular como son: drusas blandas  $\geq 63$  micras,

hiperpigmentación y/o hipopigmentación del EPR, desprendimiento del EPR y/o del neuroepitelio, hemorragias retinianas, atrofia geográfica del EPR o cicatriz fibrosa retiniana, en ausencia de otras afecciones vasculares retinianas.

Podemos, por tanto, hablar de ARM precoz cuando se presentan drusas o alteraciones pigmentarias; y ARM tardía o DMAE cuando el proceso ha evolucionado, considerándose una forma “seca” (atrofia geográfica del EPR) y una “húmeda” (neovascularización coroidea, desprendimientos serosos y/o hemorrágicos del EPR, cicatriz disciforme).

#### ***1.1.4. Epidemiología***

La valoración de los estudios epidemiológicos en la DMAE, como en cualquier otra enfermedad, va a suponer poder determinar o al menos caracterizar determinados factores que puedan influir, explicar o causar directamente dicha patología. Por tanto el discernir cuáles son estos factores epidemiológicos va a permitir determinar una actuación, no sólo terapéutica sino también preventiva.

En este sentido haremos referencia a diversos estudios que intentan establecer la prevalencia de la enfermedad.

El Framingham Eye Study es un estudio realizado sobre un total de 2.477 sujetos con edades comprendidas entre 52 y 85 años, en donde se valora la prevalencia de distintas patologías, entre ellas la degeneración macular. Este estudio dio lugar a diversas publicaciones como las Kahn y cols.<sup>18</sup> y Kini y cols.<sup>19</sup> que estimaban una prevalencia del 8,8%.

Posteriormente, Leibowitz<sup>2</sup> que tras revisar a la población en estudio y los criterios de screening y diagnóstico, determina una prevalencia global del 5,7%, estimando una prevalencia de 1,2 %, y 19,7%, para menores de 65 años y mayores de 75 años respectivamente.

Klein y Klein<sup>20</sup> en Health and Nutrition Examination Survey realizan una determinación de prevalencia media global de DMAE, sobre una población de 3056 pacientes en edades comprendidas entre 45 a 75 años, del 5,7%.

Por su parte Martínez y cols.<sup>21</sup> en un estudio realizado en Australia, sobre una población de 481 pacientes con edades comprendidas entre 65 y 90 años estiman una prevalencia del 6,4%.

Gibson y cols.<sup>22</sup> realizan su estudio en el Reino Unido en una población de 484 pacientes mayores de 76 años, estableciendo una prevalencia de DMAE del 38,8% y del 53,3% en edades entre 76 y 84 años y en mayores de 85 años, respectivamente.

Jonasson y Thordarson<sup>23</sup> en una muestra de 751 pacientes con edad superior a 43, establecen una prevalencia global de 6,7% de DMAE a partir de los 53 años con un incremento en la misma al aumentar la edad.

Vinding T.<sup>4</sup> estudia una población de 1000 pacientes en Dinamarca, y determina una prevalencia del 2,3% en pacientes entre 60 y 64 años y de 27,3% en edades entre 75 y 80 años con una prevalencia media del 12,1%.

Klein y cols. publican, en Ophthalmology en 1992<sup>24</sup>, sus resultados sobre un total de 4926 pacientes que participaban en el Beaver Dam Eye

Study, con edades comprendidas entre los 43 y los 86 años, estimando las prevalencias de varios signos de maculopatía. La prevalencia de DMAE seca y húmeda en la población fue de 1,6%.

Dickinson y cols.<sup>25</sup> seleccionan un grupo de pacientes en 1980 y realizan un estudio en dos tiempos distintos, uno en el periodo comprendido entre 1982 y 1984 y otro en 1990. En el primer periodo determinan unas prevalencias de 1,9% tanto para DMAE seca como húmeda; y en el segundo de 3,2% para DMAE seca y de 3,8% para DMAE húmeda. Demostrando nuevamente el incremento de la prevalencia con la edad.

VanNewkirk y cols.<sup>26</sup> determinan sobre una población de 5147 pacientes en el estado de Victoria en Australia, una prevalencia para DMAE neovascular de 0,39% y para DMAE atrófica de 0,27%. La prevalencia global para ARM fue del 15,1%.

Un último estudio revisado ha sido el publicado en Am J Ophthalmol en diciembre de 2001 por Klaver y cols.<sup>27</sup> que estudian una población de 4953 pacientes con edad de 55 años o más, en Rotterdam, estableciendo tras 2 años de seguimiento una incidencia para DMAE de 0,2%, que se incrementa a 1,8% cuando la edad es igual o superior a los 85 años.

En todos estos estudios podemos constatar que las cifras de prevalencia adquieren distintos y variados valores cuando comparamos los resultados. Y podemos entenderlo así teniendo en cuenta la variabilidad de los criterios seguidos para determinar las poblaciones de estudio como pueden ser el número variable de pacientes, las edades y los rangos de las mismas utilizados, el lugar geográfico donde se han desarrollado, distintos

criterios clínicos de inclusión usados como pueden ser los valores de agudeza visual, los criterios oftalmoscópicos y angiográficos que definen a la DMAE, entre otros.

No obstante, todos los estudios determinan que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad.

#### ***1.1.4.1. Prevalencia de DMAE como causa de ceguera***

A la hora de establecer cifras de prevalencia de DMAE como causa de ceguera nos vamos a encontrar de nuevo con dificultades. Estas dificultades pueden venir derivadas desde el tipo de fuente de información que utilicemos, las edades, el sexo y la raza, lugar geográfico donde se realicen los estudios (no van a ser iguales las cifras obtenidas en países desarrollados que en países en vías de desarrollo, donde sin duda alguna, van a existir condiciones medioambientales y socioeconómicas que así lo determinen). Incluso el simple concepto de “ceguera legal”, que en unos países se define como una agudeza visual  $\leq 1/20$  en el mejor de los ojos y en otros como  $\leq 1/10$ , puede hacer variar la causa más frecuente de ceguera en los mismos.

La DMAE como causa de ceguera legal ha sido estudiada en distintos países a partir de los registros de ciegos dando cifras muy variadas. Así, Sorsby<sup>28</sup> en Inglaterra y País de Gales la estima en el 26,9%; McDonald<sup>29</sup> en Canadá con 5%; Kahn<sup>30</sup> en Estados Unidos con una cifra de 13%, Accardi<sup>31</sup> en Nueva York en el 20%, Banks<sup>32</sup> en Australia en el 37,2%, Ghafour<sup>33</sup> en el oeste de Escocia en el 28,8%, Aclimandos<sup>34</sup> en Nottingham en el 42 %, Grey<sup>35</sup> en Avon (Reino Unido) en el 47%,

Krunpaszky y cols.<sup>36</sup> en la región de Wurttemberg-Hohenzollern (Alemania) en 33,7%.

Por otro lado, hay estudios como el de Chan<sup>37</sup>, en Nueva Gales del Sur, que demuestran que además de ser la causa más frecuente de ceguera legal, la prevalencia de la misma va en crecimiento. Y este crecimiento va a obedecer tanto al control actual de otras patologías como causas de ceguera como son la catarata, el glaucoma o la retinopatía diabética, en comparación con el difícil control de la DMAE; y, como no, al envejecimiento de la población.

Pizzarello<sup>38</sup> realiza una estimación, en Estados Unidos, para el año 2020 de 7,5 millones de personas mayores de 65 años que padecerán DMAE. La **tabla 1** recoge las prevalencias en millones por grupos de edades y décadas.

Tabla-1

	1990	2000	2010	2020
<b>65-74</b>	1,8	1,7	2	3
<b>75-85</b>	2	2,5	2,5	3
<b>&gt; 85</b>	0,7	1	1,3	1,5
<b>≥ 65</b>	4,5	5,2	5,8	7,5

En nuestro país no existen estudios publicados que determinen la prevalencia de DMAE y su frecuencia como causa de ceguera. Tras realizar consulta con la Unidad Central de Afiliación de la Organización Nacional de Ciegos, sólo pudimos obtener el número de afiliados mayores de 50

años (37.085 personas), pero no la proporción de éstos que lo eran por degeneración macular asociada a la edad ya que no está considerada como entidad propia. No obstante, teniendo en cuenta las cifras de población estimada a diciembre de 2002 y obtenidas de distintos informes recopilados del Instituto Nacional de Estadística <sup>39</sup>; y ateniéndonos a un trabajo de Smith y cols. <sup>40</sup> donde analizan los resultados de tres grandes estudios de prevalencia publicados con anterioridad (Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study y Blue Mountains Eye Study) quisimos realizar una estimación de prevalencia de DMAE húmeda en nuestro país (**tabla 2**).

Tabla-2

<b>Edad</b>	<b>Población estimada</b>	<b>Prev. DMAE (%)</b>	<b>DMAE Húmeda (%)</b>	<b>Prev. DMAE húmeda (n°)</b>
<b>55-64</b>	4.178.548	0.2	0.17	<b>7.103</b>
<b>&gt; 85</b>	698.698	13	5.8	<b>40.524</b>

### ***1.1.5. Factores de riesgo en la DMAE***

Los estudios epidemiológicos hasta ahora llevados a cabo han intentado identificar la existencia de factores de riesgo que puedan predisponer para el desarrollo de la enfermedad. En la **tabla 3** se especifican los factores que hasta el momento se han estudiado.

Tabla-3

Factores demográficos:

- Edad
- Sexo
- Raza

Factores individuales sistémicos:

- Antecedentes familiares
- Hipertensión arterial
- Ambito cardiovascular

Factores individuales oculares:

- Color de iris
- Hipermetropía
- Cirugía de la catarata

Factores ambientales:

- Exposición a la luz
- Consumo de alcohol
- Tabaquismo
- Dieta

### ***1.1.5.1. Factores demográficos***

#### ***1.1.5.1.1. Edad***

Supone el único factor de riesgo demostrado para padecer la enfermedad, no existiendo ningún estudio que lo ponga en duda. En prácticamente todos los estudios, como hemos referido anteriormente, la prevalencia de DMAE aumenta después de los 65 años. Pero no sólo para las formas tardías de la enfermedad sino también para las iniciales.

No obstante, aunque existe demostrada relación entre DMAE y envejecimiento, esto no significa que este sea la causa definitiva de la enfermedad.

#### ***1.1.5.1.2. Sexo***

El Framingham Eye Study (Kann)<sup>41</sup> y otros estudios como los de, Delany<sup>42</sup>, Maltzman<sup>43</sup>, Hyman<sup>44</sup>, Klein<sup>24</sup> (Beaver Dam Eye Study) determinan una mayor prevalencia de la DMAE en el sexo femenino. En otros estudios como el realizado por Grey<sup>35</sup> se estima que este predominio desaparece después de los 85 años.

Por el contrario, en un estudio realizado por Green<sup>45</sup> encuentra que el predominio está a favor del hombre.

Sin embargo, tanto Sperduto<sup>46</sup>, en su revisión del Framingham Study, como Martínez<sup>21</sup>, Vinding<sup>4</sup> o Frank y cols.<sup>47</sup> no encuentran una diferencia significativa de prevalencia comparada entre sexos.

Por tanto, el predominio femenino de la DMAE en los primeros trabajos (Framingham Eye Study) se podría explicar porque consideraban como criterio diagnóstico la disminución de la agudeza visual cuya responsable era en mayor o menor medida la formación de catarata, situación más prevalente en la mujer.

Ante estos datos contradictorios cabe pensar que el sexo no está claramente definido como factor de predisposición a la enfermedad.

#### ***1.1.5.1.3. Raza***

Uno de los primeros trabajos que analiza esta relación es el de Klein en el Health and Nutrition examination Survey <sup>20</sup>. En el mismo no se encuentra una diferencia significativa entre la incidencia de DMAE en blancos u negros. Sin embargo, una importante variedad de estudios <sup>14, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52</sup> han demostrado, no sólo una menor prevalencia de DMAE en la raza negra sino también una menor prevalencia como causa de ceguera en esta población.

Esta menor prevalencia podría explicarse por el efecto protector que podría tener la melanina sobre los fotorreceptores, el epitelio pigmentario, la membrana de Bruch o la coroides <sup>53</sup>. Esta hipótesis explicaría también la pobre prevalencia de la DMAE en países del este. Pero trabajos publicados por Wu <sup>54</sup> y por Shiraga <sup>55</sup> ya consideran la DMAE como causa manifiesta e importante de pérdida de visión en China y en Japón. Es más, Yuzawa y cols. <sup>56</sup> estiman un incremento de la forma exudativa grave del doble en un periodo de 6 años comprendidos entre 1987 y 1993.

De todo lo cual se puede deducir que además de que la expresión o no de determinado marcador genético pueda ser lo que predisponga según la raza, deban existir otros factores que posibiliten o favorezcan el desarrollo de la enfermedad.

### ***1.1.5.2. Factores individuales sistémicos***

#### ***1.1.5.2.1. Antecedentes familiares***

En general es aceptada la existencia de una base o predisposición genética de la DMAE como consecuencia de distintos estudios realizados sobre agregación familiar, gemelos, grupos étnicos y genéticos.

Existen diversos autores que desde hace tiempo han expresado la existencia de una susceptibilidad familiar como es el caso de Gass <sup>14</sup>, que encuentra un 19% de antecedentes familiares de DMAE en la población de 200 pacientes que estudió. Hyman <sup>44</sup> por su parte encuentra unos antecedentes familiares del 21%.

Por su parte, Seddon y cols. <sup>57</sup> concluyen en su estudio que la prevalencia de DMAE, sobre todo la forma exudativa, fue mayor en los parientes de primer grado de los pacientes con DMAE, en comparación con los parientes de los pacientes control que no presentaban la enfermedad. En cuanto a la forma seca de la enfermedad también existía una mayor prevalencia pero ésta no resultó ser estadísticamente significativa.

Klaver y Jong <sup>58</sup> estudiando una población de 101 personas con estadio final de DMAE y comparándola con 154 sin evidencia de DMAE,

concluyen que el factor genético era responsable del 23% de los casos que presentaban DMAE en fases tardías.

No obstante este tipo de estudios va a resultar complicado de realizar dado que un porcentaje alto de los pacientes afectados tienen edades de 70 años o más y cuyos antecesores ya murieron, no siendo posible determinar si estos presentaban esta patología.

Piguet <sup>59</sup> estudia la densidad, el tamaño y la confluencia de drusas en pacientes y lo compara con sus hermanos y con la población, encontrando una mayor relación entre hermanos en cuanto al número y densidad de las drusas comparados con la población general.

Estudios realizados con gemelos como los de Klein <sup>60</sup>, Meyers <sup>61</sup> o Hammond <sup>62</sup> determinan una alta concordancia entre gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos, lo cual hace pensar en el importante papel atribuible al componente genético.

Llegado este punto tendríamos que cuestionarnos a qué posibles genes se podría atribuir esa susceptibilidad a padecer la enfermedad. En este sentido, un primer trabajo presentado por Allikmets <sup>63</sup>, estudia a 167 pacientes con DMAE y determina alteraciones o mutaciones en el gen ABCR (gen defectuoso en la enfermedad de Stargardt) en el 16% de los casos que codifica una proteína de los fotorreceptores, concretamente trece mutaciones diferentes. Otro estudio interesante es el de Souied <sup>64</sup> que estudia la presencia de DMAE en abuelos de pacientes con enfermedad de Stargardt, considerando que los pacientes afectados de Stargardt portadores de una mutación en el gen ABCR pudieran presentar un mayor riesgo de desarrollar DMAE. Sin embargo otros estudios no han encontrado esta

relación entre alteración del gen ABCR y mayor riesgo de padecer DMAE  
65,66,67,68

Otra línea de investigación la constituyó la apolipoproteína E (APOE). Es la principal apolipoproteína del sistema nervioso central y un importante regulador del transporte de lípidos y colesterol, y asociada a los procesos neurodegenerativos. El polimorfismo del gen de apoE ha sido encontrado como importante factor de riesgo en varias enfermedades neurodegenerativas. Se postula que los alelos de la apoE tendrían un papel significativo en la aparición de trastornos en el metabolismo lipídico que podrían determinar la afectación de los depósitos de lípidos en la membrana de Bruch, con la formación de drusas y posible complicación exudativa.

De todo esto se deriva el hecho de que distintos estudios hallan querido establecer una relación entre este gen y la DMAE. Así, los trabajos de Souied <sup>69</sup>, Klaver <sup>70</sup>, Schmidt <sup>71</sup> o Simonelli <sup>72</sup>, han establecido que el portar el alelo  $\epsilon$  4 del gen de la apoE supone un factor protector de padecer DMAE. Por su parte, el alelo  $\epsilon$  2 no ha demostrado ser, de forma estadísticamente significativa, factor de riesgo de la enfermedad.

En esta misma línea de determinar una causa genética de la DMAE, Klein <sup>73</sup> publica un trabajo en el que imputa una anomalía en el gen 1q (1q25-q31) el carácter dominante de DMAE en una familia con un número importante de afectados, con un fenotipo predominante seco de la enfermedad.

Un reciente estudio de Zurdel <sup>74</sup> intenta determinar si las variantes alélicas del gen CST3 de la cistatin C pueden estar asociadas a la forma

exudativa de la DMAE. La cistatin C es una cisteína proteasa inhibidor que regula la actividad de la catepsina S, proteasa a su vez con función reguladora en las células del EPR. En los resultados obtenidos se sugiere un incremento en la susceptibilidad para DMAE en homocigotos CST3 B/B de hasta un 6,6%.

De todo lo referido en este apartado decir que si bien con los estudios realizados hasta ahora queda patente una importante influencia genética de la enfermedad, quedan aún por determinar el tipo de herencia, el número de genes involucrados y el porqué de la heterogenicidad tanto genética como fenotípica encontradas. La contestación a todos estos interrogantes podrán contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y mejora en el tratamiento de la enfermedad.

#### ***1.1.5.2.2. Hipertensión arterial- ámbito cardiovascular***

Kahn <sup>41</sup> encuentra en el Framingham Eye Study una correlación positiva entre cifras de tensión arterial diastólica y DMAE. Klein <sup>20</sup> en el Health and Nutritional Examination Survey y Sperduto <sup>75</sup> determinan una correlación entre cifras elevadas de tensión arterial sistólica y DMAE.

Si bien algunos trabajos <sup>44</sup> no encuentran esta relación, sí lo hace cuando existe una historia de una o más enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis, insuficiencia circulatoria, antecedente de ictus). Chaine y cols. <sup>76</sup> encuentran en una población de 1844 pacientes, en comparación con el mismo número de controles, que los factores de riesgo vasculares se incrementan con las fases tardías de la enfermedad, sobre todo con la forma atrófica de la misma.

Por otro lado, aparecen estudios más recientes que encuentran un mayor riesgo de padecer la forma exudativa de DMAE cuando aparece hipertensión arterial <sup>52</sup> y niveles elevados de colesterol, particularmente entre pacientes en tratamiento antihipertensivo <sup>77</sup>.

De todas formas, tanto la hipertensión arterial como los trastornos cardio-circulatorios son procesos que aumentan en frecuencia con la edad, como ocurre con la DMAE, por lo que no sería razonable establecer una relación de causalidad de forma tajante.

### ***1.1.5.3. Factores individuales oculares***

#### ***1.1.5.3.1. Color de iris***

Existen estudios <sup>44,47,78</sup> que encuentran una relación entre el mayor riesgo de padecer DMAE en ojos claros que en ojos oscuros. Así mismo Holz <sup>79</sup> comprueba que si bien no encontraba una relación entre ojos inicialmente claros (cuando el paciente era joven) y el desarrollo de DMAE, este riesgo sí existía en aquellos pacientes que sufrieron una disminución de la pigmentación del iris a lo largo de su vida.

Sandberg <sup>80</sup> estudia pacientes con ojos claros y oscuros que presentaban membrana neovascular coroidea en un ojo y pudo comprobar que aquellos que tenían ojos claros presentaban cifras menores de agudeza visual y mayor extensión de las lesiones del fondo en comparación con los que tenían iris oscuros.

No obstante estudios como el de Vinding<sup>81</sup>, no encuentra diferencia significativa en cuanto a tasas de prevalencia de DMAE entre pacientes con iris claro u oscuro en una población danesa.

Por tanto nos volvemos a encontrar con una discordancia de resultados cuando evaluamos este hipotético factor de riesgo.

#### ***1.1.5.3.2. Hipermetropía***

Varios estudios al respecto<sup>42,43,44,52</sup> consideran la hipermetropía factor de riesgo de padecer DMAE. Sin embargo trabajos realizados en China, donde existe una alta incidencia de miopía, esta relación no se ha puesto de manifiesto<sup>55</sup>. Weiter<sup>82</sup> otorga al uso precoz de gafas en los miopes, un efecto protector de las radiaciones luminosas, que podría explicar esto.

No obstante, y aunque son hallazgos que mencionar, en realidad no responden en la actualidad a una teoría patogénica determinada para poder darle valor.

#### ***1.1.5.3.3. Cirugía de la catarata***

También existen estudios contradictorios al respecto.

Klein<sup>83</sup> encuentra una mayor tendencia a la progresión de las lesiones de la DMAE y a la aparición de formas graves en pacientes pseudofacos. Pollack<sup>84</sup> observa, además, que pacientes que presentaban una forma seca de la enfermedad tenían tendencia a desarrollar la forma exudativa dentro del primer año después de la cirugía.

Stolba<sup>85</sup> intenta, en su publicación, dar respuesta al interrogante de si la cirugía de la catarata puede o no influir en el curso de la DMAE; y encuentra que un 40% de los pacientes que presentaban una forma húmeda de DMAE en el preoperatorio, sufre una disminución en la agudeza visual inicial en comparación con el 8% de los que no presentaban dicha forma. Siendo un aumento repentino de la exudación en el área macular como consecuencia del trauma quirúrgico el responsable de dicho resultado.

El primer trabajo que cuestiona si el paciente con DMAE se beneficia de la cirugía de catarata es publicado en 1998 por Shuttleworth<sup>86</sup>, encontrando un claro beneficio en la mayoría de los casos. Armbrecht<sup>87</sup> encuentra no sólo un beneficio en cuanto a agudeza visual sino también en cuanto a la calidad de vida de los pacientes. Del mismo modo en su trabajo no halla relación entre cirugía de catarata e incremento de incidencia de la forma exudativa de la enfermedad.

#### ***1.1.5.4. Factores ambientales***

##### ***1.1.5.4.1. Exposición a la luz***

Aparecen estudios como el de Hyman<sup>44</sup> o Delcourt<sup>88</sup> que no encuentran relación entre exposición solar y riesgo de DMAE. Por otro lado West, que en una primera publicación (1989)<sup>89</sup> no encuentra relación entre exposición a UV-A o UV-B y DMAE; sí encuentra en una revisión posterior (1992)<sup>90</sup> que pacientes con DMAE avanzada (atrófica o cicatriz disciforme) habían estado expuestos de forma significativa a luz azul o visible en los 20 años anteriores. Lo cual hacía suponer que dicha exposición podría causar daño, especialmente en edades tardías, y podría relacionarse con el desarrollo de DMAE.

Por su parte Castro-Correia<sup>91</sup> compara, en Portugal, dos poblaciones: marineros y campesinos. Encuentra una correlación estadísticamente significativa de DMAE con la exposición a la luz.

Un estudio interesante es el que realiza Organisciak y cols.<sup>92</sup> que describe el efecto de la exposición a la luz en ratas. Observa que en aquellas que han sido expuestas a la luz de forma prolongada se produce una muerte celular por apoptosis con fragmentación del DNA y un aumento en la expresión de la enzima Hemooxiganasa-1 (enzima con actividad antioxidante). Indicando que el daño provocado por la luz conlleva un proceso oxidativo que puede, así mismo, poner en marcha un mecanismo de apoptosis celular a nivel de los fotorreceptores.

Por tanto no podemos establecer de forma contundente una relación entre exposición a la luz y DMAE, según la bibliografía revisada.

#### ***1.1.5.4.2. Consumo de alcohol***

Si bien existen algunos trabajos como el de Ritter y cols.<sup>93</sup>, revisión del Beaver Dam Eye Study, que relaciona el consumo de cerveza con un mayor riesgo de la forma exudativa de la DMAE; o como el de Obisesan y cols.<sup>94</sup> que supone un efecto protector al consumo moderado de vino; existen otros trabajos como el de Smith<sup>95</sup>, o los prospectivos de Ajani y cols.<sup>96</sup> o Cho y cols.<sup>97</sup>, que no encuentran una relación apreciable del alcohol con el riesgo de padecer la enfermedad.

#### ***1.1.5.4.3. Tabaco***

Diversos trabajos <sup>44,52,98</sup> han hallado una relación del tabaco con un mayor riesgo de desarrollo de DMAE; aunque hay un trabajo <sup>89</sup> que otorga un efecto protector.

Tras realizar sendos estudios prospectivos, uno sobre mujeres <sup>99</sup> y otro sobre hombres <sup>100</sup>, se llega a la conclusión de que en pacientes fumadores de más de 20-25 cigarrillos al día o que han fumado estas cantidades con anterioridad, aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

El efecto perjudicial podría estar asociado a más de un mecanismo. Por un lado aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares <sup>101</sup>; y así referir que provoca una reducción en los niveles de HDL colesterol <sup>102</sup> e incrementa la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno, que van a favorecer los fenómenos de trombosis. Esto puede afectar el flujo coroideo <sup>103</sup>, lo que conllevaría la aparición de microinfartos, isquemia e hipoxia que podrían favorecer los cambios degenerativos en la mácula. Y por otro lado se podría relacionar el consumo de tabaco con mayor riesgo por cuanto que éste favorece o incrementa el estrés oxidativo <sup>104</sup>, la peroxidación lipídica y reduce la concentración plasmática de factores antioxidantes <sup>105</sup>.

#### ***1.1.5.4.4. Dieta***

En este punto y considerando el estrés oxidativo como un proceso que si no por completo, en parte, es responsable del desarrollo de la DMAE, surgen multitud de trabajos que intentan demostrar el efecto

protector de la ingesta de compuestos antioxidantes (vitaminas y oligoelementos).

a) Vitaminas

a.1. La vitamina E presenta gran facilidad para ser oxidada por lo que es considerada como una molécula con alto poder antioxidante. Uno de los principales mecanismos de antioxidación es la protección de los ácidos grasos poliinsaturados, componentes de las membranas celulares.

Aparecen diversos trabajos que no encuentran diferencias entre niveles séricos o ingesta de vitamina E, cuando son comparados pacientes y controles <sup>106,107,108</sup>. Si embargo, West y cols. <sup>109</sup> así como Delcourt y cols. <sup>110</sup> en el estudio POLA determinan el papel protector de niveles altos de  $\alpha$ -tocoferol en plasma en el desarrollo de fases tardías de DMAE. Mares-Perlman y cols. <sup>111</sup> observan que los niveles de  $\alpha$ -tocoferol eran menores en aquellos pacientes que presentaban la forma exudativa de DMAE.

a.2. La vitamina C juega un papel muy importante en los sistemas de óxido-reducción del organismo como dador de hidrogeniones, interactuando a su vez con otras molécula como las vitaminas A y E.

Si bien, hay estudios <sup>108,110</sup> que no encuentran una relación claramente protectora de la vitamina C y DMAE; un ensayo clínico a doble ciego publicado en Octubre del 2001 por el Age-Related Eye Disease Study Research Group (AREDS) <sup>112</sup> sí determina que la ingesta de suplementos vitamínicos que incluye a dicha vitamina sí tiene un papel protector.

### a.3. Carotenoides.

Los carotenoides son pigmentos que se encuentran en los vegetales, siendo los más representativos por la concentración circulante de los mismos: alfacaroteno, betacaroteno, luteína, zeaxantina y el licopeno.

Ham y cols.<sup>113</sup> comprueban, en monos, cómo aquéllos que recibían dosis de betacarotenos requerían aumentar la exposición a la luz para conseguir lesiones retinianas, lo cual hacía suponer un efecto protector.

A partir de aquí surgen numerosos trabajos que intentan demostrar este efecto protector. Uno de los primeros fue Goldberg y cols.<sup>114</sup> que demuestran una reducción del riesgo de DMAE entre los sujetos que tenían una dieta rica en frutas y verduras con alto contenido en vitamina A. En el Eye Disease Case-Control Study Group<sup>115</sup> se encontró una relación estadísticamente significativa entre niveles bajos de betacarotenos y riesgo relativo de DMAE.

Son la luteína y la zeaxantina los carotenos más abundantes en la retina, aunque predomina la segunda, siendo la única diferencia entre ambas la posición del grupo hidroxilo (OH) en el extremo de ambas. No obstante algunos estudios como el de Bone y cols.<sup>116</sup> consideran que siendo la luteína el caroteno más abundante en los alimentos y en plasma, y que la zeaxantina lo es en la retina, el organismo es capaz de convertir la luteína en meso-zeaxantina.

Un primer estudio<sup>107</sup> relacionó niveles elevados de luteína en sangre con menor riesgo de DMAE. Joahna Seddon<sup>108</sup> hace mención directa de la luteína y evalúa la relación entre consumo de carotenos y prevalencia de

DMAE. Encuentra que en aquellos pacientes que ingerían un suplemento diario de luteína disminuía la prevalencia de DMAE en un 43%.

Landrum y cols.<sup>117</sup> publican un estudio donde tras dar un aporte en la dieta de luteína comprueban, no sólo el aumento de los niveles plasmáticos de la misma, sino también un incremento en la mácula (entre un 21 y un 39%), y que este incremento de luteína en la mácula suponía una reducción en la incidencia de la luz azul sobre los fotorreceptores, membrana de Bruch y epitelio pigmentario de la retina. En este sentido Hammond y cols.<sup>118</sup> también determinan un papel protector a los pigmentos maculares por cuanto favorecen la estabilidad de la sensibilidad visual.

No obstante, un estudio<sup>112</sup> desaconseja el uso de suplementos de betacarotenos en pacientes fumadores, basándose en algunos estudios<sup>119,120</sup> que demuestran que el uso de dosis similares a las utilizadas por ellos (15mgr/día) en personas con alto riesgo (fumadores, expuestos a asbesto) aumentaba la incidencia de cáncer de pulmón y por tanto la mortalidad.

#### b) Oligoelementos

Dentro de los mecanismos de protección antioxidativa se encuentran los de carácter enzimático, compuesto por una serie de oligoelementos y sus enzimas. Fundamentalmente oligoelementos como el zinc, el selenio, el manganeso, el cobre; relacionados con enzimas tan importantes como la Superóxido dismutasa (zinc, cobre, manganeso), la Glutacion peroxidasa (selenio). Otras enzimas son la catalasa que actúa transformando el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, o la glucosa-fosfato deshidrogenasa que genera NADPH.

La superóxido dismutasa se encarga de eliminar el ión superóxido ( $O_2^-$ ), y la glutathion peroxidasa comparte con la catalasa la capacidad de eliminar el peróxido de hidrógeno. Así mismo, inhibe la peroxidación lipídica <sup>121</sup>. En un estudio se ha demostrado que los pacientes afectados de DMAE tienen unos menores niveles de glutathion peroxidasa y superóxido dismutasa en los glóbulos rojos que los no afectados <sup>122</sup>.

De los oligoelementos, el zinc es el más abundante en el ojo y su concentración es más elevada en la retina, epitelio pigmentario y coroides. Es necesario para el funcionamiento de alrededor de 100 enzimas entre las que se encuentran la fosfatasa alcalina, superóxido dismutasa, catalasa, anhidrasa carbónica, y retinol deshidrogenasa <sup>123</sup>.

Aparecen estudios <sup>115</sup> que no encuentran diferencias significativas en los niveles séricos de zinc en pacientes que padecen de DMAE en comparación con los controles. Incluso un artículo de Silverstone y cols. <sup>124</sup> hallan niveles más elevados de zinc en los pacientes con DMAE. Por su parte Ishihara y cols. <sup>125</sup> sí encuentran niveles sanguíneos menores de zinc en pacientes con DMAE exudativa.

El primer trabajo prospectivo realizado por Newsome y cols. <sup>126</sup> comparando pacientes que tomaban suplemento de zinc y pacientes con placebo encuentra que en los primeros la pérdida de agudeza visual es menor que en los segundos, y además este resultado se mantiene a los 12 y 24 meses de seguimiento.

El estudio AREDS en su informe nº 8 <sup>112</sup> determina que, en comparación con el grupo placebo, los pacientes que presentaban drusas de tamaño medio extensas, drusas grandes o atrofia geográfica no central en

uno o en ambos ojos, o DMAE avanzada o agudeza visual < 20/32 atribuible a DMAE en un ojo, y que habían ingerido un suplemento de zinc solo o asociado a antioxidantes, reducían el riesgo de progresión a DMAE avanzada. Además estos pacientes tratados con la asociación zinc más antioxidantes experimentaron una reducción estadísticamente significativa de la posibilidad de disminución moderada de agudeza visual.

Sin embargo, un estudio de Cho y cols.<sup>127</sup> en el que realizan también un estudio prospectivo de ingesta de zinc, no encuentra asociación con la reducción del riesgo de DMAE. Incluso Stur y cols.<sup>128</sup> no otorgan a la ingesta de zinc, a corto plazo, un papel protector sobre el segundo ojo en pacientes con una forma exudativa en un ojo.

En cuanto al selenio hacer referencia a dos trabajos. Uno el realizado por Tsang y cols.<sup>129</sup> que encuentran una asociación entre niveles séricos disminuidos de selenio en pacientes con DMAE y que eran a la vez fumadores. Por otro lado, Cohen y cols.<sup>130</sup> evalúan la actividad enzimática de la glutatión peroxidasa, dependiente de selenio, en pacientes con DMAE y hallan una reducción significativa de dicha actividad en comparación con los controles.

Oliver<sup>131</sup> otorga un papel protector a la superóxido dismutasa dependiente de manganeso ante el daño oxidativo a la mitocondria de las células del epitelio pigmentario de la retina del adulto.

### c) Dieta grasa.

Quisiera hacer referencia a algunos trabajos que han intentado encontrar una relación entre la ingesta de alimentos con alto contenido de grasa y la DMAE.

Heuberger y cols.<sup>132</sup> evalúan la asociación entre dieta grasa y maculopatía relacionada con la edad, y no encuentran dicha relación. Sin embargo, Mares-Perlman y cols.<sup>133</sup> sí encuentran un incremento de padecer maculopatía relacionada con la edad entre aquellos que tenían una dieta rica en grasas saturadas y colesterol. Así como Seddon y cols.<sup>134</sup>, que estudiando a una población con DMAE avanzada determinan que una dieta que incluyera tipos específicos de grasas como la vegetal, monoinsaturadas, poliinsaturadas y ácido linoleico podía estar asociada a un mayor riesgo de formas avanzadas de DMAE. Por otro lado, dietas ricas en ácido graso omega-3 y pescado se relacionaron de forma inversa con DMAE cuando la ingesta de ácido linoleico era baja.

#### ***1.1.6. Envejecimiento macular***

La propia definición del término “degeneración macular asociada a la edad”, hace necesario que puntalicemos algunos conceptos sobre el envejecimiento en general y en qué medida este proceso, que puede venir determinado por distintos mecanismos, va a conllevar una serie de cambios en las estructuras oculares que van a verse comprometidas en dicha patología.

Se ha podido comprobar que el peso y el tamaño de los órganos disminuye con la edad, es decir existe una pérdida de celularidad de los

mismos. Además, estos órganos ven reducido el flujo plasmático por afectación de la vascularización. Pero todas estas alteraciones morfológicas y funcionales no ocurren de la misma forma, en el mismo momento o con la misma intensidad en todos los individuos. Por tanto hay que pensar que aunque halla una base genética que intente explicar este proceso, deben existir otros factores que influirán en su expresión y que expliquen esa variabilidad antes comentada.

Con el envejecimiento, la agudeza visual <sup>135,136</sup>, la sensibilidad al contraste <sup>136,137</sup>, visión nocturna <sup>135</sup>, visión de los colores <sup>135</sup>, campo visual <sup>136,138</sup>, se van a ver claramente afectados.

Pero ¿qué cambios vamos a poder constatar en las estructuras que van a componer el área macular?

Vamos a poder encontrar cambios a todos los niveles:

### ***1.1.6.1. Retina***

Se ha comprobado una pérdida de fotorreceptores <sup>139,140,141</sup>. Algunos estudios sugieren que la degeneración de los conos en la DMAE es un proceso secundario a la degeneración previa de los bastones <sup>142</sup>. Los segmentos externos de los fotorreceptores van a guardar una relación desigual entre crecimiento y fagocitosis, de tal manera que el crecimiento supera a la eliminación de los mismos posiblemente por un enlentecimiento en los procesos de fagocitosis <sup>142,143</sup>.

Se ha podido comprobar una migración de los núcleos de la capa nuclear externa hacia la plexiforme externa <sup>144</sup>. Así como un acúmulo de lipofucsina en las células ganglionares y en las células bipolares <sup>145</sup>.

### ***1.1.6.2. Epitelio pigmentario de la retina***

Como sabemos la función principal del EPR es la de fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores, formándose en su interior fagosomas que se encargan de su lisis, para después aprovechar ciertos productos de la degradación aunque la mayor parte de ellos van a ser eliminados a la circulación coroidea a través de la membrana de Bruch. Con la edad, las células del EPR disminuyen en número, aumentan en altura, el núcleo disminuye de tamaño, se acumulan fagosomas con fragmentos no degradados de los segmentos externos de los fotorreceptores y que se definen como gránulos de lipofucsina. En este sentido un trabajo de Feeney-Burns y cols. <sup>146</sup> determina que los gránulos de lipofucsina aparecen ya en las células del EPR a la edad de 10 años, ocupando un volumen citoplasmático a los 40 años del 8%, y del 20% o más a los 90 años.

Algunos autores han aprovechado la capacidad de autofluorescencia que presenta la lipofucsina, característica que se la proporciona un componente de la misma denominado piridinio-bis-retinoide o A2-E, para comprobar por técnicas de imagen que aparece un aumento de dicha fluorescencia con la edad <sup>147,148</sup>.

### ***1.1.6.3. Membrana de Bruch***

La membrana de Bruch es una estructura compuesta por 5 capas que de dentro afuera son: membrana basal del EPR, capa colágena interna, capa elástica, capa colágena externa y membrana basal del endotelio de la coriocalilar. Con la edad, los elementos de las capas fibrosas sufren un aumento en tamaño y número, constituyendo una resistencia creciente al paso de partículas. Este aumento de resistencia sumado al aumento de los productos de degradación supone un acúmulo de los mismos en las capas internas de la misma. Los depósitos localizados de este material de deshecho son lo que conocemos como drusas <sup>149</sup>.

Las fibras colágenas aumentan con la edad y también las fibras de la capa elástica, pudiendo sufrir esta última proceso de calcificación que hace a esta capa más frágil <sup>150</sup>.

### ***1.1.6.4. Cambios vasculares***

En la coriocalilar se va a apreciar una disminución de la celularidad <sup>151</sup> con incremento de la reacción PAS positivo en su pared.

Así mismo se aprecian depósitos de material PAS positivo entre los capilares y la membrana de Bruch.

En cuanto a los vasos retinianos parafoveolares se objetiva una disminución en la celularidad endotelial y de pericitos así como un engrosamiento de la membrana basal que va a mostrar vacuolización e infiltración lipídica <sup>152</sup>.

### ***1.1.7. Histopatología de la DMAE***

Una de las características fundamentales de la DMAE es su localización central teniendo más afinidad por el área macular.

Diversos estudios histopatológicos han determinado la mayor parte de los rasgos morfológicos que acontecen en la DMAE y la interrelación entre los mismos.

#### ***1.1.7.1. Epitelio pigmentario de la retina***

La estructura que primariamente va a afectarse en la DMAE es el epitelio pigmentario de la retina. Como decíamos con anterioridad el EPR mantiene un proceso metabólico muy activo durante toda la vida, siendo una de sus funciones principales la degradación de los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores. Estos discos no siempre sufren una degradación completa, apareciendo cuerpos residuales en el citoplasma de sus células denominados gránulos de lipofucsina <sup>153</sup>.

Uno de los hallazgos morfológicos que vamos a encontrar son las denominadas “drusas duras”, también denominadas miliares o nodulares y que se sitúan entre la membrana basal del EPR y el resto de la membrana de Bruch <sup>154</sup>. Tienen límites netos y se han formado por evaginación de la porción basal de las células del EPR. El contenido de este segmento evaginado sufre un proceso de lisis y su contenido es liberado a la membrana de Bruch <sup>155,156</sup>. Están constituidas por un acúmulo de fino granulado o material amorfo, vesículas de material denso y fibras de colágeno anormal <sup>149,155</sup>. Estas drusas se hacen clínicamente visibles cuando existe una atrofia del EPR suprayacente. No obstante, actualmente, este tipo de drusas, aunque forme parte de los procesos de envejecimiento, no

está relacionado con la DMAE <sup>157,158,159</sup>. Aunque parece que la presencia de agrupaciones de este tipo de drusas puedan influir en un mayor riesgo de presentar la enfermedad.

Otro hallazgo histopatológico son las denominadas “drusas blandas”, que están constituidas por un material amorfo localizado dentro de un área cupuliforme, en el espesor de la membrana basal del EPR y que es eliminado hacia la capa colágena interna de la membrana de Bruch <sup>160</sup>.

Otro término es el de “drusas difusas” y que ha sido definido bajo criterios que han podido ser contradictorios en un pasado, por lo que creemos que los conceptos a los que deberíamos referirnos son los denominados: “depósitos laminares basales” y los “depósitos lineales basales”.

Los primeros se definen como depósitos de material granular compuesto por colágeno <sup>149</sup> y se localizan entre la membrana plasmática del EPR y la membrana basal del EPR. Otros compuestos han sido identificados, como: laminina <sup>161,162</sup>, fibronectina <sup>150</sup>. Así mismo, un estudio realizado por Kliffen y cols. <sup>163</sup> comprueba que los pacientes con DMAE que presentaban depósitos laminares basales tenían cantidades altas de glicosaminoglicanos en comparación con los que no presentaban estos depósitos. Y además, el heparánulfato sólo se expresaba en máculas de pacientes con DMAE.

Este término fue descrito por primera vez por Sarks <sup>149</sup> y fue adoptado posteriormente por otros autores <sup>157,164</sup>, prevaleciendo en la actualidad.

Por su parte, los depósitos lineales basales (también han sido llamados drusas difusas o engrosamiento difuso de la cara interna de la membrana de Bruch) se definen como el depósito de material localizado exteriormente a la membrana basal del EPR, es decir, en la capa colágena interna de la membrana de Bruch <sup>45,149,165</sup>. Están compuesto básicamente por material vesicular y granular, pudiendo tener focos de colágeno.

La diferencia entre ambos tipos de depósitos puede ser difícil por microscopía óptica. Con el ácido peryódico de Schiff (PAS) puede distinguirse el depósito laminar basal como un depósito a lo largo de la cara interna de la membrana basal del EPR <sup>157</sup>.

Cuando los depósitos lineales basales aparecen en áreas localizadas sin depósitos difusos, en clínica corresponden a las denominadas drusas blandas grandes <sup>157,166</sup>.

Estudios como los de Curcio y cols. <sup>167</sup> consideran a ambos tipos de depósitos como diferentes formas de la misma lesión, asociados a DMAE, y pueden significar la evolución a formas tardías de la enfermedad.

Otros trabajos <sup>157,158</sup> encuentran una asociación positiva entre estos depósitos y la presencia de membrana neovascular coroidea, cicatriz disciforme y pérdida de visión.

### ***1.1.7.2. Membrana de Bruch***

Además de los cambios morfológicos debidos al envejecimiento que presenta la membrana de Bruch, van a aparecer una serie de cambios funcionales en la misma. Así, hay estudios como el de Moore y cols. <sup>168</sup>

que encuentra una reducción de la permeabilidad de la membrana a macromoléculas, por lo que se va a ver reducida también la capacidad de intercambio de las mismas con la coriocalpilar.

Estudios como el de Sheridah y cols.<sup>169</sup> confiere a la membrana de Bruch un carácter hidrofóbico, que justifican por el incremento de depósitos lipídicos en la misma, lo que podría explicar una predisposición al desprendimiento del EPR y ser causa de pérdida funcional.

Sharita y cols.<sup>170</sup> por su parte, encuentran una reducción en la capacidad de conductividad hídrica por un doble mecanismo. Por un lado derivado de un “remodelamiento de membrana”, con un proceso de degradación de la misma que determinaría esta disminución en la conductividad hídrica. Y por otro lado, dependiente del contenido de lípidos que retiene.

Pero además se han encontrado otros hallazgos característicos en la membrana de Bruch de pacientes que padecen DMAE. Bressler y cols.<sup>166</sup> aprecian un engrosamiento de la cara interna de la membrana que relaciona con hiperpigmentación del EPR, atrofia focal y la formación de drusas blandas.

Spraul y cols.<sup>171</sup> encuentran una fuerte relación entre la presencia de fragmentación y calcificación de la membrana de Bruch con la presencia de DMAE. Incluso puede facilitar el crecimiento a su través de membranas neovasculares coroides.

Un trabajo de Killingsworth y cols.<sup>172</sup> destaca que el acúmulo de fosfolípidos ejerce un efecto de atracción de los macrófagos, lo cual sugiere un posible rol de éstos en el proceso degenerativo.

Pues bien, todos estos acontecimientos que van a dar lugar a la aparición de los depósitos laminares basales, depósitos lineales basales y a drusas, pueden progresar hacia dos tipos de procesos.

Por un lado a la denominada “atrofia geográfica” o areolar, donde aparece una degeneración del EPR, con ausencia del mismo, y aparece una pérdida de fotorreceptores suprayacentes en las áreas afectadas<sup>45,173,174</sup>. Con el tiempo, aunque los depósitos laminares basales permanezcan, las drusas pueden desaparecer<sup>149,154,165</sup>. Estos cambios se traducen en la clínica como áreas de adelgazamiento retiniano a través de las cuales se pueden apreciar claramente los vasos coroideos. Estas áreas se desarrollan comúnmente en el área parafoveal, progresando con el tiempo, pero respetando la fóvea hasta fases tardías de la enfermedad<sup>14,45,175,176,177</sup>. Incluso se han desarrollado áreas de atrofia geográfica tras la resolución de un desprendimiento de EPR<sup>178,179,180,181</sup>.

Se ha comprobado que en las áreas de atrofia geográfica la coriocapilar está ausente. E incluso hay evidencias de que en ausencia de EPR la coriocapilar sufre una involución secundariamente<sup>182,183</sup>. Existen controversias en cuanto a considerar la insuficiencia vascular coroidea como base en el desarrollo de la atrofia geográfica. Así, autores como Friedman y cols.<sup>184</sup> sugieren que la resistencia vascular coroidea pueda estar relacionada con el desarrollo de atrofia geográfica.

Por otro lado la evolución puede derivar hacia una “degeneración exudativa o neovascular”, posiblemente desencadenada como respuesta a la presencia de los depósitos basales, el incremento de macrófagos en la membrana de Bruch, el deterioro isquémico de la retina, al defecto de recambio de partículas de deshecho acumuladas en la membrana de Bruch o incluso por la formación de factores de crecimiento vascular.

Sarks <sup>185</sup>, en 1973, en un estudio que realiza sobre 150 ojos de pacientes comprobó que el 20% de los casos presentaban neovasos coroideos. Gass <sup>186</sup> y Teeters y Bird <sup>187</sup> en sendos trabajos apuntan la importancia de la asociación de los depósitos difusos y la presencia de neovascularización. La estructura de los neovasos en las fases iniciales es parecida a la de un capilar para luego transformarse en arterias y venas <sup>45,157</sup>. También se ha podido comprobar que pueden existir más de un foco de crecimiento y proliferación neovascular como pone de manifiesto el trabajo de Green <sup>157</sup> que encuentra en 54% de los pacientes (de un total de 63) dos o más focos de neovascularización coroidea.

En el proceso de proliferación de la neovascularización pueden aparecer desprendimientos serosos y/o hemorrágicos del EPR y/o retina.

Cuando acontece un desprendimiento seroso del neuroepitelio, éste puede persistir indefinidamente pero no va a estar asociado a procesos de proliferación vascular de reparación que terminan en la formación de una cicatriz disciforme; cosa que sí sigue típicamente a un desprendimiento hemorrágico del EPR <sup>186</sup>. Esta vasoproliferación va a proceder fundamentalmente de la coroides y a través de defectos en la membrana de Bruch se extiende hasta el área de la hemorragia. Green y Enger <sup>157</sup> realizan un extenso estudio en 310 ojos que presentaban cicatriz disciforme y de

ellas el 25,5% no presentaba componente vascular y el 74,5% restante sí se encontraban vascularizadas. De los 231 ojos con cicatriz vascularizada, ésta procedía de la coroides en el 96% de los casos, de coroides y retina en el 2,5% de los casos y sólo de retina en el 0,6%. Además el 32,2 % de los casos presentaba un componente subretiniano y el 48,1% dos componentes (subretiniano y entre EPR y depósitos laminares basales).

Por último comentar que pacientes que presentan estas cicatrices disciformes pueden presentar complicaciones como exudación extensa en y bajo la retina y desprendimientos serosos y/o hemorrágicos de retina y/o EPR, en las áreas adyacentes <sup>188</sup>. Incluso la presencia de una hemorragia masiva puede llegar a traspasar la retina e invadir el espacio vítreo con la consiguiente repercusión funcional.

### ***1.1.8. Etiopatogenia***

Son variadas las teorías que se barajan sobre cuál es la patogenia de la DMAE. Y así, podríamos hablar de:

#### ***1.1.8.1. Teoría genética***

Como referíamos en apartados anteriores, han sido muchos los trabajos realizados que recogían datos sobre predisposición familiar, estudios en gemelos, etnias diferentes, determinación del papel de distintos genes, que intentan apoyar esta teoría.

Se han postulado diversas teorías como la programación del envejecimiento determinado genéticamente, teorías sobre mutaciones

somáticas, teoría de errores en la síntesis de proteínas, que no han podido ser demostradas.

Pero no cabe duda de que la susceptibilidad genética está bien establecida. Que esta susceptibilidad puede venir dada por un número no determinado de genes; y que en la expresión de la enfermedad pueden jugar un papel muy importante otros factores no genéticos.

### ***1.1.8.2. Teoría de la radiación***

La radiación solar, como causa de las anomalías que se presentan en la DMAE, es defendida por numerosos autores.

En este caso es el complejo fotorreceptor-EPR, cuyas membranas tienen un alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados y que está expuesto a unas altas tasas de oxigenación, quien en presencia de luz va a presentar un proceso oxidativo con creación de radicales libres que justificarían el daño en la DMAE.

En este punto hacer referencia a la demostrada capacidad oxidativa que presenta la lipofucsina, considerándose así como tóxico celular y su papel en la DMAE.

En este apartado, debemos mencionar la denominada “Teoría de la Fotosensibilización”. Esta teoría propone que existiría una fotoactivación de precursores de la hemoglobina a nivel coriocapilar. Esta activación podría generar moléculas de oxígeno reactivo como iones superóxido, peróxido de hidrógeno y singletes de oxígeno que pueden dañar el EPR y la membrana de Bruch.

Gottsch <sup>189</sup> además comprueba que la exposición crónica del endotelio coriocapilar a formas de oxígeno reactivo induce la síntesis de colágeno tipo IV que va a engrosar la membrana de Bruch y los septos intercapilares.

### ***1.1.8.3. Teoría hemodinámica***

Defendida por Friedman <sup>190</sup>, que sugiere que la degeneración macular asociada a la edad es la consecuencia hemodinámica del aumento en la rigidez escleral, que sobreviene con el envejecimiento, y que conllevaría un deterioro del flujo sanguíneo coroideo. El modelo hemodinámico que plantea comienza con una infiltración lipoidea de la esclera, membrana de Bruch y pared de los vasos coroideos. Esto produciría un incremento en la resistencia al flujo sanguíneo coroideo. Este incremento en la resistencia causaría una disminución en la perfusión coroidea o un aumento en la presión de la coriocapilar. Por su parte, el descenso en la perfusión coroidea alteraría el metabolismo del epitelio pigmentario de la retina, resultando una degeneración del mismo, signo clásico de la forma seca de la DMAE. Por otro lado, el incremento en la presión de la coriocapilar puede deteriorar el transporte de material de desecho por parte del EPR, con la acumulación de drusas y depósitos laminares basales así como infiltración lipoidea de la membrana de Bruch. El incremento de la presión puede también ser el responsable del desprendimiento del EPR y de la formación de las membranas neovasculares, características de la forma clásica exudativa y proliferativa de la DMAE.

Esta teoría patogénica considera, por tanto, que los factores hemodinámicos que comprometen a la circulación coroidea son la causa primaria del daño del EPR, y no el resultado del mismo.

#### ***1.1.8.4. Teoría de la inflamación***

Se ha postulado dicha teoría sobre la base de que distintos estudios han encontrado evidencias histológicas de presencia de células inflamatorias, que en los casos de DMAE atrófica se localizan entre la membrana basal del EPR y la capa colágena interna de la membrana de Bruch, sobre los bordes de la zona atrófica <sup>191</sup>. Así como entre los neovasos en la DMAE exudativa. Además se le ha dado especial importancia al papel de estas células inflamatorias como productoras de proteínas y sus posible implicaciones como factores angiogénicos.

#### ***1.1.8.5. Teoría de la inmunidad***

Se han publicado diferentes trabajos que han implicado al sistema inmunitario en la DMAE.

Chant <sup>192</sup> identifica inmunoglobulina IgM anti-retina asociada a DMAE. Blumenkranz <sup>193</sup> encuentra un aumento en el número de leucocitos en pacientes con una DMAE neovascular. Gurne <sup>194</sup> comprueba en homogeneizados de retinas humanas de pacientes que presentaban una DMAE anticuerpos dirigidos contra proteínas que se localizaban en los segmentos externos de los fotorreceptores.

De este modo se pone en evidencia la existencia de cambios celulares y humorales inmunológicos en esta patología, pero queda por determinar en qué grado la inmunidad influye como causa o como factor contribuyente en el desarrollo de la DMAE seca o húmeda.

Para concluir, hacer referencia a un artículo de Zarbin <sup>195</sup>, que plantea la siguiente hipótesis de secuencia patogénica de la DMAE:

“1) disfunción del EPR precipitada por una susceptibilidad genética y/o exposición a factores ambientales; 2) acumulación de material intracelular en el EPR que puede ser material normal que no ha sido adecuadamente degradado enzimáticamente o ser material anormal; 3) anormal acumulación de material extracelular formando los denominados depósitos laminares y lineales basales; 4) cambios en la composición de la membrana de Bruch como el incremento en los depósitos de lípidos y alteraciones en la estructura de las proteínas; 5) cambio en la permeabilidad de la membrana de Bruch a los nutrientes; 6) respuesta del EPR al distrés metabólico en forma de atrofia o crecimiento de neovasos coroideos.”

Pero, ¿qué determina que se produzca una respuesta de crecimiento neovascular o una respuesta de atrofia del EPR, la coroides y los fotorreceptores?; ¿qué induce la maduración de una MNC en una cicatriz inactiva?; ¿porqué el crecimiento de la mayoría de las membranas neovasculares se limita al área macular?. Estas y otras muchas preguntas están aún por ser contestadas.

## **I.2. DMAE. FORMA EXUDATIVA**

Dado que el objetivo de este trabajo es adentrarnos en el tratamiento de la forma neovascular de la enfermedad, no vamos a referirnos más a los casos precoces de la ARM ni a la forma tardía atrófica de la misma.

Dentro de las entidades que van a determinar una forma exudativa nos centraremos en las formas exudativas neovasculares, haciendo sólo mención al desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina de forma menos precisa.

En el trabajo publicado por Smith y cols. y que hemos mencionado anteriormente <sup>40</sup>, se revisa la prevalencia de DMAE en tres estudios de poblaciones (Beaver Dam Study en Norte América, Rotterdam Study en Europa y Blue Mountains Eye Study en Australia) concluyendo que la prevalencia de la forma neovascular de DMAE es del 0,17% en sujetos de 55 a 64 años, aumentando al 5,8% en mayores de 85 años.

### ***I.2.1. Neovascularización coroidea***

La neovascularización coroidea (NVC) ha sido descrita como forma de evolución natural en el transcurso de numerosas patologías oculares, desde patologías degenerativas, condiciones inflamatorias o infecciosas, tumores, traumatismos, y otras <sup>196</sup>. En concreto, en la DMAE, la presencia de neovasos coroideos va a suponer la forma de evolución más severa de esta enfermedad ya que va a llevar consigo una serie de cambios a nivel macular, con grave repercusión en la función visual.

Los neovasos habían sido descritos con anterioridad, pero no es hasta 1967 cuando Gass <sup>186</sup> manifiesta el papel de la neovascularización coroidea en la patogenia y evolución de la enfermedad.

Por definición, la NVC consiste en la proliferación de nuevos vasos procedentes de la coriocapilar, que atraviesan la membrana de Bruch y que crecen en el espacio sub-EPR y/o subretiniano. Pero ¿cuál es el estímulo que pone en marcha dicha proliferación?

Distintos estudios relacionan un mayor riesgo de presentar NVC cuando existen drusas grandes confluentes <sup>197,198,199</sup> y existe hiperpigmentación focal <sup>199</sup> en el área macular. Se ha podido comprobar por distintos trabajos que la proliferación vascular atraviesa por roturas de la membrana de Bruch, pero la importancia de estas roturas como factor predisponente de neovascularización no está claro. Autores como Heriot y cols. <sup>200</sup> sugieren, tras estudiar un modelo animal, que el propio brote coriocapilar puede digerir la membrana basal endotelial y proyectar así pseudópodos que erosionan la membrana de Bruch, tras la provocación de daño fototóxico. Estimando que ni una degeneración de la membrana de Bruch ni una rotura preexistente es esencial para que se desarrolle una NVC. Otros autores como Pendfold <sup>191,201</sup> han demostrado una asociación de células inflamatorias con la membrana de Bruch en ojos con DMAE y sugieren que pueden tener un papel en el desarrollo de neovasos coroides. Son muchos los autores que intentan explicar cómo estas células inflamatorias y las propias células del EPR contribuyen en este proceso neovascular. Así, se publican numerosos trabajos, fundamentalmente centrados en el análisis de la presencia y exposición de diversos factores de proliferación vascular, angiogénicos y factores de crecimiento sobre muestras obtenidas quirúrgicamente <sup>202,203,204,205,206</sup>. Cabe mencionar: factor

de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factores ácido y básico de crecimiento fibroblástico ( $\alpha$ -FGF y  $\beta$ -FGF), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleukina I (IL-I) y Transforming growth factor ( $\beta$ -TGF).

Así mismo, se ha puesto en evidencia el papel EPR como productor de factores inhibidores de la neovascularización en trabajos como los de Glaser<sup>207</sup> en saco vitelino de embrión de pollo, o más recientemente, el de Ogata y cols.<sup>208</sup> en cultivo de células de EPR de humanos.

Por todo ello, podríamos decir que la aparición de una NVC podría estar determinado por una disregulación entre factores angiogénicos y antiangiogénicos; pero sin saber con certeza qué es lo que determina la ruptura de este equilibrio.

### ***1.2.1.1. Clínica***

Los síntomas que refiere el paciente que desarrolla una DMAE neovascular constituyen el denominado *síndrome macular*, como consecuencia del levantamiento del neuroepitelio del área macular. Los síntomas que con más frecuencia suele referir el paciente son la metamorfopsia y la disminución de visión; síntomas que van a ser más o menos intensos dependiendo de la localización de los neovasos y de la extensión de la exudación secundaria. En etapas más avanzadas suele aparecer un escotoma central o paracentral.

Otros síntomas que pueden aparecer son: disminución de la sensibilidad al contraste, alteración de la visión de los colores, fotopsias, alucinaciones con o sin forma (habitualmente en estadios avanzados de la enfermedad), xantopsia, aumento de la sensibilidad al deslumbramiento.

No es infrecuente que el paciente no aprecie estas alteraciones cuando el ojo adelfo no tiene ninguna patología, en cuyo caso el proceso ya se suele encontrar muy avanzado cuando se da cuenta. Estos síntomas, consecuencia en definitiva de la alteración de la función visual, son más rápidos e intensos en su aparición en los casos en que los neovasos son visibles que cuando son del tipo oculto <sup>209</sup>.

Pero ¿qué signos en la exploración van a hacer que sospechemos la presencia de una neovascularización?

Biomicroscópicamente se podrá objetivar la presencia de un edema retiniano o desprendimiento del neuroepitelio (DNE) o del EPR (DEP), hemorragias perilesionales, exudación. En los casos de membranas neovasculares visibles, a veces es posible apreciar una imagen grisácea o amarillenta redondeada o de forma ovalada, rodeada de un anillo pigmentado y de diferente tamaño dependiendo del tiempo de evolución <sup>210</sup>.

La presencia de hemorragias junto a las lesiones suele ser frecuente, sugiriendo el borde del complejo neovascular cuando estas adoptan una forma circular o en semiluna. En cuanto a la presencia de exudados profundos, sin existir una anomalía vascular que los justifique, para autores como Gómez-Ulla y Corcóstegui <sup>211</sup> son un signo de presencia de MNC hasta que no se demuestre lo contrario. Estos exudados son de densidad y espesor variables, así como su disposición, que puede ser lineal, distribuidos radialmente o de forma circular alrededor del DNE o del DEP.

### ***1.2.1.2. Diagnóstico***

La angiografía fluoresceínica va a ser el método de elección para determinar el diagnóstico de la DMAE exudativa. Además va a definir el tipo de membrana (visible u oculta), el tamaño y la localización de la misma. Todo ello nos ayudará a decidir la actitud terapéutica más adecuada.

#### ***1.2.1.2.1. AFG en NVC visible***

Angiográficamente la NVC visible se caracteriza por un área bien definida desde fases precoces, que persiste durante la fase media y que en las fases tardías la difusión del colorante desdibuja y oculta los bordes de la misma. Por tanto, es esta difusión progresiva pero rápida a partir del complejo neovascular lo que constituye el signo angiográfico más fiable de la forma clásica o visible de NVC <sup>212</sup>.

Pero se pueden describir algunas formas angiográficas atípicas. Hay casos en los que en las fases precoces el complejo neovascular no es claramente visible por su pequeño tamaño y hay que esperar a fases más tardías para diferenciarlo. A veces la difusión de la fluoresceína se ve retrasada en el tiempo y no se hace evidente hasta tiempos más tardíos, por lo que nosotros sistemáticamente recogemos imágenes hasta fases de 13-15 minutos. Y en otras ocasiones el complejo neovascular puede estar oculto o parcialmente oculto por hemorragia, pigmento o exudado bajo EPR o del neuroepitelio, más denso de lo normal.

### *1.2.1.2.2. AFG en NVC oculta*

La angiografía en la NVC oculta se caracteriza por presentar una o varias áreas de hiperfluorescencia poco homogénea, mal definida en sus contornos y presentar zonas de hipofluorescencia en su interior. A veces esta hiperfluorescencia se pone de manifiesto en tiempos medios suponiendo una dificultad añadida para su diagnóstico. Hay casos en los que se pueden distinguir en tiempos precoces imágenes de pseudoramilletes vasculares que no difunden colorante y que en tiempos tardíos incluso llegan a difuminarse. En tiempos tardíos, sobre el área de difusión, se pueden apreciar pequeños puntos hiperfluorescentes (pin-points). No obstante, la NVC oculta se puede presentar de forma aislada, descrita hasta aquí, o bien asociada a un DEP, es decir formando parte de un DEP vascularizado, entidad clínica aparte y bien definida, en la que no entraremos a discutir.

Además, la angiografía fluoresceínica va a permitirnos clasificar las membranas neovasculares según su localización en: extrafoveales cuando la lesión se localiza a más de 200 micras del centro de la zona avascular foveal (ZAF), yuxtafoveales cuando la lesión se encuentra entre 1 y 199 micras del centro de la ZAF o bien cuando existiendo sangre y/o bloqueo de fluorescencia entre 1 y 199 micras del centro de la ZAF, el borde posterior de la lesión se encuentra entre 200 y 2500 micras del centro de la ZAF; y subfoveales cuando se localiza debajo del centro de la ZAF. Esta clasificación es de gran importancia dado que la decisión terapéutica va a estar en función de la misma.

No podemos dejar de hablar en este apartado angiográfico de la importancia, en el diagnóstico, de la angiografía con verde de indocianina,

de extraordinaria ayuda para el estudio de NVC oculta aislada, o en casos donde la lesión queda oculta por hemorragias, exudados o DNE o DEP densos. Incluso mencionar un trabajo de Guyer y cols.<sup>213</sup> que en 1995 establecen una clasificación de las membranas según las características angiográficas que presentan, sobre una muestra de 1000 pacientes. Así, podrían presentar un patrón *focal* o “hot spots” (29% de los casos), patrón *en placas* (61% de los casos) o patrón *mixto* (el resto).

### ***1.2.1.3. Diferencias histológicas***

Además de las diferencias angiográficas entre NVC clásica y oculta, también podríamos establecer diferencias histológicas basándonos en diversos trabajos. Lafaut y cols.<sup>214</sup> en un estudio realizado sobre 31 membranas extraídas quirúrgicamente comprueban que las previamente catalogadas como clásicas tenían un predominio fibrovascular de localización subretiniana mientras que las ocultas se localizaban en el espacio sub-EPR.

Gass<sup>215</sup> distingue dos tipos fundamentales histológicos de NVC, el tipo 1 cuyo crecimiento se extiende en el espacio sub-EPR y el tipo 2 con crecimiento subretiniano. Incluso Spraul y cols.<sup>216</sup> proponen en 1997 una nueva clasificación en la que subdividen al tipo 2 en 2a o 2b en función de que tras la extracción no presenten un anillo de EPR alrededor de la membrana o sí, respectivamente.

Grossniklaus y el mismo Gass<sup>217</sup> determinan que por el aspecto o apariencia de los hallazgos en fondo de ojo y la edad del paciente se puede llegar a estimar la forma histológica de la neovascularización.

#### ***1.2.1.4. Evolución natural***

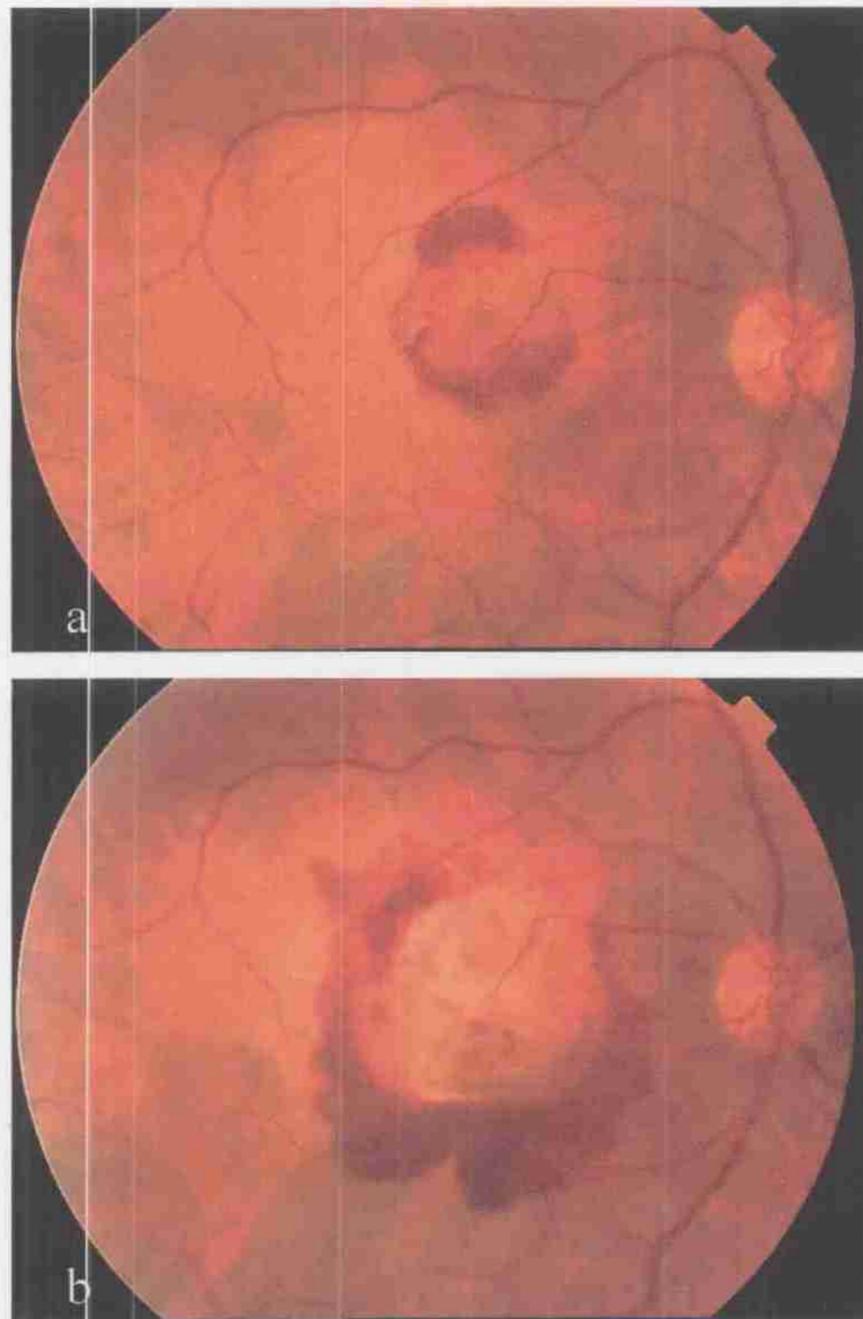
Podemos hacer referencia a la evolución que van a tener las MNC subfoveales basándonos en distintos estudios. Así, un trabajo de Guyer y cols.<sup>218</sup> tras analizar 94 ojos con MNC subfoveal de tamaño  $\leq 2.5$  diámetros de papila y una agudeza visual  $\geq 0.2$ , obtenían que un 77% de casos pierden al menos 4 líneas de visión y el 64% al menos 6 líneas tras un periodo de seguimiento de 18 meses. Bressler y cols.<sup>219</sup> analizan 58 ojos con MNC subfoveales, de los cuales 26 presentaban una agudeza visual inicial de 0.2 o mejor; a los 21 meses de seguimiento, de estos 26 pacientes el 85% había disminuido la agudeza visual en 2 o más líneas Snellen mientras que sólo el 15% restante mantenía la visión inicial. Bressler<sup>219</sup> además valora la evolución de 38 MNC yuxtafoveales durante el mismo periodo de seguimiento encontrando que el 3% mejoraban 2 o más líneas de visión, el 8% mantenía la visión inicial y el 89% restante perdía 2 o más líneas de visión.

En cuanto a las MNC extrafoveales, estudios como el del Macular Photocoagulation Study Group<sup>220</sup> comprueba que de los ojos no tratados el 60% pierden 6 o más líneas de visión a los 18 meses de seguimiento y el 62% a los 32 meses. Y que en el 75% de los casos, a los 3 años, las lesiones se habían extendido por debajo de la ZAF.

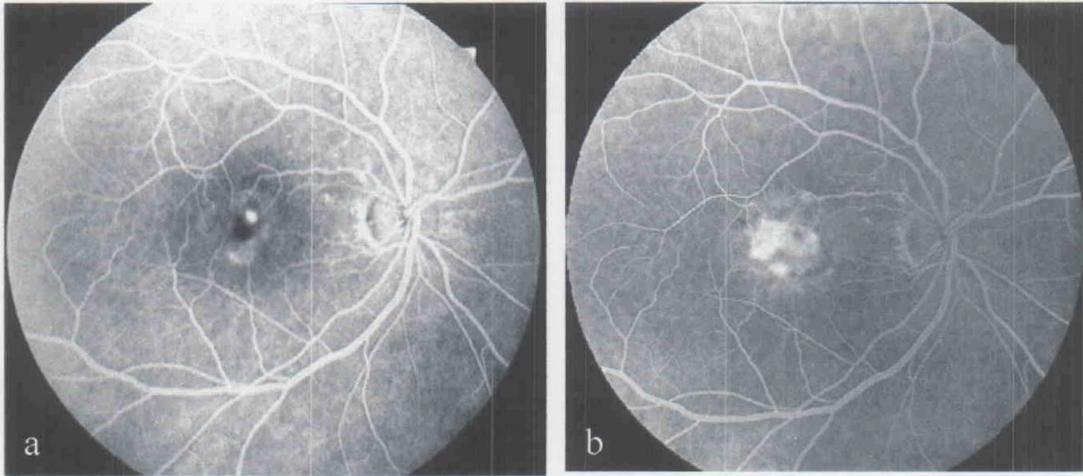
Soubrane<sup>221</sup> estima, a 5 años de seguimiento, que un 75% de los casos experimenta una extensión subfoveal.

Según Coscas<sup>222</sup> la evolución espontánea de las MNC visibles conduce a la ceguera legal a más del 75% de los casos sea cual sea el estado inicial. La visión se deteriora de forma rápida, y casi siempre es

inferior a 0.1 en un año de evolución. Incluso mencionar dos trabajos, uno de Klein <sup>223</sup> y otro de Vander <sup>224</sup> que han calculado un ritmo de crecimiento diario de estas membranas del orden de 10 a 18 micras respectivamente (**Figura 1 y 2**).



**Figura-1.** Se aprecia cuál es la evolución natural de una lesión neovascular de predominio subfoveal. 1.a) aspecto de la lesión en primera visita, 1.b) aspecto de la lesión tras 2 meses y 1 día.



**Figura-2.** Evolución natural de una lesión yuxtafoveal. 2.a) Aspecto angiográfico de la lesión 4 meses antes de ser valorado en nuestras consultas; 2.b) la lesión evolucionó y se convirtió en subfoveal. El paciente cumplía los criterios de selección y se incluyó en nuestro estudio.

En cuanto a la evolución de las MNC ocultas, ésta suele ser más lenta pero progresiva. Bressler y cols.<sup>225</sup> observan que de 84 pacientes que presentaban una agudeza visual inicial de 20/80 y tras un periodo de seguimiento de 28 meses el 21% había perdido entre 3 y 5 líneas de visión y el 41% 6 o más. Stevens<sup>226</sup> por su parte, estudia en 40 pacientes con MNC oculta varias variables en un periodo de tiempo de 9-12 meses, y observa que el 33% de las membranas doblaban su tamaño y que la media de pérdida de visión era de 2,5 líneas.

Por todo lo comentado hasta ahora se deduce que es de vital importancia el hecho de realizar un diagnóstico precoz para establecer de manera inmediata el tratamiento más adecuado para cada caso.

### ***1.2.1.4.1. Bilateralización de la NVC***

Aparecen numerosos trabajos que analizan las posibilidades de bilateralización del proceso. En la **tabla 4** mostramos una selección de los que creemos más significativos.

Tabla-4

	Nº Casos	Bilateralización (%)	Periodo seguimiento
Gass <sup>14</sup>	91	<b>34%</b>	<b>4 años</b>
Gregor <sup>197</sup>	104	<b>28%</b>	<b>1 año</b>
Chandra <sup>227</sup>	36	<b>36%</b>	<b>22 meses</b>
Bressler <sup>219</sup>	96	<b>13%, 22%, 29%</b>	<b>1, 2, 3 años resp.</b>
Strahlman <sup>228</sup>	84	<b>11%</b>	<b>27 meses</b>
Yuzawa <sup>229</sup>	27	<b>11%, 55%</b>	<b>1 y 3 años</b>

Una vez comprobado que el riesgo de bilateralización existe, podríamos preguntarnos si existen factores que sugieran que el riesgo es más elevado y previsible en estos casos, de tal manera que la insistencia en la autoexploración del paciente y nuestro seguimiento sea más considerado. El Macular Photocoagulation Study Group (MPS) <sup>199</sup> valora los factores de riesgo para desarrollar una NVC en el segundo ojo de pacientes con NVC yuxtafoveal o subfoveal por DMAE. Así, evaluando a 670 pacientes, obtienen un porcentaje absoluto de aparición de NVC en el segundo ojo del 36% en 5 años de seguimiento. Además, analizaron tres características del fondo de ojo (presencia de 5 o más drusas, hiperpigmentación focal y 1 o más drusas grandes) y un factor sistémico (hipertensión arterial) como posibles factores de riesgo. Vieron que los pacientes que no presentaban

ninguno de los factores de riesgo, a 5 años de seguimiento, la incidencia de NVC en el segundo ojo era del 7%; mientras que en aquellos que presentan los cuatro factores ésta se eleva al 87%. Por ello podemos considerar hallazgos guías estas alteraciones maculares a la hora de valorar la bilateralización de la lesión.

#### ***1.2.1.5. Tratamiento***

Teniendo en cuenta que la prevalencia de DMAE exudativa oscila, en diferentes estudios, entre un 5,3% establecido en el Framingham Eye Study <sup>2</sup> y un 27% en el estudio de Grey <sup>35</sup>. Y que va a determinar entre el 79% y el 90% de los casos de ceguera legal por DMAE <sup>230</sup>; han sido numerosos los procedimientos terapéuticos probados para intentar solucionar tan importante problema.

##### ***1.2.1.5.1. Fotocoagulación láser***

La fotocoagulación era, hasta hace poco, el único medio eficaz en el tratamiento de la MNC en los casos de DMAE exudativa con MNC visible.

Los trabajos del Macular Photocoagulation Study Group han venido a determinar estos resultados, tratando a pacientes con MNC de distinta localización, comparándolos con no tratados.

Así, por lo que respecta a las MNC de localización extrafoveal o localizadas a más de 200 micras del centro de la ZAF, concluyeron que a 18 meses de seguimiento el 60% de los ojos no tratados en comparación con el 25% de los tratados perdían 6 o más líneas de visión <sup>220</sup>. Y a los

cinco años el 64% de los no tratados perdían 6 o más en comparación con el 46% de los tratados <sup>231</sup>.

Por lo que a las MNC yuxtafoveales respecta, el MPS comprueba a 3 años que el 49% de los ojos tratados, en contraste con el 58% de los no tratados, perdían 6 o más líneas de agudeza visual <sup>232</sup>. Y a los 5 años la diferencia se mantenía, siendo para los no tratados del 65% y para los tratados del 55% <sup>233</sup>.

Cuando nos referimos a las MNC de localización subfoveal, el MPS encuentra que en el primer año de seguimiento la disminución en 6 o más líneas de visión aparecía en el 20% de los ojos tratados frente al 11% de los no tratados; pero a los 24 meses los términos se invierten, siendo del 20% para los tratados y del 37% para los no tratados <sup>234</sup>. A los 4 años el 22% de los tratados y el 47% de los no tratados habían perdido 6 o más líneas de visión <sup>235</sup>. Además, otro de los trabajos del MPS que estudia si el tamaño de la lesión y la agudeza visual iniciales podían o no influir en el resultado final del tratamiento, estimó que las MNC subfoveales con tamaño pequeño (< 1 diámetro de disco) y con baja visión ( $\leq 20/125$ ) eran las que más se beneficiaban del mismo <sup>236</sup>.

A pesar de los efectos beneficiosos del tratamiento láser, diversos estudios encuentran importantes tasas de recurrencias como se muestra en la **tabla 5**.

Tabla-5

	Recurrencias (%)	Periodo seguimiento
MPS <sup>237</sup>	<b>59%</b>	<b>5 años</b>
MMSG* <sup>238</sup>	<b>25%</b>	<b>1 año</b>
Sorensen <sup>239</sup>	<b>39%</b>	<b>1 año</b>
Soubrane <sup>221</sup>	<b>62%</b>	<b>5 años</b>

\* The Moorfields Macular Study Group

No obstante, y a pesar de los beneficios demostrados del tratamiento láser, éste va a estar limitado a menudo y a largo plazo por la alta frecuencia de las recidivas. Y del mismo modo va a suponer también una limitación en los casos de MNC subfoveales, donde no siempre el paciente y/o el oftalmólogo son capaces de aceptar el resultado inicial del mismo por mucha estadística que se baraje.

Cabría mencionar en este apartado la publicación de algunos trabajos estableciendo el interés del tratamiento láser selectivo del vaso nutricio en los casos de MNC subfoveales cuando previamente estos han sido perfectamente localizados ya sea con angiografía fluoresceínica o con verde de indocianina <sup>240,241,242</sup>.

#### ***1.2.1.5.2. Termoterapia transpupilar (TTT)***

Por otra parte destacar los trabajos hasta ahora publicados, pero basados en estudios piloto, sobre el tratamiento de las MNC en la DMAE con Termoterapia Transpupilar (TTT), en el que el láser utilizado es un láser diodo de 810 nm de longitud de onda, con un tiempo de exposición de

1 minuto y con un diámetro de spot grande, cuya dimensión oscilará (0.5, 0.8, 1.2, 2.0 y 3 mm) en función de las medidas predeterminadas en un adaptador, pudiendo obtener un tamaño de spot real (en retina) mayor en función de la lente que se vaya a utilizar según el coeficiente de magnificación de la misma.

Entre estos trabajos cabría mencionar los de Reichel y cols.<sup>243</sup> que establecen que la TTT evita la pérdida de 3 o más líneas de agudeza visual en el 75% de los 16 casos de MNC ocultas tras una media de seguimiento de 13 meses. Miller-Rivero y cols.<sup>244</sup> tratan 30 ojos (22 con MNC oculta y 8 con MNC clásica) y en conjunto el 70% de los tratados estabilizaron o mejoraron su agudeza visual. Newsom<sup>245</sup> por su parte, aplican la TTT en casos de MNC ocultas y clásicas. Para las ocultas mejoran o estabilizan su agudeza visual en el 71.8% (7.2 meses de seguimiento) y para las clásicas en el 66.6% (6.7%).

La técnica, aunque sencilla, requiere un control en todo momento, con buena visualización del área tratada ya que el efecto en retina no debe ser visible durante la aplicación del láser por que significaría un sobrecalentamiento de la misma, con probable quemadura del neuroepitelio. Además deben realizarse reajustes en la energía seleccionada en función de diversos factores como son: tamaño de la lesión, grado de pigmentación, presencia o no de catarata, miopía, tipo de lente usada (según la magnificación que proporcione).

No obstante se ha iniciado un estudio denominado TTT4CNV, randomizado, que establecerá la eficacia y seguridad del tratamiento.

### ***1.2.1.5.3. Radioterapia***

La radioterapia como medio terapéutico para conseguir una regresión de neovascularización está bien documentada. Se ha podido comprobar dicho efecto en cultivo de células endoteliales vasculares<sup>246</sup>, regresión de hemangiomas coroideos<sup>247,248,249</sup>.

En la DMAE exudativa, diversos estudios no aleatorizados han encontrado un beneficio de dicha técnica en casos de MNC subfoveales. Así, podríamos mencionar los trabajos de Chakravarthy y cols.<sup>250</sup> que encuentran una mejora o estabilización en el 78% y en el 63% de los pacientes tratados a los 6 y 12 meses de tratamiento; efecto positivo que se mantiene a los 24 meses de seguimiento<sup>251</sup>. Finger y cols.<sup>252</sup> obtuvieron una mejoría de la agudeza visual a los 9 meses del 64% y del 77% en pacientes con MNC clásica y oculta respectivamente. Kobayashi y Kobayashi<sup>253</sup> además establecen, en un estudio, como factor favorable para respuesta a radioterapia, lesiones pequeñas ( $\leq 1.5$  mm) y buena agudeza visual ( $\geq 60/200$ ).

Por otro lado, existen también estudios no aleatorizados que no encuentran beneficios de este tratamiento como pueden ser los de Stalmans y cols.<sup>254</sup> que tras tratar a 111 pacientes no observaron una mejoría significativa en agudeza visual con respecto a los no tratados así como no control sobre el crecimiento de las lesiones. Spaide y cols.<sup>255</sup> estudiaron a 91 pacientes con MNC subfoveales y lo compararon con 119 pacientes que participaron como grupo control en un estudio comparativo entre interferón y observación. Vieron que el 49% de los tratados perdieron 3 o más líneas de visión en 1 año, en comparación con el 38% de los pacientes control.

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego realizado en Alemania, se estudiaron a 205 pacientes (101 tratados y 104 control). Y no encontraron beneficio tras un año de seguimiento en la agudeza visual de los pacientes tratados <sup>256</sup>.

En cuanto a los efectos secundarios más frecuentemente descritos se encuentran: sequedad ocular, catarata, retinopatía por radiación, neuropatía óptica, coroidopatía, glaucoma neovascular <sup>256,257,258</sup>. Cabría además mencionar un efecto secundario descrito, pero poco frecuente, que es la aparición de una NVC secundaria a radiación. Spaide y cols. <sup>259</sup> describe este tipo de proliferación vascular en 19 de 193 ojos con MNC subfoveal que fueron tratados con radiación.

Por todo ello consideramos que la radioterapia es una terapia, al menos controvertida, para el tratamiento de las MNC subfoveales, por lo que no la consideramos en este momento como de primera elección.

#### ***1.2.1.5.4. Tratamiento quirúrgico***

##### ***1.2.1.5.4.1. Cirugía submacular***

Con esta cirugía, se consigue, tras realizar una vitrectomía y una retinotomía, extraer la membrana neovascular de su localización.

Lambert y cols. <sup>260</sup> publican el primer trabajo sobre cirugía submacular para la extracción de MNC en el contexto de una DMAE, realizado sobre 10 pacientes. Comprueban una mejoría visual en 7 a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, Thomas y cols. <sup>261</sup> evalúan los resultados de forma retrospectiva de 41 ojos con MNC por DMAE a los

que se intervino con cirugía submacular, con un seguimiento medio de 15 meses. La agudeza visual mejoró sólo en 5 pacientes (12%), con una agudeza visual de 20/40 o más en sólo 2 pacientes.

Gass <sup>215</sup> intenta dar explicación a estos resultados basándose en que en la DMAE las MNC se localizan predominantemente entre EPR y la membrana de Bruch, lo que él define como MNC tipo 1. Esto significa que en la extracción de la membrana, parte del EPR va a quedar adherido a la misma, quedando un importante defecto de éste, con la consecuente pérdida funcional en el área tratada. Esto lo comprueba comparando con los casos de MNC extraídas a ojos con presunta histoplasmosis ocular, las cuales se localizan de preferencia en el espacio subretiniano, es decir, son las clasificadas como del tipo 2; y donde los resultados eran más favorecedores.

Hay algunos trabajos como el de Merrill y cols. <sup>262</sup> que intentan definir qué características de las lesiones se relacionan con mejores resultados visuales. Así, estudian de forma retrospectiva 64 casos de MNC subfoveales en DMAE y observan que aquellos pacientes que presentaban agudezas visuales más bajas, membranas grandes (> 2 DA) y mínimo componente hemorrágico eran los que mejores resultados quirúrgicos presentaban.

En este tipo de cirugía se ha estimado una tasa de recurrencia del 40% según el trabajo de Ormerod y cols. <sup>263</sup> tras un seguimiento de 2 años de diez pacientes operados; y del 46% en el trabajo de Thomas <sup>261</sup>.

#### ***1.2.1.5.4.2. Transposición macular***

Consiste en realizar una recolocación de la retina fuera del área de acción de la lesión neovascular. Esto se puede conseguir mediante la realización de dos técnicas: a) retinotomías de 360° o de 180° y b) traslación parcial con pliegue escleral.

La primera de las técnicas fue desarrollada por Eckardt<sup>264</sup> y consiste en conseguir un desprendimiento de retina total, retinotomía 360° y recolocación de la retina tras rotación de la misma. Técnica muy laboriosa y que requiere de cirugía de músculos para corregir la ciclorsión postoperatoria. Una variante de la técnica es la retinotomía 180°. El desprendimiento de retina y la diplopia e inclinación de los objetos son las complicaciones más frecuentes.

La segunda de las técnicas fue propuesta por De Juan<sup>265</sup> consistente en, tras provocar un desprendimiento de retina, realizar un pliegue escleral para luego reaplicarse de nuevo la retina pero ya en otro lugar, separada de la lesión. La MNC será tratada posteriormente con láser. Consiste en definitiva, en que la lesión que era subfoveal se haga extrafoveal. Fujii y cols.<sup>266</sup> describen, tras revisar 153 ojos de 151 pacientes de forma retrospectiva, las siguientes complicaciones: desprendimiento de retina (17.4%), roturas retinianas (13.4%), agujero macular (7.8%), pliegue macular (4.6%) y hemorragia intraocular (vítrea, subretiniana o coroidea en el 9.2%).

Serán necesarios estudios prospectivos, randomizados para determinar la eficacia y seguridad de estos procedimientos quirúrgicos.

### ***1.2.1.5.5. Inhibidores de la angiogénesis***

#### ***1.2.1.5.5.1. Corticoterapia***

Challa y cols.<sup>267</sup> publican los resultados de 30 ojos de 28 pacientes afectados de MNC subfoveal y yuxtafoveal no accesibles a tratamiento láser tras un periodo de seguimiento de 18 meses, donde aplicaron inyección intravítrea de 4 mg de acetato de triamcinolona y observaron que el 55% de los 20 pacientes que presentaban una agudeza visual inicial 6/60 o más mantenían la visión (+/- 1 línea de visión) y el 30 % de los restantes (6 ojos) presentó una disminución severa de visión (6 o más líneas). La visión mejoró de 5 a 6 líneas en 3 de los 10 ojos que presentaban una agudeza visual inicial de 3/60 o menos. Observaron como complicaciones más frecuentes la catarata y la elevación de la presión intraocular.

Otros trabajos como el de Danis y cols.<sup>268</sup> obtienen, al estudiar 27 pacientes seguidos durante 6 meses, resultados de agudeza visual significativamente mejores que en los pacientes no tratados.

Actualmente se investiga la acción antiangiogénica de un esteroide angiostático, el acetato de Anecortave. Ha demostrado su efecto en neovascularización en rata<sup>269</sup>, así como en la restricción del crecimiento de un tumor muy vascularizado (melanoma uveal con línea celular 99E1) implantado en cámara anterior de ratones<sup>270</sup>.

#### ***1.2.1.5.5.2. Talidomida***

Como sabemos la Talidomida fue utilizado como sedante y presentaba graves efectos teratogénicos en el desarrollo de extremidades en

recién nacidos de madres que habían tomado el medicamento. Existen estudios como el de D'Amato y cols.<sup>271</sup> que comprueban el efecto antiangiogénico del fármaco, produciendo regresión de neovascularización corneal en conejos, inducida por el factor de crecimiento fibroblástico básico. No obstante existen algunos trabajos en desarrollo que intentan valorar la eficacia del tratamiento.

#### ***1.2.1.5.5.3. Interferón- $\alpha$ 2.***

Estudios como los de Miller y cols.<sup>272</sup> comprueban el efecto de regresión de la neovascularización de iris que produce el medicamento administrado sistémicamente en monos. En los 8 animales tratados se produce regresión de la neovascularización.

Fung<sup>273</sup> publica un trabajo realizado sobre 7 pacientes con MNC subfoveal tratados con interferón. Seis pacientes, presentaban un tamaño de lesión  $\leq 1$  diámetro de disco y unas agudezas visuales entre 20/40 y 20/100; de ellos, cinco alcanzaron una agudeza entre 20/25 y 20/70, con reducción del tamaño del escotoma.

Pero Chan y cols.<sup>274</sup> que tratan 24 pacientes con interferón subcutáneo sólo observan disminución en el tamaño y mejoría en las características angiográficas en 5 pacientes; respuesta que se mantiene a lo largo del tiempo tan sólo en 3 de los cinco. Por tanto en la mayoría de los pacientes (79%) permanecieron igual o empeoraron. Además todos presentaron algún tipo de manifestación secundaria al tratamiento.

Otro estudio realizado por el Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group<sup>275</sup>, randomizado, doble ciego, multicéntrico,

sobre 481 pacientes y 1 año de seguimiento, revela que 38% de los placebos perdían al menos 3 líneas de visión en comparación con el 50% de los pacientes tratados, llegando a la conclusión de que el interferón- $\alpha$ 2 resulta ineficaz en el tratamiento de la NVC secundaria a DMAE.

#### ***1.2.1.5.5.4. Factor de crecimiento vascular endotelial(VEGF)***

Existen diversos y variados datos que muestran al VEGF como mediador en la proliferación neovascular. Así, hay trabajos que encuentran niveles elevados de este factor en casos de retinopatía diabética proliferativa <sup>276</sup>, glaucoma neovascular <sup>277</sup> y retinopatía del prematuro <sup>278</sup>. Otros comprueban cómo la inyección intravítrea de VEGF puede producir el desarrollo de neovascularización en iris de primates <sup>279</sup>, y cambios isquémicos y microangiopatía <sup>280</sup>. Se ha podido comprobar que las células del EPR son fuente de producción de este factor y que la hipoxia incrementa su expresión, promoviendo la proliferación de células endoteliales <sup>281</sup>. Incluso un estudio de Adamis y cols. <sup>282</sup> observan que inyectando un anticuerpo monoclonal anti-VEGF se previene la aparición de neovascularización en iris asociada a isquemia retiniana en primates.

Teniendo en cuenta estos estudios cabe suponer que el uso de un inhibidor del VEGF podría ser un tratamiento potencial en la NVC secundaria a DMAE. Así surge el estudio del Eyetech Study Group <sup>283</sup> que publica en abril del presente año los primeros resultados preclínicos y de fase IA de un anti-VEGF pegylated aptamer . Han tratado 15 pacientes con MNC subfoveal secundaria a DMAE y observan que el 80% de los pacientes estabilizan o mejoran la visión 3 meses tras el tratamiento, y que el 26.7% mejoran 3 o más líneas en el mismo periodo de seguimiento. Tendremos que esperar a los resultados definitivos de este estudio.

### ***1.2.1.5.6. TERAPIA FOTODINÁMICA***

De forma muy sencilla podríamos decir que el procedimiento mediante el cual tratamos una patología usando un fármaco que para actuar necesita de un estímulo luminoso recibe el nombre de “*terapia fotodinámica*”. Por lo tanto fotosensibilizador y estímulo luminoso han de coincidir.

El concepto de terapia fotodinámica no es un concepto nuevo. Tanto Raab <sup>284</sup> como Von Tappeiner <sup>285</sup> demostraron el efecto químico que producía la luz en sistema biológico y el papel del oxígeno en estas reacciones, respectivamente. Desde entonces diversos autores, basados en estos estudios, han utilizado la técnica para el tratamiento de distintos tipos de tumores <sup>286,287,288,289</sup>.

La mayoría de los trabajos utilizaban fotosensibilizadores obtenidos a partir de porfirina o sus variantes. Estos primeros fármacos presentaban gran capacidad fototóxica, pero la capacidad de fotosensibilización dérmica era prolongada y requería de varias semanas de precauciones para evitar efectos secundarios. Posteriormente se han desarrollado fármacos de segunda generación con iguales efectos pero con características farmacocinéticas más viables, como pueden ser: tin etil etiopurpurina (SnET2), cloroaluminio sulfato ftalocianina, naftalocianina silicona, derivado monoácido de benzoporfirina (verteporfino) <sup>290</sup>.

#### ***1.2.1.5.6.1. Veteporfino***

Verteporfino, también denominado como derivado benzoporfirínico monoácido (BPD-MA), es una molécula fotosensibilizadora de segunda

generación obtenida a partir de porfirina. La fórmula molecular es C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, con un peso molecular de 718.81. Es la mezcla equivalente de dos regioisómeros, con dos enantiómeros cada uno <sup>291</sup>. Dada su formulación tiene una preparación a base de lípidos, lo que la hace lipofílica. Ello explicaría algunas de sus propiedades farmacocinéticas.

La molécula tiene un espectro de absorción amplio, presentando varios picos. El más significativo lo presenta en un rango entre 680 y 695 nm <sup>291</sup>, lo cual supone una absorción de luz a una longitud de onda de 690 nm que es luz roja.

#### ***1.2.1.5.6.2. Mecanismo de acción***

Hay estudios <sup>292</sup> que sugieren que el fármaco se une a lipoproteínas de baja densidad (LDL) mediante un proceso de endocitosis, con especial selectividad por el endotelio neovascular <sup>293</sup>, probablemente por una mayor expresión en estas células de receptores de LDL <sup>294</sup>. La molécula es integrada al interior celular y se fija a distintos componentes intracelulares <sup>292</sup>. Cuando verteporfino es expuesto a la radiación láser sufre un cambio de estado básico no-combinado a estado excitado de triplete, iniciando una serie de reacciones que fundamentalmente son: la formación de radicales libres reactivos y la transferencia de su energía al oxígeno no combinado convirtiéndolo en oxígeno altamente reactivo. Ambas reacciones pueden provocar citotoxicidad, con daño estructural y funcional <sup>295</sup>. El efecto final puede ser el daño al tejido vascular como consecuencia de la formación de un coágulo o trombo intraluminal provocando la muerte celular y la necrosis del tejido fibrovascular <sup>296</sup>.

### ***1.2.1.5.6.3. Estudios preclínicos y clínicos***

Estudios previos aplicando verteporfino en el tratamiento de melanomas experimentalmente inducidos han demostrado el cierre vascular y la necrosis de los mismos <sup>296,297,298</sup>.

Así mismo, diversos estudios aplicando verteporfino en neovascularización subretiniana experimental han demostrado el cierre de la misma, minimizando el daño alrededor de los tejidos tratados permaneciendo el tejido retiniano viable <sup>299,300,301,302,303,304</sup>.

Con estos estudios preclínicos se establecía una seguridad y eficacia del uso de verteporfino en el tratamiento de la neovascularización coroidea. Pero esto debía ser estudiado en el hombre y se inicia un ensayo clínico en el que se pretende establecer los efectos de un solo tratamiento fotodinámico con verteporfino en 128 pacientes con MNC subfoveal secundaria a DMAE, evaluando la seguridad del mismo <sup>305</sup>. En él concluyeron que los efectos secundarios sistémicos eran raros, y los efectos oculares podrían atribuirse a la evolución natural de la DMAE. A su vez, con el régimen en el que usaban una dosis de verteporfino de 6mg/m<sup>2</sup> infundido durante 10 minutos y aplicación de láser a los 15 minutos tras el inicio de la infusión, así como una dosis de luz de 50-J/cm<sup>2</sup>, encontraban el cambio más favorable en la agudeza visual a las 4 semanas (+1.1 líneas), así como más alto porcentaje de ausencia de escape de fluoresceína a las 4 semanas y más bajo porcentaje de pacientes con progresión de membrana clásica a las 12 semanas.

Tras estos resultados, un siguiente estudio se plantea si el retratamiento (repetir el tratamiento con verteporfino a diferentes tiempos,

dosis de luz y tiempos de infusión) es seguro (no causando efectos sistémicos significativos, pérdida de visión o efectos retinianos adversos) y efectivo (cese de escape de fluoresceína y/o recurrencia). Los resultados demostraban dicha seguridad y eficacia a corto plazo <sup>306</sup>.

Se precisaba entonces de un ensayo clínico, fase III, randomizado, multicéntrico, doble ciego, con control placebo, que comprobara estos resultados a largo plazo, y así se puso en marcha. Este ensayo fase III incluye a su vez dos fases: fase IIIa constituida por el denominado estudio TAP (tratamiento de DMAE con Terapia Fotodinámica), que englobó 2 ensayos clínicos de idéntico protocolo; y uno fase IIIb o estudio VIP (ensayo de Verteporfino en Terapia Fotodinámica).

Con el ensayo TAP se inicia un ensayo clínico a dos años vista con 609 pacientes asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con verteporfino o con placebo, participando en el mismo 22 centros entre Norte América y Europa. El tratamiento consistía en la infusión lenta durante 10 minutos de una dosis de medicamento a razón de  $6\text{mg}/\text{m}^2$  de superficie corporal, con la aplicación, a los 15 minutos de haber comenzado la infusión, de una dosis de luz de  $50\text{ J}/\text{cm}^2$  a 689 nm, a una intensidad de  $600\text{mW}/\text{cm}^2$  durante 83 segundos y usando un tamaño de spot 1000 micras mayor que la mayor dimensión lineal de la lesión. Cada tres meses se realizaba una exploración y se repetía el tratamiento si la angiografía mostraba escape de fluoresceína. El parámetro principal era determinar el porcentaje de ojos que presentaban una pérdida menor de 15 letras (pérdida menor de 3 líneas de visión). Incluía a pacientes con edad  $\geq 50$  años, la lesión debía tener componente clásico (se permitía componente oculto), la longitud lineal mayor de la lesión no debía superar al diámetro de un círculo de 9 áreas de disco (aproximadamente 5400 micras) y el ojo tratado

debía tener una agudeza visual corregida de al menos 34 y no más de 73 letras (una equivalencia en escala Snellen de 20/200 a 20/40).

Tras un año de seguimiento <sup>307</sup>, 246 ojos de los 402 ojos tratados (61.2%) en comparación con 96 de los 207 asignados a grupo placebo (46.4%) habían perdido menos de 15 letras de agudeza visual con respecto a la situación basal. Y en el análisis de subgrupos, el efecto beneficioso de verteporfino se hacía patente cuando el área de la lesión clásica ocupaba el 50% o más de la lesión, en cuyo caso el 67.3% de los tratados en comparación con el 39.8% de los no tratados perdían menos de 15 letras de visión.

Tras dos años de seguimiento <sup>308</sup> se pudo comprobar que 213 (53%) pacientes de los 402 tratados comparados con 78 (37.7%) de los 207 no tratados perdieron menos de 3 líneas de visión. Y en el subgrupo de análisis con MNC predominantemente clásica 94 (59.1%) de los 159 tratados en comparación con 26 (31.3%) de los 83 no tratados perdían menos de 3 líneas de agudeza visual con significación estadística. Para lesiones mínimamente clásicas (> 0% y < de 50% de la lesión) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. La visión se mostró inalterada o mejoró (aumento de una línea o más de visión) en el 32% de los tratados en comparación con el 18% de los no tratados tras estos dos años de seguimiento. En cuanto a los resultados angiográficos se pudieron destacar dos hechos: 1) que los pacientes tratados tenían más probabilidades de ausencia de fuga (45%) que los no tratados (21%); 2) el tamaño de la lesión a los 2 años no fue superior a 6 áreas de disco en el 56% de los ojos tratados en comparación con el 25% de los placebos. Se constató que en los pacientes tratados con verteporfino el número medio de tratamientos realizados en el primer año fue de 3,4, reduciéndose en el segundo año a

2,1. No apreciándose un incremento en la incidencia y gravedad de los efectos secundarios.

Con estos estudios se concluía que la terapia fotodinámica con verteporfino disminuye el riesgo de pérdida moderada-severa de agudeza visual de forma segura en los casos de MNC predominantemente clásica en el contexto de una DMAE neovascular.

## II. MATERIAL Y METODO

## II.1. MATERIAL HUMANO

### *II.1.1. Pacientes y criterios de selección*

Para este estudio iniciamos, en nuestro centro, el seguimiento de 28 pacientes (32 ojos) desde fecha 1 de enero de 2000 hasta 1 de enero de 2002 para evaluar el tratamiento fotodinámico en lesiones neovasculares en el contexto de una DMAE. De los 28 pacientes 15 (53,6%) eran mujeres y 13 (46,4%) hombres. Dichos pacientes debían cumplir los siguientes criterios para poder ser seleccionados e incluidos en el estudio:

- 1.- edad igual o superior a 50 años,
- 2.- presencia de una MNC predominantemente clásica ( $\geq 50\%$  del área de la lesión) secundaria a DMAE, con afectación del centro de la zona avascular foveal (subfoveal). La lesión podía tener componente oculto.
- 3.- la distancia lineal máxima de la lesión debía ser  $\leq$  a 5400 micras (incluyendo sangre, bloqueo de fluorescencia y/o desprendimiento de EPR).
- 4.- la mejor agudeza visual debía estar comprendida en valores  $\geq 0.05$  y  $\leq 0.5$ .
- 5.- no haber recibido otro tipo de tratamiento.

### *II.1.2. Examen clínico y pruebas complementarias*

A todos los pacientes se les realiza una pormenorizada historia clínica incluyendo antecedentes familiares y personales de enfermedades generales y oculares, así como de determinadas características y hábitos del paciente. En la exploración oftalmológica se recogía agudeza visual (con optotipo Snellen y previa corrección de refracción), exploración con rejilla de Amsler, biomicroscopía con lámpara de hendidura, retinografía y angiografía fluoresceínica. Además se determinó la existencia de hábito tabáquico, padecimiento de hipertensión arterial y/o enfermedades cardio-circulatorias y la presencia o no de cristalino.

Para la realización de las retinografías y angiografías durante los 12 primeros meses utilizamos un retinógrafo Kowa RC-XV, usando películas de 35 mm y realizando las mediciones de las lesiones sobre los negativos, previa valoración con estereoscopio de la extensión de las mismas. A partir de enero del 2001 estas exploraciones fueron efectuadas con sistema digital, usando un retinógrafo Topcon modelo TRC-50 IX. Las medidas se realizaban siempre con las imágenes tomadas con un ángulo de 30° que proporcionaba una magnificación de 2.5 en el retinógrafo Kowa y de 50° con una magnificación de 1.84 en el Topcon.. El software usado para el análisis digital fue la versión 2.00 de IMAGEnet 2000 de Topcon. Estas medidas se efectuaban en tiempos intermedios de la serie angiográfica oscilando entre los 4 y 6 minutos. Si bien recogíamos tiempos muy tardíos en todas las series (10-12 minutos).

## **II.2. APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO**

### ***II.2.1. Fármaco y cálculo de la dosis***

El fármaco usado es Verteporfino (Visudyne®) fabricado por QLT Inc. y comercializado por Novartis Ophthalmics.

Previa medida del peso y talla del paciente y calculada la superficie corporal, según nomograma estándar, se determina la dosis del fármaco a razón de  $6 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal. En un vial del fármaco se diluyen 7 ml de agua estéril para inyectables obteniéndose un volumen total de 7.5 ml. La concentración es de 2 mg/ml de verteporfino. Una vez reconstituido el vial debemos obtener mediante disolución la dosis correspondiente de  $6 \text{ mg/m}^2$ . De esta manera obtenemos un volumen determinado de disolución que deberemos completar con suero glucosado o dextrosa al 5% para inyección hasta un volumen total de 30 ml.

### ***II.2.2. Método de aplicación***

La aplicación conlleva dos fases:

- a) Administración mediante bomba de infusión a una velocidad de 3 ml/min, es decir la infusión se efectúa durante 10 minutos. Durante esta fase tanto la jeringa como el sistema de infusión están recubiertos para evitar la exposición a la luz del medicamento. Siempre utilizamos catéteres de 18, 20 ó 22 gauge que permanecen colocados durante todo el procedimiento y que facilitarían en gran medida actuar en caso de presentarse algún efecto secundario grave.

- b) Aplicación del láser, tras 5 minutos del final de la infusión, y previa selección del tamaño final del spot. Este tamaño será la suma del diámetro máximo de la lesión más 1000 micras, para obviar los pequeños movimientos que pueda realizar de forma involuntaria con el ojo el paciente así como el oftalmólogo con la lente.

Utilizamos el láser VISULAS 690 de Carl Zeiss (longitud de onda  $689 \pm 3$  nm) y VISLINK, dispositivo adaptado para la lámpara de hendidura y que permite el ajuste de tamaños de spot entre 500 y 6400 micras. Los parámetros que vamos a usar son:

- Intensidad de luz de  $600 \text{ mW/cm}^2$
- Dosis de luz de  $50 \text{ J/cm}^2$
- Duración de 83 segundos

Hemos utilizado para la aplicación una lente de contacto de campo amplio, Mainster Wide Field (Ocular Instruments, inc.).

Una vez aplicado el tratamiento se le proporcionan unas gafas de protección así como una tarjeta donde se recogen normas básicas para prevenir reacciones de fotosensibilidad. Del mismo modo portará un brazalete identificativo donde se recoge su nombre, el día, la hora, el tratamiento que ha recibido y un número de teléfono de contacto. Deberá evitar la exposición directa al sol así como a fuentes de luz muy brillantes durante 48 horas, tras lo cual puede realizar su actividad habitual de forma normal. Se le indica que se ponga en contacto al día siguiente para

comunicar si ha existido algún efecto adverso, que es recogido en su historia.

Tras el primer tratamiento se revisa al mes y medio y a los tres meses para ver la evolución tanto subjetiva como objetiva del proceso. Posteriormente todos los pacientes tratados son revisados cada tres meses si la lesión no presentaba escape; o cada mes y medio en el caso de que existiera aún actividad de la misma pero no se cumplieran criterios de retratamiento. En cada revisión trimestral se analizaban de nuevo la agudeza visual, control con rejilla de Amsler, biomicroscopía, retinografía y angiografía fluoresceínica.

### **II.3. CRITERIOS DE RETRATAMIENTO**

Estimábamos el retratamiento siempre que existiera una fuga progresiva de fluoresceína, evidente desde tiempos precoces y que se extendiera por fuera de los límites iniciales, lo que indicaría progresión de la lesión. Por el contrario, si la lesión no presentaba fuga no se trataba nunca. O si existía escape mínimo (definido por el TAP angiographic grading system como área de escape de fluoresceína por MNC que ocupe < del 50% del área determinada en el momento basal) y evolución clínica favorable tanto subjetiva (agudeza visual, escotoma y metamorfopsia) como objetiva (biomicroscopía), decidíamos no retratar. Pero, en el mismo caso anterior, si existía una disminución de la agudeza visual, empeoramiento de la metamorfopsia o algún signo biomicroscópico nuevo (sangre, exudación lipídica) la decisión era el retratamiento. (Ver **tabla 6**).

Tabla-6

Criterios de retratamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>- Progresión del escape por fuera de los límites iniciales.</li><li>- Si existía escape mínimo pero la exploración clínica empeoraba</li></ul>
Criterios de no retratamiento
<ul style="list-style-type: none"><li>- Ausencia de escape.</li><li>- Si existía escape mínimo pero la evolución clínica se estabilizaba o mejoraba.</li></ul>

## II.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

### *II.4.1. Tamaño muestral*

Se determinó un tamaño muestral de 32 ojos (28 pacientes) para estimar el porcentaje de pacientes que pierden dos o más líneas de visión en una población finita, estimándose (a partir de estudios previos) un porcentaje esperado del 2%, siendo el peor resultado del 7% y un nivel de confianza del 95%.

#### ***II.4.2. Análisis estadístico***

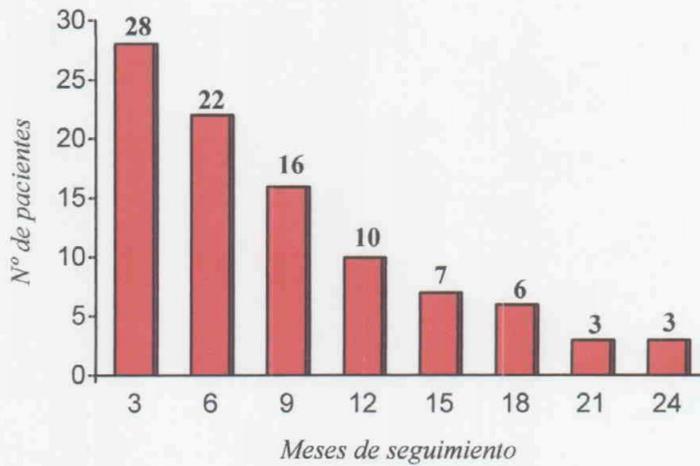
Consistió en una depuración inicial de datos que detectaron observaciones aberrantes (outliers y valores extremos), así como otras características de la muestra. Un análisis descriptivo nos resumió los datos mediante medias y desviaciones típicas (o en su defecto medianas y rangos intercuartílicos) para la información numérica y tablas de distribución de frecuencias (absolutas y porcentajes) para la información cualitativa. Para describir la relación entre variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia. Por último, determinamos estimaciones puntuales y por intervalos de confianza al 95% para el porcentaje de pacientes que perdían 2 o más líneas de agudeza visual en un año de seguimiento.

Este análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 10.0.

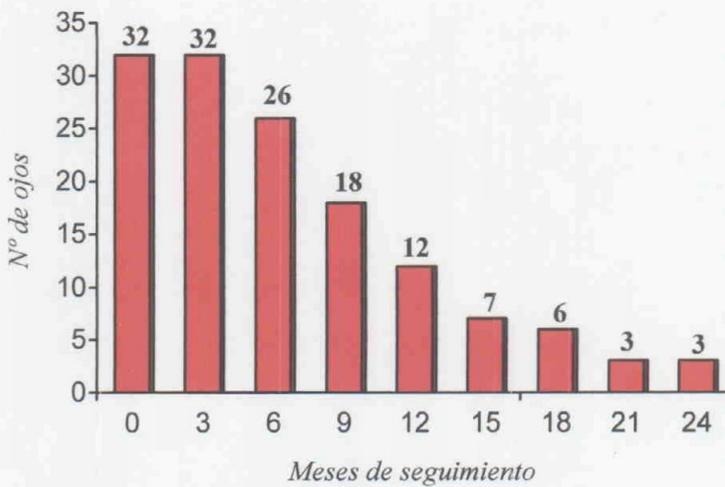
### **III. RESULTADOS**

### III.1. SEGUIMIENTO

El estudio incluyó 32 ojos de 28 pacientes de los cuales 16 (57,1%) eran mujeres y 12 (42,9%) hombres. En las **figuras 3 y 4** se representan el número de pacientes y de ojos que permanecen en los distintos tiempos de seguimiento.



**Figura-3.** Número de pacientes que permanecen en los distintos tiempos del estudio.



**Figura-4.** Número de ojos que son valorados en los distintos tiempos del seguimiento.

El tiempo medio de seguimiento fue de  $10,1 \pm 6,3$  meses.

La edad media de los pacientes fue de  $73,4 \pm 8,4$  años. La edad mínima fue de 57 años y la máxima de 86. En la **tabla 7** se expresa el número de pacientes por grupo de edades.

Tabla-7

Intervalos de edad (años)	Nº pacientes	%	% acumulado
55-59	3	10,7	10,7
60-64	2	7,1	17,8
65-69	2	7,1	24,9
70-74	6	<b>21,4</b>	46,3
75-79	8	<b>28,6</b>	74,9
80-84	6	<b>21,4</b>	96,3
85-90	1	3,6	100
Total	28	100	

Se puede observar cómo el mayor número de pacientes están comprendido entre 70 y 85 años de edad.

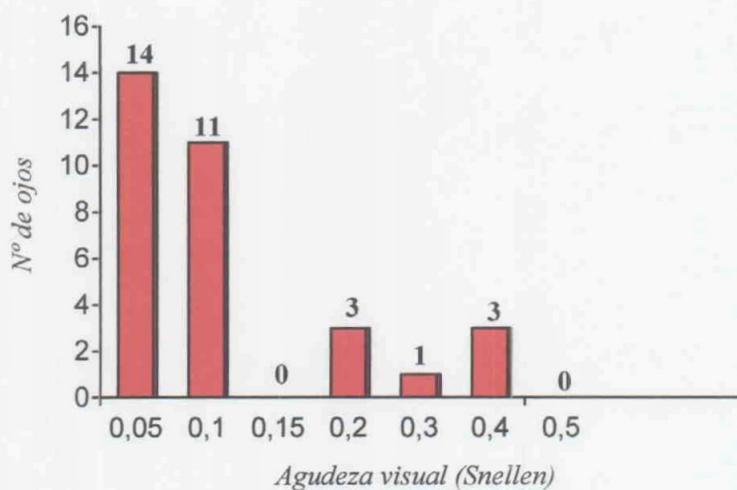
El número de pacientes que decide abandonar el estudio es de 14 (50%) a lo largo del seguimiento. 6 (42,8%) lo hace antes de los seis meses, 4 (28,6%) entre los seis y nueve meses; y 4 (28,6%) entre los nueve y doce meses. Los motivos que determinaron el abandono del estudio se resumen en la **tabla 8**.

Tabla-8

Causas abandono	Nº pacientes
No cubre expectativas	3
No más angiografías	2
Coste elevado	2
Enfermedad general	2
Traslado a otro país	1
Efecto secundario	1
Causa no conocida	3
Total = 14	

### III.2. EVOLUCIÓN DE AGUDEZA VISUAL

Los valores de agudeza visual inicial recogidos oscilaron entre un mínimo de 0,05 y un máximo de 0,4 y su distribución se representa en la **figura 5**.



**Figura-5.** Distribución del número de casos según la agudeza visual inicial.

Podemos apreciar cómo el 78% (25) de los casos presentaban una agudeza visual  $\leq$  de 0,1, lo que indica la importante demora que existe desde que el paciente aprecia la disminución de la agudeza visual hasta que es valorado en consulta.

Analizamos la evolución de las agudezas visuales en cada revisión y las comparamos con las agudezas visuales iniciales, en los casos que hasta ese momento seguían en el estudio, obteniendo los resultados de la **tabla 9**. Estos resultados quedan reflejados en las **figuras 6, 7 y 8**.

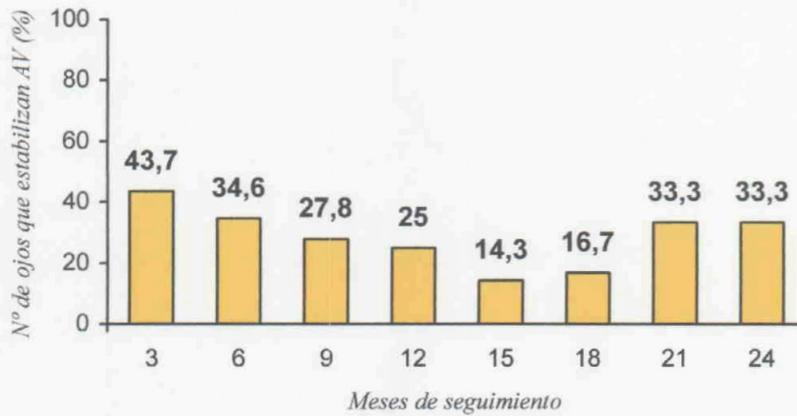
Tabla-9

Seguimiento (meses)/evolución agudeza visual (ojos)	Nº casos seguidos	%	Nº pacientes seguidos	
3	mejoran *	5	15,6	28
	estabilizan	14	43,7	
	pierden **	13	40,6	
6	mejoran	7	27	22
	estabilizan	9	34,6	
	pierden	10	38,4	
9	mejoran	5	27,8	16
	estabilizan	5	27,8	
	pierden	8	44,4	
12	mejoran	2	16,7	10
	estabilizan	3	25	
	pierden	7	58,3	
15	mejoran	2	28,6	7
	estabilizan	1	14,3	
	pierden	4	57,1	
18	mejoran	1	16,7	6
	estabilizan	1	16,7	
	pierden	4	66,6	
21	mejoran	1	33,3	3
	estabilizan	1	33,3	
	pierden	1	33,3	
24	mejoran	1	33,3	3
	estabilizan	1	33,3	
	pierden	1	33,3	

\* Mejoría  $\geq$  a 1 línea. \*\* Pérdida  $\geq$  a 1 línea.



**Figura-6.** Porcentaje de ojos que mejoran agudeza visual.

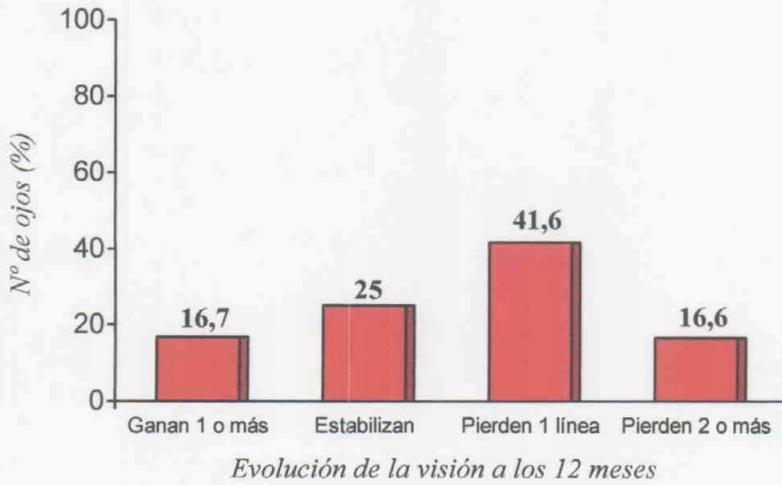


**Figura-7.** Porcentaje de ojos que estabilizan agudeza visual.



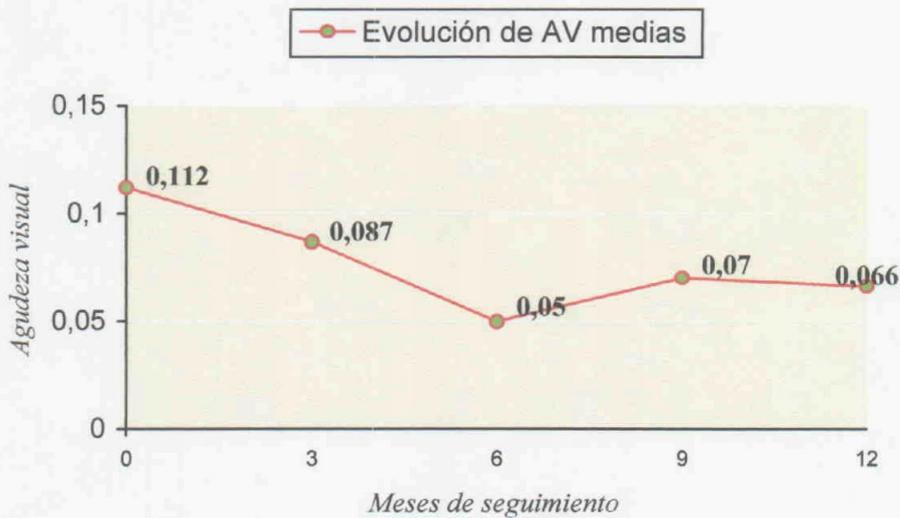
**Figura-8.** Porcentaje de ojos que pierden agudeza visual.

Si analizamos la evolución de los resultados durante el primer año podemos apreciar cómo el porcentaje de ojos que mejoran la agudeza visual se va a mantener prácticamente estable a los 3 y a los 12 meses. En cuanto a los porcentajes de estabilización de agudeza visual se objetiva una tendencia a la disminución que oscila desde el 43,7% a los 3 meses (mayor valor obtenido) y el 25% a los 12 meses de seguimiento. Por su parte, se aprecia cómo el número de ojos que pierden visión experimenta un crecimiento desde el 6º mes, alcanzando un valor de hasta el 58,3% de los casos. No obstante, desde el tercer mes hasta el noveno mes de seguimiento, el número de casos que perdían visión fue menor que el número de casos que estabilizaban y mejoraban la agudeza visual. Esto se invirtió a los 12 meses, siendo en ese momento mayor el porcentaje de pacientes que habían perdido agudeza visual. Pero, si analizamos los resultados de los 12 casos seguidos en el mes 12, observamos cómo de los 7 casos que perdían visión 5 (41,6%) perdieron 1 línea, 1 (8,3%) perdió 2 líneas y 1 perdió 3 líneas 8,3% (ver **figura 9**). Así pues, si consideramos como criterio de respuesta positivo o éxito la posibilidad de no perder dos o más líneas de visión, o lo que es lo mismo la posibilidad de ganar visión, mantenerla o perder sólo una línea de visión Snellen, y analizamos la tabla de contingencia correspondiente tenemos que van a ser 10 los casos seguidos durante un año los que van a cumplir dicho criterio, es decir el 83,3% [IC<sub>95%</sub> (63,3% , 100%)].



**Figura-9.** Valoración del porcentaje de ojos en líneas de visión a los 12 meses del seguimiento.

Si analizamos la evolución de las agudezas visuales medias medidas en cada revisión trimestral durante los 12 primeros meses (ver **figura 10**), podemos apreciar cómo el descenso de la misma se produjo en los 6 primeros meses de evolución para estabilizarse posteriormente.



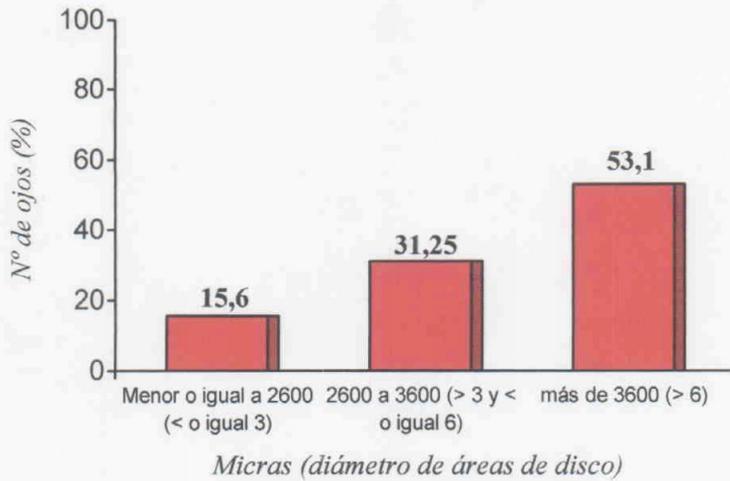
**Figura-10.** Evolución de las agudezas visuales medias a lo largo de los doce meses de seguimiento.

### III.3. CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LA LESIÓN

Las lesiones, como se indicó en la sección de material y método, eran lesiones con membrana neovascular coroidea predominantemente clásicas, con afectación del centro de la ZAF, y con tamaño  $\leq$  a 5400 micras, secundarias a DMAE. El 75% de las mismas (24) presentaban componente hemorrágico en mayor o menor extensión y el 6,2% (2 casos) presentaban desprendimiento de EPR; si bien en ninguno de los casos (hemorragia o DEP) estos sobrepasaban el 50% de la lesión. Bloqueo de fluorescencia se presentó en 9 casos (28,1) y componente oculto o indicios del mismo se detectó en 19 casos (59,4%).

El tamaño inicial de la lesión, medido como el mayor diámetro lineal, osciló entre las 1100 micras y las 5400 micras, con un tamaño medio de  $3606 \pm 1130$  micras.

Si consideramos intervalos de tamaños en micras, podemos establecer una equivalencia aproximada en diámetros de disco, obteniendo el resultado de la **figura 11**.



**Figura-11.** Porcentaje de pacientes según el tamaño inicial de la lesión, en micras y su equivalencia aproximada en diámetros de áreas de disco MPS.

En este gráfico podemos apreciar que el mayor número de casos (17 ojos) presentaba una lesión por encima de las 3600 micras, siendo tan sólo 5 los casos que presentaron un tamaño menor a los tres diámetros de áreas de disco MPS.

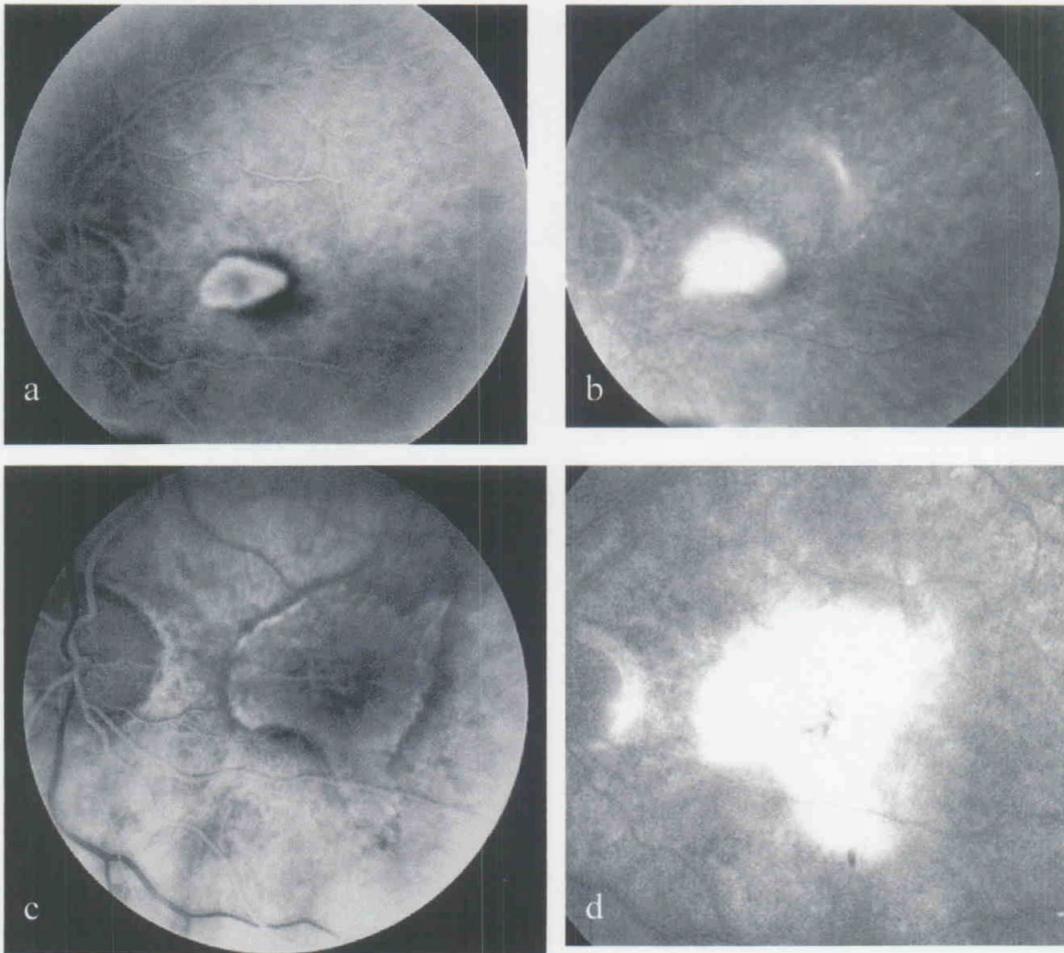
A los 3 meses de seguimiento sólo 15 ojos (46,9%) de los 32, necesitaron un nuevo tratamiento. En 6 casos (40%) se apreció progresión en la lesión, en 8 (53,3%) disminuyó el tamaño y en 1 (6,7%) permaneció del mismo tamaño. Siendo la media en el tamaño de las lesiones que se retrataron a los 3 meses de  $3826 \pm 868$  micras. En este caso, y considerando valores nulos los casos no retratados, se realizó prueba t de Student para muestras relacionadas para contrastar estadísticamente la diferencia entre los valores de tamaño inicial y a los tres meses, resultando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0005$ ).

A los 6 meses se retrataron 6 ojos, de los cuales 2 experimentaron progresión y 4 disminuyeron su tamaño, con fuga que sobrepasaba el 50% de la lesión basal. En este punto, la media de las lesiones tratadas fue de  $3500 \pm 1382$  micras.

A los 9 meses sólo 1 caso necesitó un cuarto tratamiento aunque el tamaño de la lesión había disminuido. Y a los 12 meses, los 12 ojos (10 pacientes) que se siguieron no requirieron retratamiento alguno por control de las lesiones.

Observamos, por tanto, que si bien fue mayor el número total de ojos en los que se mantuvo o disminuyó el tamaño de la lesión en los primeros meses, el mayor crecimiento o progresión de las mismas se produjo en los tres primeros meses del seguimiento.

La **figura 12** muestra la progresión de una lesión tras el primer tratamiento.



**Figura-12.** 12.a) Aspecto angiográfico de la lesión inicial (tiempo precoz); 12.b) tiempo tardío de la lesión inicial. 12.c y d) Aspecto a los tres meses del primer tratamiento. Se aprecia el crecimiento que experimenta la lesión.

#### **III.4. NÚMERO DE TRATAMIENTOS**

Como hemos referido anteriormente, a los 3 meses sólo 15 ojos fueron retratados por presentar criterios de retratamiento. De los 17 restantes, 13 (40,6%) no requirió retratamiento por ausencia de fuga o escape mínimo con mejora o estabilización de agudeza visual, metamorfopsia y biomicroscopía (no criterios de retratamiento); los otros 4 ojos de 4 pacientes se perdieron por abandono.

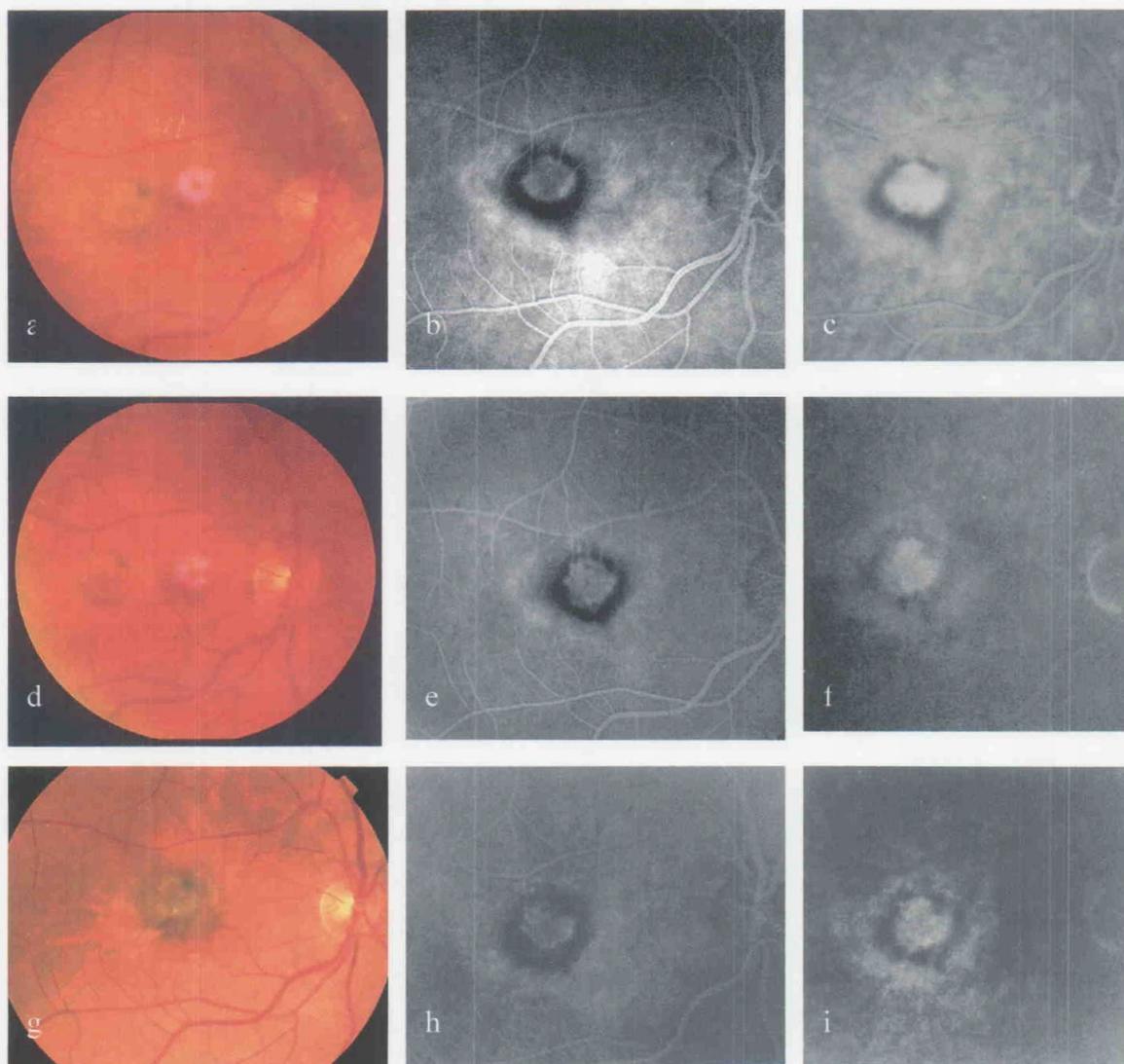
A los 6 meses recibieron un tercer tratamiento 6 pacientes. De los 9 que no se retrataron 5 lo fueron por no cumplir criterios de retratamiento, 3 por abandono y 1 por finalización de estudio.

A los 9 meses sólo se retrató 1 paciente. De los 5 no tratados 3 lo fueron por no cumplir criterios de retratamiento y 2 por finalización de estudio. Y a los 12 meses ninguno requirió nuevo tratamiento.

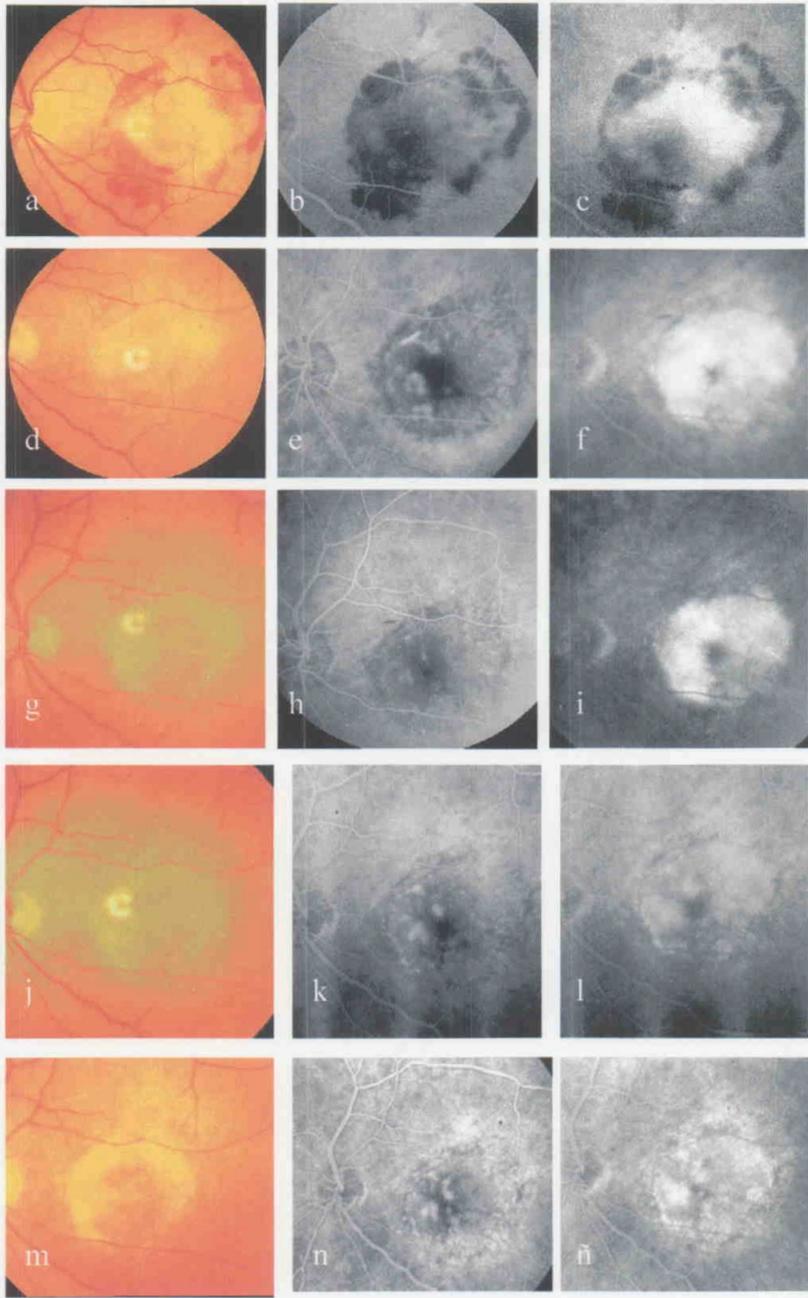
Por tanto, si establecemos los 12 meses para valorar el número de tratamientos recibidos en un año, según recoge la **tabla 10**, 4 pacientes requirieron un solo tratamiento, 6 necesitaron dos tratamientos, 1 fueron 3 tratamientos y 1 caso necesitó cuatro tratamientos. Dada la asimetría de los resultados el valor medio considerado fue la mediana que se estableció en 1 con un rango intercuartílico de 1. No obstante creemos que el valor de la media puede ser considerado; siendo, en nuestra serie, el número medio de tratamientos recibidos en un año de 1,9.

Tabla-10

Nº de tratamientos (al año)	Nº de casos / %	Nº total de tratamientos
1	4 / (33,3)	4
2	6 / (50)	12
3	1 / (8,3)	3
4	1 / (8,3)	4
Total casos = 12		Total Ttos. = 23
<b>Media Ttos. = 1,9</b>		



**Figura-13.** Varón de 71 años con MNC ojo derecho. 13.a-b-c) Retinografía (a) y AFG en tiempos precoces (b) y tiempos tardíos (c) en visita inicial. AV de 0,1. Se aplica TFD. 13.d-e-f) A los 3 meses, no progresión, estabilización de AV y mejora de metamorfopsia. No se retrata. 13.g-h-i) A los 6 meses, no progresión, tinción, mejora AV a 0,15. No retratamiento.

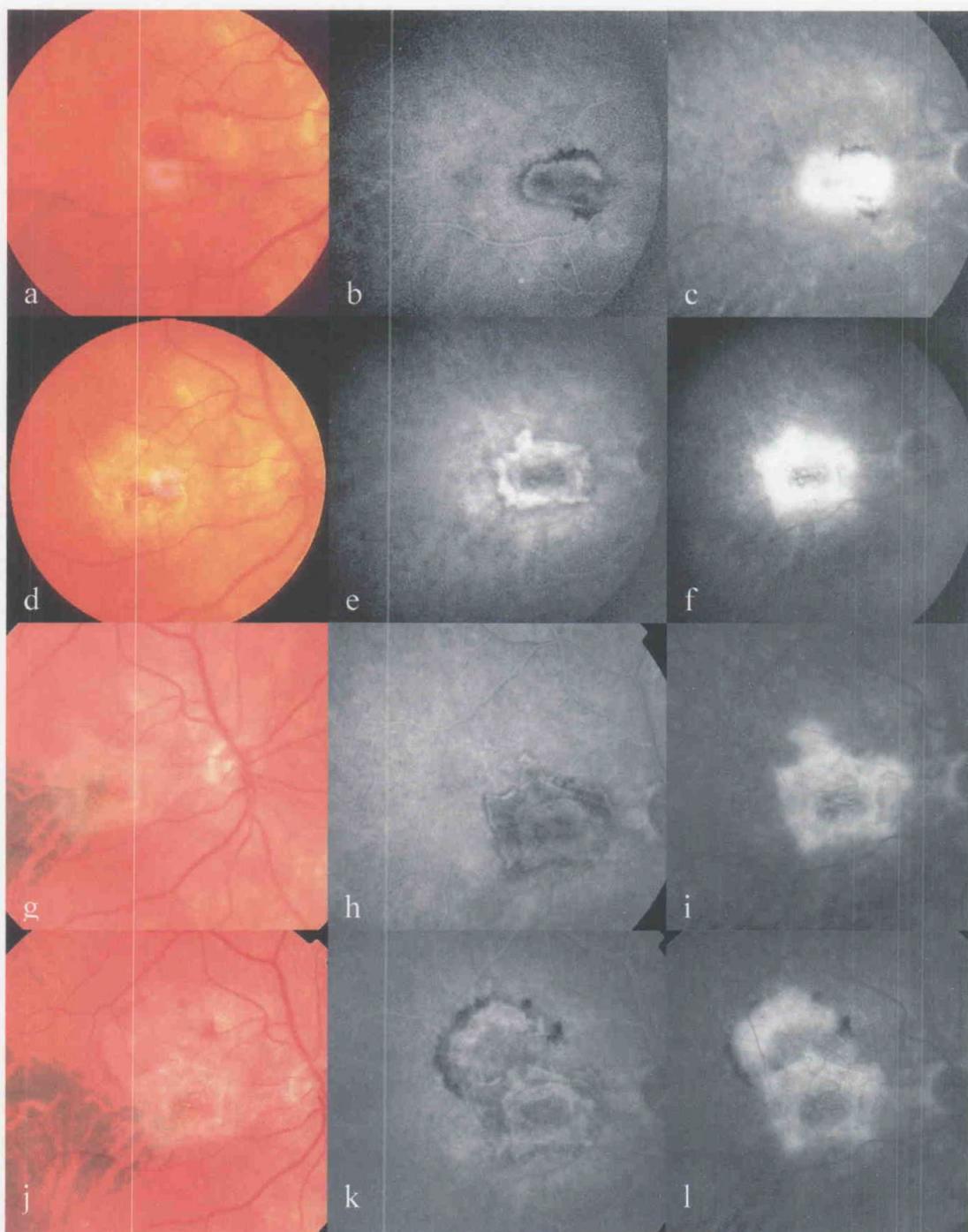


**Figura-14.** Mujer de 68 años con MNC ojo derecho. 14.a-b-c) Retinografía y AFG tiempos precoce (a) y tardío (b) en la visita inicial. AV 0,05. Se aplica TFD. 14.d-e-f) A los 3 meses, no progresión, AV estable, persiste escape mayor al 50% de la lesión inicial. Se decide retratamiento. 14.g-h-i) 6 meses. Escape menor al 50% de la lesión inicial, no progresión, AV y metamorfopsia estables. No retratamiento. 14.j-k-l) 9 meses. Lesión controlada. No retratamiento. 14.m-n-ñ) A los 12 meses. Sigue estable. No retratamiento.

### III.5. RECURRENCIAS Y BILATERALIZACIÓN

Cabe mencionar que de los pacientes que se han seguido hasta el momento de corte del estudio han sido 2 los casos en los que, después de conseguir un control de la lesión, han presentado una recurrencia. Ambos habían recibido dos tratamientos con verteporfino. En un paciente, la recidiva apareció a los 9 meses del inicio del estudio y en el otro a los 15 meses. En los dos casos la recurrencia fue localizada extrafovealmente. (Ver **figura 15**).

De los pacientes seguidos se pudo comprobar que en 3 apareció una membrana neovascular coroidea en su otro ojo. Todos la presentaron en el primer año de seguimiento, concretamente, uno a los 6 meses de haber sido diagnosticado del primer ojo; otro a los 10 meses y el tercero a los 11 meses. Uno de ellos recibió tratamiento fotodinámico por presentar características de lesión en estudio y los otros dos recibieron láser convencional por localización extrafoveal de las lesiones. De estos dos que recibieron tratamiento láser uno necesitó, posteriormente al mismo, dos tratamientos fotodinámicos por extensión de la lesión extrafoveal al centro de la ZAF. Por tanto la media de tiempo de bilateralización fue determinada en 9 meses. Y el porcentaje de bilateralización, si consideramos los 10 pacientes (12 ojos) que fueron seguidos, se estimó en el 30% al año.



**Figura-15.** Paciente con MNC predominantemente clásica que fue tratado con verteporfino en dos ocasiones y posteriormente muestra una recidiva. 15.a-b-c) Aspecto retinográfico y angiográfico en tiempos precoces y tardíos en la visita inicial. 15.d-e-f) A los 3 meses. Es retratado. 15.g-h-i) A los 6 meses. No consideramos retratamiento. 15.j-k-l) A los 9 meses de seguimiento muestra una recidiva extrafoveal en la periferia superior.

### III.6. VALORACIÓN DE ANTECEDENTES

Se estimaron tres parámetros como son presencia o no de hipertensión arterial (HTA) y/o alteración cardio-circulatoria, ser fumador y presencia o no de cristalino, analizándose las tablas de frecuencia correspondientes.

En cuanto al primero de los parámetros, HTA y/o alteración cardio-circulatoria, lo presentaba 16 pacientes (57,1%); el resto (42,9%) no presentó antecedentes de este tipo.

Por lo que respecta al consumo de tabaco, 18 pacientes (64,3%) no habían fumado nunca, 7 (25%) lo habían consumido y 3 (10,7%) eran fumadores en el momento de realizar el estudio.

En cuanto a la presencia o no de cristalino, 19 (59,4%) de los ojos eran fájicos; mientras que los 13 restantes (40,6%) habían sido intervenidos de catarata con anterioridad.

Tras realizar un contraste mediante pruebas de bondad de ajuste no se encontró significación estadística que pudiera justificar una relación clara entre estos antecedentes y la patología valorada.

### III.7. EFECTOS SECUNDARIOS

Durante el estudio pudimos recoger efectos secundarios en 7 de los 28 pacientes (25%) que fueron tratados. Como recoge la **tabla 11** se documentaron 2 casos de cefalea el mismo día del tratamiento, que cedieron con tratamiento analgésico habitual, 1 caso de hiperemia

conjuntival, 1 caso de fotopsias y 3 casos de dolor de espalda durante la infusión.

Tabla-11

Efecto secundario	Nº de casos	% de casos
Cefalea	2	7,1
Fotopsias	1	3,6
Hiperemia conjuntival	1	3,6
Dolor espalda	3	10,7
	Total = 7	Total = <b>25%</b>

Uno de los casos de dolor de espalda se limitó a la región lumbar exclusivamente en forma de dolorimiento y presión en la zona. En los otros dos se irradió a columna dorsal, ambas arcadas costales, y en uno de ellos a zona esternal. Sólo en este último caso se suspendió la infusión a los 8 minutos de haber comenzado con la infusión. Las molestias desaparecieron en el transcurso de 2 ó 3 minutos tras el término de la infusión y los tres pacientes pudieron ser tratados.

## **IV. DISCUSSION**

## IV.1. DISCUSIÓN

La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de ceguera legal en el mundo occidental en pacientes por encima de los 50<sup>1</sup>, 55<sup>3</sup> o los 60<sup>4</sup> años (según distintos estudios); y, si bien, su forma atrófica es la más frecuente, va a ser la forma exudativa o neovascular la que va a ser responsable de entre el 79 y el 90% de los casos de ceguera<sup>230</sup>.

Analizando estos datos nos damos cuenta de la importancia que esta enfermedad adquiere, sobre todo cuando nos encontramos con una evolución demográfica que, desde hace ya algunos años, sufre una desviación a favor del envejecimiento progresivo de la población. Un ejemplo lo tenemos en nuestro propio país, donde la estimación (para finales del 2002) de la población mayor de 52 años será del 29,5% o del 17,1% para mayores de 65 años<sup>32</sup>.

Por otro lado debemos considerar que existe una franja de edad que puede verse afectada y cuyo límite superior son los 65 años, por cuanto que en ella aún existe el desarrollo de una actividad laboral. La presencia de esta patología a estas edades va a suponer no sólo un aumento en las incapacidades laborales sino también una posible causa de trastornos psicológicos. Al respecto mencionar un trabajo de Williams y cols.<sup>309</sup> que valoran el impacto psicosocial de la degeneración macular determinando que las personas de edad avanzada (media de 78 años en su estudio) afectadas por DMAE que causa ceguera legal en uno o ambos ojos ocasiona un significativo distrés emocional y profunda reducción en la calidad de vida que necesita de ayuda para determinadas actividades de su vida cotidiana.

Un estudio de Rovner y cols.<sup>310</sup> encuentra una incidencia de síndrome depresivo en el 27,8% de los 51 pacientes que siguieron y que valoraron durante 6 meses. Brody y cols.<sup>311</sup> estiman una prevalencia de desorden depresivo en el 32,5% de 151 pacientes. En estos estudios se aconseja una valoración psicoterapéutica y/o psicofarmacológica que palie esta complicación, sin olvidar los costos sanitarios que conllevan dichas actuaciones.

Pues bien, el tratamiento de que podíamos disponer para tratar las formas neovasculares de la DMAE era el láser, que se mostraba efectivo (según los estudios del Macular Photocoagulation Study-MPS) pero tan sólo en casos muy seleccionados con membranas neovasculares bien definidas, suponiendo éstos sólo el 20% de los casos. Y además nos encontrábamos con un índice de recidivas de hasta el 59% en 5 años<sup>237</sup>.

Pero es en octubre de 1999 cuando se publican los primeros resultados del estudio TAP<sup>307</sup>, donde se comprueba la eficacia del tratamiento fotodinámico en los casos de lesiones neovasculares subfoveales predominantemente clásicas secundarias a DMAE así como la seguridad del mismo. Estos resultados se mantienen tras dos años de seguimiento<sup>308</sup>.

Basándonos en los resultados de un estudio realizado en Galicia sobre la prevalencia de DMAE<sup>312</sup> y que estima la forma exudativa en el 0,6%, podemos calcular sobre la población mayor de 55 años estimada para finales de 2002 en nuestro país (11.153.631) que serán 66.922 las personas que se verán afectados. Pero, ¿cuántos de estas personas presentarán una MNC subfoveal predominantemente clásica?. Si consideramos el trabajo de Margherio y cols.<sup>313</sup> en el que estiman que el porcentaje de MNC

subfoveales predominantemente clásicas responsables de DMAE exudativa es del 36%, podemos decir que serán 24.092 a nivel nacional y en concreto 4357 en nuestra comunidad, los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de tratamiento fotodinámico.

Por otro lado existen otras formas terapéuticas, ya comentadas en el apartado *I.2.1.5*, pero que necesitan de estudios más completos que demuestren la eficacia y seguridad de los mismos. Y en este sentido, sólo han sido los estudios del MPS y los estudios TAP los que demuestran como una “evidencia basada en la medicina” (como refiere Donati <sup>314</sup>), que tanto la fotocoagulación láser como la terapia fotodinámica son hoy día los únicos tratamientos válidos o, más bien validados, para el tratamiento de la NVC en la DMAE.

## **IV.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Consideramos el trabajo como un estudio prospectivo observacional, y descriptivo en el que se incluyeron a 28 pacientes y un total de 32 ojos. La edad media fue de 73,4 años. Según podemos observar en la **tabla 7** la mayor concentración de casos ocupaba el intervalo entre los 70 y los 84 años.

Por lo que respecta al seguimiento de los pacientes pudimos comprobar una alta incidencia de abandono (50%), sobre todo en los 6 primeros meses de tratamiento. Las causas fueron diversas, aunque podríamos destacar que la más frecuente era la desilusión expresada por el paciente por que no se cubrían sus expectativas, ellos esperaban algo más. En este punto nos gustaría hacer hincapié en que es rigurosamente necesario, a parte de explicar en qué consiste el tratamiento y cómo se lleva

a cabo, así como las precauciones posteriores, aclarar tanto al paciente como a su familia qué es lo que pretendemos alcanzar con el tratamiento, y no crear así falsas esperanzas. Explicar, así mismo, que el procedimiento sigue un protocolo de revisiones y exploraciones complementarias durante un largo periodo de tiempo, tras el cual lo que pretendemos es al menos mantener la misma agudeza visual con la que nos llega por primera vez el paciente.

Otro de los motivos que llevaron al abandono del estudio fue el alto coste que suponía el tratamiento. No olvidemos que la mayoría de los pacientes son personas con retribuciones mensuales escasas (pensionistas) que no pueden responder a esos costes. Destacar que no ha sido hasta mediados del año 2001 cuando en nuestra comunidad la seguridad social ha comenzado a aceptar a trámite y a costear dicho tratamiento. Por lo que a partir de dicha fecha no ha habido más abandono por esta causa.

También nos gustaría destacar el hecho de que tan sólo uno de los pacientes achacó a un efecto secundario el motivo de su abandono; concretamente a dolor de espalda durante la infusión.

#### **IV.2.1 ¿CÓMO EVOLUCIONAN LAS LESIONES?**

En cuanto al tamaño de la lesión, entendido éste como el mayor diámetro lineal que no sólo incluía la MNC sino también sangre, bloqueo de fluorescencia y DEP, si existían, presentó un valor inicial medio de 3606 micras.

Podemos comprobar que, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con un tamaño de lesión menor o igual a 6 diámetros de áreas de

disco MPS (aproximadamente 3600 micras) fue del 46,9% en comparación con los del estudio TAP, con una cifra del 64,4%. De estos el 15,6% presentaban una lesión  $\leq$  2600 micras en comparación con el 26,6% del estudio TAP. La mayoría de nuestros pacientes (53,1%) presentaba lesiones por encima de 3600 micras, en comparación con el 33,3% en el estudio TAP. En resumen, podemos decir que este elevado tamaño medio de las lesiones en nuestros casos, en nuestro medio y durante el periodo de tiempo que duró el estudio obedecía fundamentalmente a la demora en la llegada del paciente a nuestras consultas. De aquí que insistamos al paciente en la necesidad de que acuda de forma precoz al especialista ante la presencia de cualquier síntoma macular que pueda apreciar, sobre todo cuando ya existe lesión previa en un ojo. Desgraciadamente, un gran porcentaje de los pacientes no se da cuenta de estos síntomas y acude muy tarde (sobre todo cuando el ojo adelfo tiene buena función visual), presentando ya un tamaño de lesión importante, con una agudeza visual realmente baja o incluso la presencia de una cicatriz disciforme, muestra evidente de una lesión evolucionada.

Cuando los pacientes fueron valorados a los tres meses de ser tratados pudimos comprobar que aquellos que precisaron un segundo tratamiento presentaban un tamaño medio de lesión de 3826 micras. Posteriormente, a los 6 meses, los que tuvieron que ser retratados ya presentaban un valor medio de tamaño de lesión de 3500 micras. Además pudimos observar que de los 15 pacientes que necesitaron, a los 3 meses, un segundo tratamiento 6 (40%) lo fueron por presentar progresión de la lesión (cifra muy aproximada a la del estudio TAP que la estableció en un 45,4% de los casos); y de los 6 que fueron tratados una tercera vez 2 (33%) lo eran por progresión (en estudio TAP 44,9%). A los 9 meses sólo uno necesitó un cuarto tratamiento pero la lesión no había sufrido progresión.

De esto podemos deducir que el mayor crecimiento de la lesión se producía en los primeros 6 meses, hecho que también se recoge en el estudio TAP y en el Wisconsin Study donde se observó que en los 3 primeros meses se producía un crecimiento de la lesión en el 39% de los pacientes. Por ello se plantea la posibilidad de realizar retratamientos más precoces, algo que está analizando un estudio denominado VER (Visudyne® Early Retreatment), en el que se intenta determinar la eficacia y seguridad de tratar, al principio, cada mes y medio.

Nosotros consideramos el retratamiento cuando existiera una fuga progresiva de fluoresceína, evidente desde tiempos precoces y por fuera de los límites iniciales; así como, aún existiendo una fuga o escape mínimo hubiera un empeoramiento en la clínica.

Por su parte, no retratabamos cuando había ausencia de escape o cuando, existiendo un escape mínimo, la clínica se había estabilizado o mejorado. En este último supuesto adoptábamos una actitud expectante de observación cada mes y medio para, en el caso de deterioro subjetivo u objetivo en la clínica se repitiera la angiografía fluoresceínica que descartara o confirmara progresión de la lesión y retratar.

Atendiendo pues a estos criterios, sólo recibieron un segundo tratamiento a los tres meses 15 ojos (46,9%), todos por persistencia de actividad de la MNC con progresión de la misma o por escape por encima del 50% del tamaño de la lesión y hallazgos clínicos desfavorables. A los 6 meses, recibieron un tercer tratamiento 6 ojos. A los 9 meses sólo un caso necesitó un cuarto tratamiento. Y a los 12 meses no fue necesario volver a tratar a ninguno. De los pacientes que prosiguieron en el estudio no recibió nuevo retratamiento ninguno.

Así, si consideramos el mes 12 como referencia para establecer el número total de tratamientos y el número medio de éstos recibidos por los pacientes que fueron seguidos durante este periodo (1 año), nos encontramos que el número medio de tratamientos fue de 1,9 en comparación con los 3,2 del estudio TAP a un año. La diferencia era evidente ya que mientras en el estudio TAP se retrataba siempre si existía fuga; en nuestro estudio, se tenían en cuenta, además de la persistencia del escape o fuga y el área de la misma, la observación y correlación con los datos clínicos. Esto hacía que el número de retratamiento se viera reducido en el tiempo.

Nos gustaría, además, referir cómo después de conseguir un control angiográfico de las lesiones con estabilización clínica, sólo fueron dos los casos que presentaron recidivas. Estas fueron recidivas extrafoveales por lo que ninguno de ellos necesitó tratamiento fotodinámico y se resolvieron con tratamiento láser convencional. Por ello creemos que no debemos considerar la terapia fotodinámica como tratamiento aislado o único a aplicar en esta patología sino que debemos entender que su efecto se puede ver incrementado o complementado con otros procedimientos terapéuticos como pueden ser el láser convencional, translocación macular, tratamiento del vaso nutricio. Con respecto a este último procedimiento mencionar a Piermarocchi y cols. que tras comprobar en un trabajo previo <sup>315</sup> que la terapia fotodinámica facilita la detección del vaso nutricio, se plantean realizar un estudio (aún no publicado pero comentados sus resultados en *Ocular Surgery News*) <sup>316</sup> donde combinan la terapia fotodinámica con el tratamiento del vaso nutricio, comprobando que si trata el vaso nutricio al mes del primer tratamiento fotodinámico disminuye la necesidad de un segundo tratamiento fotodinámico a los tres meses del primero.

Así mismo, destacar que los tres casos de bilateralización se produjeron en el primer año de seguimiento, con un tiempo medio de aparición de 9 meses y en un porcentaje que se estimó en un 30% anual. Esta cifra podemos compararla con la obtenida por Gregor y cols.<sup>197</sup>, que estima en un 28% anual este porcentaje de bilateralización.

Se instruye al paciente de manera insistente en la necesidad de realizar autoexploración con rejilla de Amsler de forma periódica para detectar lo más precozmente posible cualquier defecto visual que pudiera hacer sospechar la presencia de lesión en el ojo contralateral e instaurar lo más precozmente posible el tratamiento más adecuado.

#### **IV.2.2. ¿CÓMO EVOLUCIONA LA AGUDEZA VISUAL?**

Si ahora valoramos la agudeza visual de nuestros pacientes podemos observar 2 datos importantes: 1) que la mayoría de los casos (78%) presentaba una agudeza visual menor o igual a 0,1 al inicio del estudio (**figura 5**); y 2) que la mayor pérdida de agudeza visual se producía en los 6 primeros meses (**figura 10**).

La lectura que podemos sacar del primer punto es que se puede confirmar ese retraso en la valoración del proceso por demora en la llegada del paciente al especialista que comentábamos con anterioridad. Y en este apartado es de vital importancia la labor del oftalmólogo, que debe derivar al paciente lo antes posible para que sea valorado. En este sentido hemos podido observar cómo desde que comenzamos con este tratamiento el número de pacientes que llega a nuestras consultas remitidos por compañeros oftalmólogos ha ido superando al de pacientes que acudían por iniciativa propia.

En cuanto al segundo punto decir que es coincidente con las conclusiones del estudio TAP y que ha servido para justificar el estudio VER anteriormente referido.

Nosotros consideramos como respuesta favorable o positiva al tratamiento, no sólo el control angiográfico de la lesión, sino también la posibilidad de mejorar, mantener o perder menos de una línea de visión Snellen. Así, y tomando como punto de corte los 12 meses, observamos que el porcentaje de casos que experimentó una mejoría en su agudeza visual fue del 16,7%, cifra algo superior al TAP a un año (13%). Del mismo modo y considerando el porcentaje de casos que estabilizaron su visión tras un año fue del 25% en nuestro estudio, prácticamente igual al estudio TAP donde supuso un 26%. En cuanto al número de casos que perdieron agudeza visual, en nuestro estudio fue del 58,3% en comparación con 61 % del TAP, cifras muy próximas. Podemos apreciar cómo los resultados en nuestro estudio eran equiparables a los obtenidos en el estudio TAP.

Además, cuando sumamos a los casos de mejoría y estabilización de visión, los casos que perdieron sólo 1 línea de visión la cifra suponía el 83,3% en un año de seguimiento. Es decir, que el 83,3% de los casos que pudieron ser seguidos en nuestro estudio durante un año ganaron, mejoraron o no perdieron más de una línea Snellen de visión, con un número medio de tratamientos de 1,9.

Por lo que respecta a los efectos secundarios que hemos recogido éstos se han presentado en un 25% de los pacientes. El más frecuente fue el dolor de espalda durante la infusión que se presentó en el 10,7% de los

pacientes, valor más elevado que el encontrado en el estudio TAP (2,2%). Este efecto fue la causa de abandono en uno de nuestros pacientes.

En cuanto a los efectos en el lugar de infusión la incidencia comunicada en el TAP a un año fue del 15,9% de los casos. En nuestro estudio no hubo tales complicaciones, creemos que por dos razones: 1) la preparación la realizaba personal muy experimentado, realizando maniobras que aseguraban la permeabilidad de la vía y 2) se utilizaban venas del mayor calibre posible, preferentemente de la flexura del codo.

No se presentaron casos de fotosensibilidad (3,5% en el estudio TAP). Para evitar este efecto secundario se instruía de forma muy insistente al paciente al respecto tanto antes como después de recibir el tratamiento.

La cefalea supuso en nuestro estudio un porcentaje del 7,1% en comparación con el 11,4% de los casos del TAP.

No recogimos ningún trastorno visual grave (disminución severa de agudeza visual o hemorragia). Sólo recogimos un caso de enrojecimiento ocular y un caso de fotopsias que cedieron en el transcurso de pocos días, suponiendo tan sólo un 7,2% de los casos en comparación con el 17,7% del estudio TAP a un año.

Creemos, por tanto, que si bien la angiografía fluoresceínica va a ser determinante a la hora de decidir un retratamiento, los parámetros clínicos tanto subjetivos que nos aporte el paciente (agudeza visual, características del escotoma, variación en la metamorfopsia) como los que objetivamente podamos obtener nosotros (biomicroscopía) también van a ser de suma importancia en esta decisión. Nosotros así lo consideramos a la hora de

realizar este trabajo, tras el cual creemos que los resultados han sido positivos en cuanto a la evolución de la agudeza visual y de la lesión.

En este sentido cabría referirnos a un interesante artículo <sup>317</sup>, publicado en febrero del presente año, donde tanto oftalmólogos participantes en los estudios randomizados sobre terapia fotodinámica como oftalmólogos con experiencia en dicho tratamiento, intentan establecer una serie de pautas sobre cuáles pueden ser los criterios actuales de selección de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento fotodinámico, así como sugerencias y líneas de actuación no sólo en el tratamiento en sí, sino también en el seguimiento y consideraciones a la hora de decidir un retratamiento.

Ellos determinan no retratar si: a) no existe fuga de fluoresceína y b) se consigue estabilizar la lesión. Esto es, cuando al valorar al paciente tras haber recibido tratamiento, la agudeza visual se mantuvo estable o mejoró; la biomicroscopía objetivaba un aspecto plano con ausencia o mínima cantidad de líquido subretiniano o una apariencia de cicatriz; y la apariencia angiográfica no cambiaba o mejoraba con respecto a la última visita. Podemos apreciar que nuestro protocolo guarda bastantes aspectos en común.

Debemos, por tanto, hablar del concepto “control de la lesión” cuando hablamos de tratamiento fotodinámico. Este concepto ya ha sido referido desde hace tiempo en muchas reuniones y encuentros, recalando que no es estrictamente necesario una ausencia total de escape para considerar una respuesta positiva al tratamiento. Ello se va a traducir en la necesidad de recibir un menor número de retratamientos, algo que hemos podido comprobar en nuestro trabajo. Por ello, desde hace ya algún tiempo

venimos informando al paciente que el número de tratamientos que puede recibir a lo largo de un año, con poca probabilidad vaya a ser superior a 3, y que incluso en algunos casos sólo es necesario 1 sólo tratamiento.

Por todo lo expuesto hasta ahora y teniendo en cuenta nuestro estudio consideramos que podíamos establecer un algoritmo de actuación en el tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes (ver última página). Este algoritmo tiene como base el elaborado en una reunión que se mantuvo en febrero de este mismo año, en Sevilla, y en el que participamos un total de 20 oftalmólogos. Y entendemos que puede ser válido en este momento, mientras se obtienen nuevos resultados de los estudios que se llevan a cabo, sobre todo del estudio VER (retratamiento precoz) que con seguridad harán que cambien estos criterios.

Así mismo nos gustaría llamar la atención de dos técnicas como son la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y del Test Psicológico Informático Macular (MCTP). La OCT nos va a proporcionar detalles maculares que han podido pasar desapercibidos mediante la biomicroscopía. El MCTP nos va a determinar la existencia de modificaciones en la metamorfopsia proporcionando datos sobre la actividad de la lesión. Por ello podríamos decir que la OCT podría considerarse como un método objetivo de valoración del fondo que complementarían a la biomicroscopía; y que el MCTP lo sería cuando valorásemos la metamorfopsia, viniendo a complementar a la exploración con rejilla de Amsler. Sin duda estas pruebas también contribuirán, en un futuro no muy tardío, a la hora de determinar nuevos criterios de retratamiento.

Además queremos destacar cómo desde que surge la terapia fotodinámica y comenzamos a recibir a estos pacientes en nuestras consultas, nos damos cuenta que se trata de una patología que requiere de una mayor disponibilidad de tiempo siendo, si no exclusiva, casi exclusiva la dedicación del oftalmólogo para el tratamiento y seguimiento de los mismos. Porque creemos que debe ser el oftalmólogo quien ha de informar, explicar y aclarar cualquier tipo de duda, no sólo al paciente sino también a los familiares que observan cómo la calidad de vida de su familiar se ha ido deteriorando de forma más o menos progresiva, jugando un papel muy importante, en este sentido, las dotes de ayuda psicológica que como médicos debemos poner a su disposición.

## **V. CONCLUSIONES**

## V. CONCLUSIONES

1. Que siguiendo los criterios de retratamiento expuestos obtenemos unos resultados positivos (mejora, estabilización o pérdida de no más de una línea de visión en el 83,3% de los casos) cuando utilizamos la terapia fotodinámica en el tratamiento de las MNC subfoveales predominantemente clásicas.
2. Que los hallazgos angiográficos y la evolución clínica tanto subjetiva como objetiva que nos proporciona el paciente, nos permite establecer de manera clara el concepto de “control” del proceso.
3. Que con la sistemática de seguimiento y control expuestos conseguimos reducir el número de retratamientos y con ello obtener una mejor relación coste-eficacia.
4. Que los resultados van a ser tanto mejores cuanto más precoces sean el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. Por lo que debe ser considerada una patología urgente.
5. Que en nuestro estudio, la terapia fotodinámica se muestra como segura (no presencia de efectos locales o generales graves), hecho importante en tanto en cuanto la mayoría de los pacientes son de edad muy avanzada y con pluripatología asociada.
6. Que no hemos encontrado una relación significativa entre los antecedentes de los pacientes y la predisposición a padecer la enfermedad.

7. Que se hace imperativo instruir al paciente en la autoexploración, no sólo para valorar algún cambio en el ojo afectado sino para detectar de forma precoz cualquier cambio en el ojo contralateral, dada la alta frecuencia de bilateralización observada.

## **VI. BIBLIOGRAFÍA**

## VI. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Masson éd. Paris, 1991:1.
- 2.- Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*, 1980; 24(suppl.):335-610.
- 3.- Klaver C, Wolfs R, Vingerling J, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:653-658.
- 4.- Vinding T. Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:609-616.
- 5.- Pagenstecher H, Genth CP. Atlas der pathologischen. Anatomic des Augapfels. Kreidel CW. Wiesbaden, 1875.
- 6.- Oeller J. Atlas des ophthalmoskopie. JF Bergmann, Wiesbaden, 1893-1896.
- 7.- Oeller J. Atlas seltener ophthalmoskopischer Befunde. JF Bregmann, Wiesbaden, 1903.
- 8.- Junius P, Khunt H. Die scheibenformige Entartung der Netzhautmitte. Karger, Berlin, 1926, p.132.
- 9.- Friedman E, Smith TR, Kuwavara T. Senile choroidal vascular patterns and drusen. *Arch Ophthalmol*, 1963; 69:220-230.
- 10.- Friedman E, Smith TR, Kuwavara T. Retinal microcirculation in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1964; 3:217-226.
- 11.- Norton E, Smith J, Curtin V, Justice J. Fluorescein fundus photography: an aid in the differential of posterior ocular lesions. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaringol*, 1964; 68:755-759.

- 12.- Shikano S, Shimizu K. Atlas of fluorescein fundus angiography. Iwaku Shoin, Tokio, 1968.
- 13.- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*, 1967; 63:573-711.
- 14.- Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1973; 90:206-217.
- 15.- Maumenee AE. Further advances in the study of the macula. *Arch Ophthalmol*, 1967; 78:151-165.
- 16.- Spitznas M, Hogan MJ. Outer segments of photoreceptors and the retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*, 1970; 84:810-819.
- 17.- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*, 1995; 39:367-374.
- 18.- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence finding. *Am J Epidemiol* 1977; 106:17-32.
- 19.- Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, et al. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 1978; 85:28-34.
- 20.- Klein B, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol*, 1982; 100:571-573.
- 21.- Martínez GS, Campbell A, Reinken J, Allan BC. Prevalence of ocular disease in a population study of subjects 65 years old and older. *Am J Ophthalmol*, 1982; 94:181-189.
- 22.- Gibson JM, Rosenthal AR, Lavery J. A study of the prevalence of eye disease in the elderly in an english community. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1985; 104:196-203.
- 23.- Jonasson F, Thordarson K. Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1987; 182:40-43.

- 24.- Klein R, Klein B, Linton K. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 1992; 99:933-943.
- 25.- Dickinson AJ, Sparrow JM, Duke AM, et al. Prevalence of age-related maculopathy and two points in time in an elderly British population. *Eye*, 1997; 11:301-314.
- 26.- Van Newkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology*, 2000; 107:1593-1600.
- 27.- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rate of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42:2237-2241.
- 28.- Sorsby A. The incidence and causes of blindness in England and Wales, 1948-1960. Ministry of Health. Reports on Public Health and Medical Subjects. N° 114. London. Her Majesty's Stationery Office 1966.
- 29.- McDonald AE. Causes of blindness in Canada. *Can Med Ass J*, 1965; 92:264-279.
- 30.- Kanh HA, Moorhead HB. Statistic on blindness in the model reporting area, 1969-1970. US Department of Health, Education and Welfare, Publication N° (NIH) 73-427. Washington, DC. US Government Printing Office 1973.
- 31.- Accardi FE, Gombos MM, Gombos GM. Common causes of blindness: A pilot survey in Brooklyn, New York. *Ann Ophthalmol*, 1985; 17: 289-290, 294.
- 32.- Banks CN, Hutton WK. Blindness in New South Wales; an estimate of the prevalence and some of the contributing causes. *Aust J Ophthalmol*, 1981; 9:285-288.
- 33.- Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:209-213.
- 34.- Acilimandos WA, Galloway NR. Blindness in the city of Nottingham (1980-1985). *Eye*, 1988:431-434.

- 35.- Grey RH, Burns-Cox CJ, Hughes A. Blind and partial sight registration in Avon. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:88-94.
- 36.- Krumpaszky HG, Haas A, Klauss V, Selbmann HK. New blindness incidents in Wurttemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologie*, 1997; 94:234-236.
- 37.- Chan CW, Billson FA. Visual disability and major causes of blindness in NSW: a study of people aged 50 and over attending the Royal Blind Society 1984 to 1989. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1991; 19: 321-325.
- 38.- Pizzarello LD. The dimensions of the problem of eye disease among the elderly. *Ophthalmology*, 1987; 94:1191-1195.
- 39.- Demografía y población. Proyecciones de población calculadas a partir del Censo de 1991. Evaluación y revisión. Proyección de población de España. Total nacional a 31 diciembre de 2002. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE). [www.ine.es](http://www.ine.es).
- 40.- Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001; 108:697-704.
- 41.- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977; 106:33-41.
- 42.- Delaney WV, Oates RP. Senile macular degeneration: a preliminary study. *Ann Ophthalmol*, 1982; 14:21-24.
- 43.- Maltzman BA, Mulvihill MN, Greenbaum A. Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study. *Ann Ophthalmol*, 1979; 11:1197-1201.
- 44.- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL III, Fine SL. Senile macular degeneration: case-control study. *Am J Epidemiol*, 1983; 118:213-227.
- 45.- Green WR, Key SN. Senile macular degeneration: a histopathological study. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1977; 75:180-254.
- 46.- Sperduto RD, Seigel D. Senile lens and senile macular changes in a population senile sample. *Am J Ophthalmol*, 1980; 90:86-91.

- 47.- Frank RN, Puklin JE, Stock C, Canter LA. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2000; 98:109-115.
- 48.- Schatz H. The senile maculopathies and the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin*, 1975; 52:316-318.
- 49.- Gregor Z, Joffe L. Senile macular changes in black African. *Br J Ophthalmol*, 1978; 62:547-550.
- 50.- Ferris FL III. Senile macular degeneration: review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol*, 1983; 118:132-151.
- 51.- Friedman DS, Katz J, Bressler NM, et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Study. *Ophthalmology*, 1999; 106: 1049-1055.
- 52.- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: age-related disease study report number 3. *Ophthalmology*, 2000; 107:2224-2232.
- 53.- Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110:1699-1700.
- 54.- Wu L. Study of ageing macular degeneration in China. *Jpn J Ophthalmol*, 1987; 31:349-367.
- 55.- Shiraga F, Matsuo N, Katayama S, et al. Neovascular age-related macular degeneration. A case-control study. *Folia Ophthalmol Jpn*, 1987; 38:525-533.
- 56.- Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, et al. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol*, 1997; 21: 1-3.
- 57 Seddon JM, Ajani VA, Mitchel BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 1997; 123:199-206.
- 58.- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*, 1998; 166:1646-1651.

- 59.- Piguet B, Wells JA, Palmrang IB, et al. Age-related Bruch's membrane change: A clinical study of the relative role of heredity an environment. *Br J Ophthalmol*, 1993; 77:400-403.
- 60.- Klein ML, Mauldin WM, Stoumbus VD. Heredity an age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112: 932-937.
- 61.- Meyers SM, Greene T, Gutman FA. A twin study of age-realted macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1995; 120:757-766.
- 62.- Hammond CJ, Webster AR, Sneider H, et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: A twin study. *Ophthalmology*, 2002; 106:730-736.
- 63.- Allikmets R, Shroyer NF, Sing N, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science*, 1997; 277:1805-1807.
- 64.- Souied EH, Ducroq D, Gerber S, et al. Age-related macular degeneration in grandparents of patients with Stargardt disease: genetic study. *Am J Ophthalmol*, 1999; 128:173-178.
- 65.- De la Paz MA, Guy VK, Abou-Donia S, et al. Analysis of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-realted macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999; 106:1531-1536.
- 66.- Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41:244-247.
- 67.- Rivera A, White K, Stohr H, et al. A comprehensive survey of secuence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 2000; 67 :800-813.
- 68.- Guymer RH, Heon E, Lotery AJ, et al. Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119:745-751.
- 69.- Souied EH, Benlian P, Amouyel P, et al. The epsilon 4 allelo of the apolipoprotein E gen as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998; 125:353-359.

- 70.- Klaver CC, Kliffer M, van Duijn CM, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*, 1998; 63:200-206.
- 71.- Schmidt S, Saunders AM, De la Paz MA, et al. Association of the apolipoprotein E gene with age-related macular degeneration: possible effect modification by family history, age, and gender. *Mol Vis*, 2000; 31; 6:287-293.
- 72.- Simonelli F, Margaglione M, Testa F, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in age-related macular degeneration in Italian population. *Ophthalmic Res*, 2001; 33:325-328.
- 73.- Klein ML, Schultz DW, Edwards A, et al. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116:1082-1088.
- 74.- Zurdel J, Finckh U, Menzer G, et al. CST3 genotype associated with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86 :214-219.
- 75.- Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104:216-219.
- 76.- Chaine G, Hullo A, Sahel S, et al. Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82:996-1002.
- 77.- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118:351-358.
- 78.- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol*, 1985; 99:185-187.
- 79.- Holz FG, Piguet B, Minassian DC, et al. Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1994; 117:19-23.

- 80.- Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994; 35:2734-2740.
- 81.- Vinding T. Pigmentation of the eye and hair in relation to age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1990; 68:53-58.
- 82.- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986; 27:145-152.
- 83.- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116:506-513.
- 84.- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, et al. Development of exudative age-related macular degeneration after cataract surgery. *Eye*, 1997; 11:523-530.
- 85.- Stolba U, Binder S, Velicay M. Does cataract surgery with lens implantation influence the course of age-related macular degeneration?. *J Fr Ophthalmol*, 1989; 12:897-901.
- 86.- Shuttleworth GN, Luhishi EA, Harrad RA. Do patients with age-related maculopathy and cataract benefit from cataract surgery?. *Br J Ophthalmol*, 1998; 82:611-616.
- 87.- Armbrecht AM, Findlay C, Karshal S, et al. Is cataract surgery justified in patients with age-related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84 :1343-1348.
- 88.- Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liees a L'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119:1463-1468.
- 89.- West SK, Rosenthal SF, Bressler NM, et al. Exposure to sunlight and other risk factors for ARMD. *Arch Ophthalmol*, 1989; 107:875-879.
- 90.- Taylor HR, West S, Munoz B, et al. The long term effects of visible light on the eye. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110:99-104.

- 91.- Castro-Correia J, Coutinho MF, Maria J, et al. Epidemiology of the exudative age-related macular degeneration. *Exp Ophthalmol*, 1988; 14:47-50.
- 92.- Organisciak OT, Darrow RM, Barsalou L, et al. Light history and age-related changes in retinal light damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39:1107-1116.
- 93.- Ritter LL, Klein R, Klein BE, et al. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*, 1995; 120:190-196.
- 94.- Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, et al. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc*, 1998; 46:1-7.
- 95.- Smith W, Mitchell P. Alcohol intake and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 1996; 122:743-745.
- 96.- Ajani UA, Christen WG, Manson JE, et al. A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol*, 1999; 9:172-177.
- 97.- Cho E, Hankinson SE, Willet WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118:681-688.
- 98.- Klein R, Klein B, Linton K, et al. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related macular degeneration to smoking. *Am J Epidemiol*, 1993; 137:191-200.
- 99.- Seddon JM, Willet WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA*, 1996 Oct 9; 276:1141-1146.
- 100.- Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in men. *JAMA*, 1996 Oct 9; 276:1147-1151.
- 101.- Willet WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among who smoke cigarettes. *N Engl J Med*, 1987; 317:1303-1309.

- 102.- Willet WC, Hennekens CH, Catelli W, et al. Effects of cigarette smoke on fasting triglyceride, total cholesterol and HDL-cholesterol in women. *Am Heart J*, 1983; 105:417-421.
- 103.- Betman J, Fellow W, Chao P. The effect of cigarette smoking in the intraocular circulation. *Arch Ophthalmol*, 1958, 59:481-488.
- 104.- Blackman BC, White P, Tsou W, Finkel D. Peroxidation of plasma and platelet lipids in chronic smokers and insulin-dependent diabetics. *Ann NY Acad Sci*, 1984; 435:385-387.
- 105.- Striker WS, Kaplan LA, Stein, et al. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol*, 1988; 127:283-296.
- 106.- Seddon JM, Hennekens CH. Vitamins, minerals, and macular degeneration. Promising but unproven hypothesis. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112:176-179.
- 107.- Eye Disease Case Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1993 ; 111:104-109.
- 108.- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case Control Study Group. *JAMA*, 1994; 272:1413-1420.
- 109.- West S, Vitale S, Hallfrisch J, et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration?. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112:222-227.
- 110.- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. *Pathologies Oculaires liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117: 1384-1390.
- 111.- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113:1518-1523.

- 112.- 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 n° 8. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119: 1417-1436.
- 113.- Ham WT Jr, Mueller HA, Ruffolo JJ Jr, et al. Basic mechanism underlying the production of photochemical lesions in the mammalian retina. *Curr Eye Res* 1984; 3:165-174.
- 114.- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, 1988; 128:700-710.
- 115.- Eye Disease Case Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110:1701-1708.
- 116.- Bone RA, Landrum JT, Hime GW, et al. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34:2033-2040.
- 117.- Landrum JT, Bone RA, Joa H, et al. A one year study of the macular pigment the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res*, 1997; 65:57-62.
- 118.- Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39:397-406.
- 119.- Omenn GS, Goodman GE, Thomquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996; 334:1150-1155.
- 120.- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 1994; 330:1029-1035.
- 121.- Sternberg P Jr, Davidson PC, Jones DP, et al. Protection of retinal pigment epithelium from oxidative injury by glutathione and precursors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34: 3661-3668.

- 122.- Prashar S, Pandar SS, Gupta A, Nath R. Antioxidant enzymes in RBCs as a biological index of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1993; 71:214-218.
- 123.- Tarber FW, Drause AC. The role of iron copper, zinc and manganese in the metabolism of ocular tissues with special reference to the lens. *Am J Ophthalmol*, 1953; 26:260-266.
- 124.- Silverston BZ, Landau L, Berson, Stembuck J. Zinc and copper metabolism in patients with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol*, 1985; 17:419-422.
- 125.- Ishihara N, Yuzawa M, Tamakoshi A. Antioxidants and angiogenic factor associated with age-related macular degeneration (exudative type). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1997; 101:248-251.
- 126.- Newsome DA, Swartz M, Leone NC, et al. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1988; 106:192-198.
- 127.- Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM, et al. Prospective study of zinc intake and risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol*, 2001; 11:328-336.
- 128.- Stu M, Tittl M, Reitner A, Meisinger V. Oral zinc and the second eye in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996; 37:1225-1235.
- 129.- Tsang NC, Pendfold PL, Snitch PJ, Billson F. Serum levels of antioxidant and age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol*, 1992; 81:387-400.
- 130.- Cohen SM, Olin KL, Feuer WJ, et al. Low glutathione reductase and peroxidase activity in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 1994; 78:791-794.
- 131.- Oliver PD, Newsome DA. Mitochondrial superoxide dismutase in mature and developing human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992; 33:1909-1918.
- 132.- Hemberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, et al. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119:1833-1838.

- 133.- Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113:743-748.
- 134.- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119:1191-1199.
- 135.- Lavergne G. La sénescence des fonctions visuelles. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol*, 1975; 35:449-454.
- 136.- Ivers RQ, Mitchell P, Cumming RG. Visual Function test, eye disease and symptoms of visual disability: a population-based assessment. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2000; 28:41-47.
- 137.- Sekuler R, Hutman LP, Owsley CJ. Human aging and spatial vision. *Science*, 1980; 209: 1255-1256.
- 138.- Spry PG, Johnson CA. Senescent changes of the normal visual field: an age-old problem. *Optom Vis Sci*, 2001; 78:436-441.
- 139.- Feeney-Burns L, Burns RP, Chun-Lan G. Age-related macular changes in humans over 90 years old. *Am J Ophthalmol*, 1990; 109:265-278.
- 140.- Gao H, Hollyfield JG. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992; 33:1-17.
- 141.- Liem ATA, Keunen JEE, van Norren D, van de Kraats J. Rod densitometry in the aging human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991; 32:2676-2682.
- 142.- Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996; 37:1236-1249.
- 143.- Marshall J, Grindle J, Ansell PL, Borwein B. Convolution in human rods: an aging process. *Br J Ophthalmol*, 1979; 63:181-187.
- 144.- Gartner S, Henkind P. Aging and degeneration of the human macula. I. Outer nuclear layer and photoreceptors. *Br J Ophthalmol*, 1981; 65:23-28.

- 145.- Green WR. Retina. En: Spencer WH, ed. Ophthalmic pathologic: an atlas and textbook. WB Saunders Company, Philadelphia 1985; 2:589-1291.
- 146.- Faneey-Burns L, Hildebrand ES, Eldrige S. Aging human RPE: Morphometric analysis of macular, equatorial and peripheral cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984; 25:195-200.
- 147.- Reinboth JJ, Gautschi K, Munz K. Lipofushin in the retina: quantitative assay for an unprecedented autofluorescent compound (pyridinim bis-retinoid, A2-E) of ocular age pigment. Exp Eye Res, 1997; 65:639-643.
- 148.- Von Rückmann A, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997; 38:478-486.
- 149.- Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinical-pathological study. Br J Ophthalmol, 1976; 60:324-341.
- 150.- Loffler KU, Lee WR. Basal linear deposit in the human macula. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1986; 224:493-501.
- 151.- Friedman E, Tso MOM. Symposium: Macular diseases. Senile changes of the choriocapillaris of the posterior pole. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1965; 69:652-661.
- 152.- Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VII. Acellular changes. Invest Ophthalmol, 1965; 4:1049-1064.
- 153.- Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol, 1987; 31:291-306.
- 154.- Sarks SH. Drusen and their relationship to senil macular degeneration. Aust J Ophthalmol, 1980; 8:117-130.
- 155.- Burns RP, Feeney-Burns L. Clinico-morphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. Trans Am Ophthalmol Soc, 1980; 78:206-225.
- 156.- Ishibashi T, Patterson R, Ohnishi Y, et al. Formation of drusen in the human eye. Am J Ophthalmol, 1986; 101:342-353.

- 157.- Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*, 1993; 100:1519-1535.
- 158.- Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:267-273.
- 159.- Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age-related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*, 1999; 83:358-368.
- 160.- Frank RN, Green WR, Pollack IP. Senile macular degeneration. Clinicopathologic conclusions of a case in the predisciform stage. *Am J Ophthalmol*, 1973; 75:587-594.
- 161.- Loeffler KU, Lee WR. Is basal laminal deposit unique for age-related macular degeneration?. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110:15-16.
- 162.- Russell SR, Mullins RF, Schneider BL, Hageman GS. Location, substructure, and composition of basal laminal drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2000; 129:205-214.
- 163.- Kliffen M, Mooy CM, Luider TM, et al. Identification of glycosaminoglycans in age-related macular deposits. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:1009-1014.
- 164.- Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, et al. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1992; 110:827-832.
- 165.- Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic feature of senile macular degeneration. *Ophthalmology*, 1985; 92:615-627.
- 166.- Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina*, 1994; 14:130-142.
- 167.- Curcio CA, Millican CL. Basal lineal deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:329-339.

- 168.- Moore DJ, Clover GM. The effect of age on the macromolecular permeability of human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42:2970-2975.
- 169.- Sheraidah G, Steinmetz R, Maguire J, et al. Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. *Ophthalmology*, 1993; 100:47-51.
- 170.- Sharita C, Hussain AA, Pagliarioni S, Marshall J. Hydrodynamics of ageing Bruch's membrane: implications for macular disease. *Exp Eye Res*, 1996; 62 (5):565-572.
- 171.- Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE, Lang GK. Characteristics of drusen and changes in Bruch's membrane in eyes with age-related macular degeneration. Histological study. *Ophthalmologie*, 1998; 95:73-79.
- 172.- Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye*, 1990; 4: 613-621.
- 173.- Mishims H, Hasebe H, Kondo K. Age changes in the fine structure of the human retinal pigment epithelium. *Jpn J Ophthalmol*, 1978; 22:476-485.
- 174.- Sarks SH. Drusen patterns predisposing to geographic of the retinal pigment epithelium. *Aust J Ophthalmol*, 1982; 10:91-97.
- 175.- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 1988; 2:552-577.
- 176.- Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*, 1986; 102:261-265.
- 177.- Schatz H, McDonnald HR. Atrophic macular degeneration. Rate of spread of geographic atrophy and visual loss. *Ophthalmology*, 1989; 96:1541-1551.
- 178.- Blair CJ. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1975; 93:19-25.

- 179.- Braunstein RA, Gass JD. Serous detachments of the retinal pigment epithelium in patients with senile macular disease. *Am J Ophthalmol*, 1979; 88:652-660.
- 180.- Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, et al. The natural history of serous retinal pigment epithelium detachment in patient with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1986; 93: 224-230.
- 181.- Meredith TA, Braley RE, Aabert AA. Natural history of serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*, 1979; 88: 643-651.
- 182.- Korte GE, Reppucci V, Henkind P. RPE destruction cause choriocapillary atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984; 25:1135-1145.
- 183.- Leonard DS, Zhang XG, Panozzo G, et al. Clinicopathologic correlation of localized retinal pigment epithelial debridement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38:1094-1109.
- 184.- Friedman E, Krupsky S, Lane AM, et al. Ocular blood flow velocity in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1995; 102:640-646.
- 185.- Sarks SH. New vessels formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol*, 1973; 57:951-965.
- 186.- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1967; 63: 617-644.
- 187.- Teeters VW, Bird AC. A clinical study of the vascularity of senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1973; 75:53-65.
- 188.- Berkow JW, Font RL. Disciform macular degeneration with subpigment epithelial hematoma. *Arch Ophthalmol*, 1969; 82:51-56.
- 189.- Gottsch JD, Pon S, Bynoc LD, Rosen GM. Hematogenous photosensitization. A mechanism for the development of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990; 31:1674-1682.
- 190.- Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:677-682

- 191.- Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration: the involvement of gians cells in atrophy of the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1986; 225:70-76.
- 192.- Chant SM, Heckenlively J, Meyers-Elliot RA. Autoimmunity in hereditary retinal degeneration: I. Basic studies. *Br J Ophthalmol*, 1985; 69:19-24.
- 193.- Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, et al. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 1986; 96:552-558.
- 194.- Gurne DH, Tso MO, Edward DP, Ripps H. Antiretinal antibodies in serum of patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1991; 98:602-607.
- 195.- Zarbin MA. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Eur J Ophthalmol*, 1998; 8:199-206.
- 196.- Green WR, Wilson DJ. Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology*, 1986; 93:1169-1176.
- 197.- Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH. Senile disciform macular degeneration in second eye. *Br J Ophthalmol*, 1977; 61:141-147.
- 198.- Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology*, 1984; 91:271-276.
- 199.- Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:741-747.
- 200.- Heriot WJ, Henkind P, Bellhorn RW, Burns MS. Choroidal neovascularization can digest Bruch's membrane. *Ophthalmology*, 1984; 91:1603-1608.
- 201.- Pendfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1985; 223:69-76.

- 202.- Amin R, Puklin JE, Frank RN. Growth factor localization in choroidal neovascular membranes of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994; 35:3178-3188.
- 203.- Reddy VM, Zamora RL, Kaplan HJ. Distribution of growth factors in subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration and presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1995; 120:291-301.
- 204.- Kuanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996; 37:1929-1934.
- 205.- Oh H, Takagi H, Takagi CL, et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40:1891-1898.
- 206.- Grossniklaus HE, Ling JX, Wallace TM, et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Mol Vis*, 2002; 8:119-126.
- 207.- Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, Sato M. Retinal pigment epithelial cells release an inhibitor of neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103:1870-1875.
- 208.- Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, et al. Upregulation of pigment epithelium derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, 2001; 123:427-429.
- 209.- Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Masson éd. Paris, 1991:214.
- 210.- Marin F, Gomez-Ulla F. Degeneracion macular exudativa asociada a la edad. En *Macula senil*. Cap. 8:129.
- 211.- Corcóstegui B, Gomez-Ulla F. Angiografía fluoresceínica y láser. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del fondo de ojo. LXIV ponencia de la SEO. 1988:199-202.
- 212.- Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Masson éd. Paris, 1991:220.

- 213.- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. *Ophthalmology*, 1996; 103: 2054-2060.
- 214.- Lafaut BA, Batz-Schmidt KU, van den Broecke C, et al. Clinicopathological correlation in exudative age-related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol*, 2000; 84:239-243.
- 215.- Gass JDM. Biomicroscopy and histopathologic consideration regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 1994; 118:285-298.
- 216.- Spraul CW, Lang GE, Yoon HS, et al. Histological characterization and classification of surgically excised choroid neovascular membranes. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1997; 211:324-334.
- 217.- Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126:59-69.
- 218.- Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, et al. Subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104:702-705.
- 219.- Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1982; 93:157-163.
- 220.- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 1982; 100:912-918.
- 221.- Soubrane G, Coscas G, Baudouin C, Krenig F. Long term follow-up of the randomized argon blue-green trial in senile macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1985; 8:132.
- 222.- Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Masson éd. Paris, 1991:239.
- 223.- Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989; 96:1416-1419.

- 224.- Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1989; 96:1422-1426.
- 225.- Bressler NM, Frost LA, Bressler SB, et al. Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1988; 106:1537-1542.
- 226.- Stevens TS, Bressler NM, Maguire MG, et al. Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A natural history study. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:345-350.
- 227.- Chandra SR, Gragoudas ES, Friedman E, et al. Natural history of disciform degeneration of the macula. *Am J Ophthalmol*, 1974; 78:579-582.
- 228.- Strahlman ER, Fine SL, Hillis A. The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1983; 101:1191-1193.
- 229.- Yuzawa M. Treatment of exudative age-related macular degeneration. *Nippon Ganka Gakkar Zasshi*, 2000; 104: 875-898.
- 230.- Ferris FL Jr, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102:1640-1642.
- 231.- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109: 1109-1114.
- 232.- Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for vascular lesions of age-related macular degeneration: results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 1990; 108:816-824.
- 233.- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized trials. *Arch Ophthalmol*, 1994: 112-500-509.
- 234.- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesion in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 1991; 109: 1220-1231.

- 235.- Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Update finding from two clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 1993; 111:1200-1209.
- 236.- Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol*, 1994; 112:480-488.
- 237.- Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104:503-512.
- 238.- The Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol*, 1982; 66:745-753.
- 239.- Sorensen JA, Yannuzzi LA, Shakin JL. Recurrent subretinal neovascularization. *Ophthalmology*, 1985; 92:1059-1073.
- 240.- Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, et al. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1998; 105:662-669.
- 241.- Staurenghi G, Orzalesi N, La Capria A, Aschero M. Laser treatment of feeder vessel in subfoveal choroidal neovascular membranes: a revisitation using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology*, 1998; 105:2297-2305.
- 242.- Desatnik H, Treister G, Alhalel A, et al. ICGA-guide laser photocoagulation of feeder vessels of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Indocyanine green angiography. Retina*, 2000; 20:143-150.
- 243.- Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary Thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999; 106:1908-1914.
- 244.- Miller-Rivero NE, Kaplan HJ. [ARVO] Abstract. Transpupillary Thermotherapy in the treatment of occult and classic choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: S179. Abstract n° 932.

- 245.- Newsom RSB, McAllister JC, Saeed M, McHugh JDA. Transpupillary Thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol*, 2001; 85:173-178.
- 246.- Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*, 1991; 5:239-251.
- 247.- Plowman PN, Harnet AN. Radiotherapy in benign orbital disease. I: Complicated ocular angiomas. *Br J Ophthalmol*, 1988; 72:286-288.
- 248.- Zografos L, Gailloud C, Bercher L. Irradiation treatment of choroidal hemangiomas. *J Fr Ophtalmol*, 1989; 12:797-807.
- 249.- Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN; et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology*, 1997; 104:1773-1779.
- 250.- Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol*, 1993; 77:265-273.
- 251.- Hart PM, Chakravarthy U, Mackenzic G, et al. Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: results of follow-up in a non-randomized study. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1046-1050.
- 252.- Finger PT, Berson A, Sherr D, et al. Radiation therapy for subfoveal neovascularization. *Ophthalmology*, 1996; 103:879-889.
- 253.- Kobayashi H, Kobayashi K. Age-related macular degeneration long-term results of radiotherapy for subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 2000; 130:617-635.
- 254.- Stalmans P, Leys A, van Limbergen E. External beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a review of 111 cases. *Retina*, 1997; 17:481-492.
- 255.- Spaide RF, Guyer DR, McCornick B, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 1998; 105:24-30.

- 256.- The Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD) Study Group. A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999; 106:2239-2247.
- 257.- Mauget-Faÿsse M, Coquard R, Français-Maury C, et al. Radiotherapy dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge: facteurs de risque de survenue des complications, prévention et traitement des effets secondaires. A propos d'une étude de 295 yeux traités. *J Fr Ophtalmol*, 2000; 23:127-136.
- 258.- Valancun C, Koenig F, Benckaboune M, et al. Complications de la radiothérapie des néovaisseaux de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. A propos d'une série de 48 cas. *J Fr Ophtalmol*, 2000; 23:151-157.
- 259.- Spaide RF, Leys A, Herrmann-Delemazure B, Stalmans P, et al. Radiation-associated choroidal neovascuopathy. *Ophthalmology*; 1999; 106:2254-2260.
- 260.- Lambert HM, Capone A Jr, Aaberg TM, et al. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1992; 113:257-262.
- 261.- Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, et al. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 1994; 101:1384-1396.
- 262.- Merrill PT, Lo Russo FJ, Lomeo MD, et al. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1999; 106:782-789.
- 263.- Ormerod LD, Puklin JE, Frank RN. Long-term outcomes after the surgical removal of advanced subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1994; 101:1201-1210.
- 264.- Eckardt C, Eckardt U, Conrad HG. Macular rotation with and without counter-rotation of a globes in patients with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999; 237:313-325.

- 265.- De Juan E Jr, Loewestein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization. II: a preliminary report in humans. *Am J Ophthalmol*, 1998; 125:635-646.
- 266.- Fujii GY, Pieramici DJ, Humayun MS, et al. Complications associated with limited macular translocation. *Am J Ophthalmol*, 2000; 130:751-62.
- 267.- Challa JK, Gillies MC, Pendfold PL, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1998; 26:277-281.
- 268.- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2000; 20:244-250.
- 269.- Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, Clark AF. The effect of angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42:283-290.
- 270.- Clark AF, Mellon J, Li XY, et al. Inhibition of intraocular tumor growth by topical application of the angiostatic steroid anecortave acetate. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40:2158-2162.
- 271.- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1994; 91:4082-4085.
- 272.- Miller JW, Stinson WG, Folkman J. Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology*, 1993; 100:9-14.
- 273.- Fung WE. Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1991; 112:349-350.
- 274.- Chan CK, Kempin SJ, Noble SK, Palmer GA. The treatment of choroidal neovascular membranes by alpha interferon. *Ophthalmology*, 1994; 101:289-300.

- 275.- Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alpha-2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1997; 115:865-872.
- 276.- Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1994; 118:445-450.
- 277.- Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*, 1998; 105:232-237.
- 278.- Young TL, Anthony DC, Pierce E, et al. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. *J AAPOS*, 1997; 1:105-110.
- 279.- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:964-970.
- 280.- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 1996; 103:1820-1828.
- 281.- Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113:1538-1544.
- 282.- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:66-71.
- 283.- The Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 2002; 22:143-152.

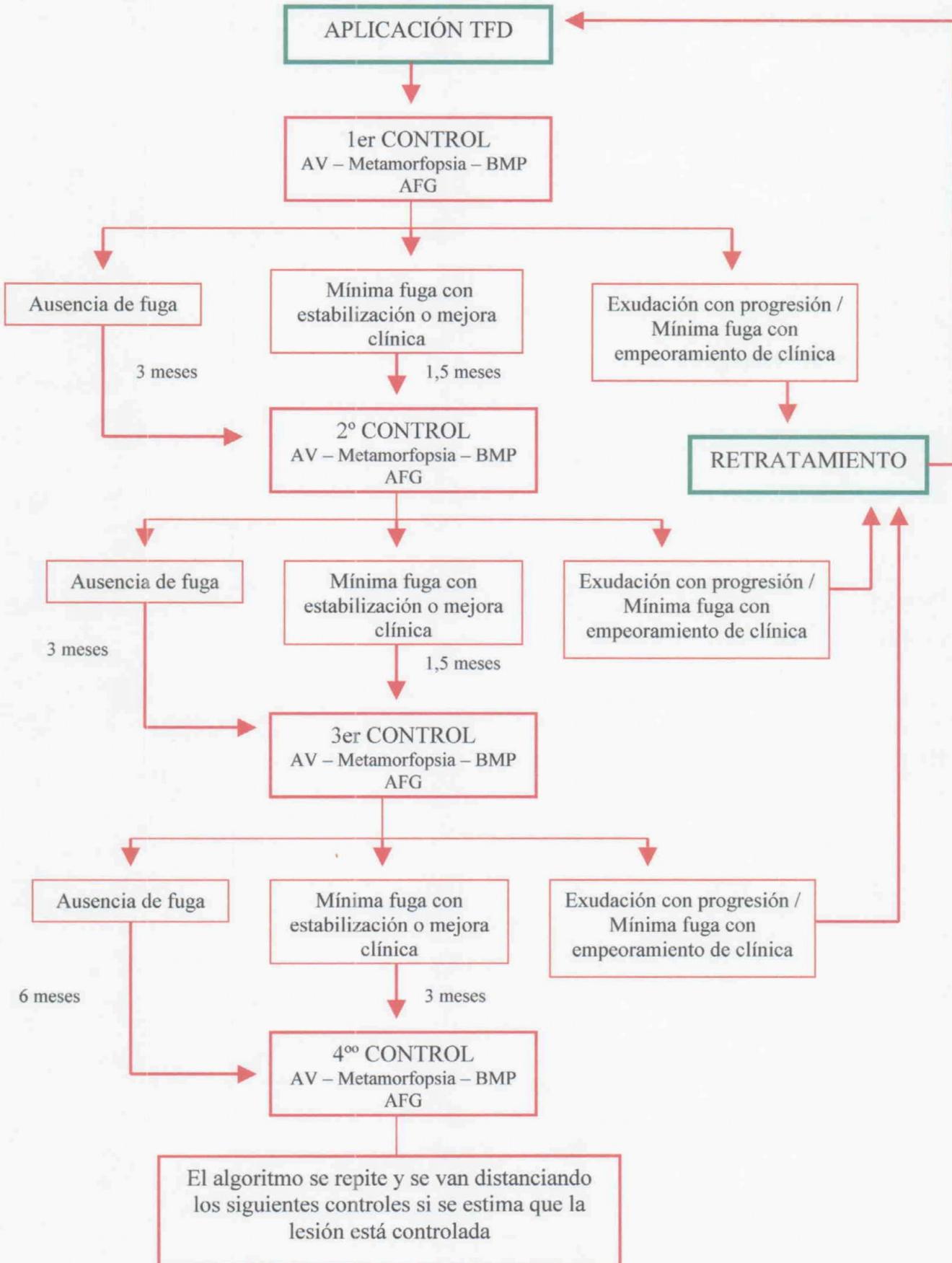
- 284.- Raab O. Ueber die Wirkung fluorescierenden Stoffe Auf infusorien. Z Biol, 1900; 39:524-546.
- 285.- Von Tappeiner H, Joldbauer A. Ueber Wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme. Dtsch Arch Klin Med, 1904; 80: 427-487.
- 286.- Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R. Photoradiation therapy II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. J Nat Cancer Inst, 1975, 55:115-121.
- 287.- Prout GR Jr, Lin CW, Benson R Jr, et al. Photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med, 1987; 317:1251-1255.
- 288.- Karanov S, Kostadinov D, Shopova M, Durtev P. Photodynamic therapy in lung and gastrointestinal cancers. J Photochem Photobiol B, 1990; 6:75-181.
- 289.- Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res, 1978; 38:2628-2635.
- 290.- Kreimer-Birnbaum M. Modified porphyrins, chlorine, phthalocyanines, and purpurins: second-generation photosensitizers for photodynamic therapy. Semin Hematol, 1989; 79:1327-1332.
- 291.- Aveline B, Hasan T, Redmond RW. Photophysical and photosensitizing properties of benzoporphyrin derivate monoacid ring A (BPD-MA). Photochem Photobiol, 1994; 59:328-335.
- 292.- Allison BA, Pritchard PH, Levy JG. Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivate. Br J Cancer, 1994; 57:1000-1006.
- 293.- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivate and photothrombosis in experimental corneal neovascularization. Lasers Surg Med, 1995; 17:178-188.
- 294.- Fogelman AM, Berliner JA, Van Lenten BJ, et al. Lipoprotein receptors and endothelial cells. Semin Thromb Hemost, 1988; 14:206-209.

- 295.- Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with Verteporfina for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000; 45:195-214.
- 296.- Schmidt-Erfurth U, Bauman W, Gragoudas E, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Ophthalmology*, 1994;101:89-99.
- 297.- Kim RY, Hu LK, Foster BS, et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas of greater than 3-mm thickness. *Ophthalmology*, 1996; 103:2029-2036.
- 298.- Young LH, Howard MA, Hu LK, et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas using liposomal preparation of benzoporphyrin derivate. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:186-192.
- 299.- Miller H, Miller B. Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye. *Arch Ophthalmol*, 1993; 111:855-860.
- 300.- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology*, 1994; 101:1953-1961.
- 301.- Miller JW, Walsh AW, Kramer M, et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol*; 1995; 113:810-818.
- 302.- Kramer M, Miller JW, Michaud N, et al. Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology*, 1996; 103:427-438.
- 303.- Husain D, Miller JW, Michaud N, et al. Intravenous infusion of liposomal benzoporphyrin derivative for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114:978-985.
- 304.- Rienke MH, Canakis C, Husain D, et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology*, 1999; 106:1915-1923.

- 305.- Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickemberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:1161-1173.
- 306.- Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickemberg M, et al. . Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:1177-1187.
- 307.- 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 1. *Arch Ophthalmol*, 1999; 117:1329-1345.
- 308.- 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.
- 309.- Williams RA, Brody BL, Thomas RG, et al. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116:514-520.
- 310.- Rovner BW, Casten RJ. Neuroticism predicts depression and disability in age macular degeneration. *J Am Geriatr Soc*, 2001; 49:1097-1100.
- 311.- Brody BL, Gamst AC, Williams RA, et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2001; 108:1893-1900.
- 312.- Gómez-Ulla F. Sobre la urgencia del diagnóstico y tratamiento precoz de la DMAE exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2001; 76:633-635.
- 313.- Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatment with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina*, 2000; 20:325-330.

- 314.- Donati G. Treatment according to “evidence-based medicine” of age-related exudative macular degeneration (laser photocoagulation and photodynamic therapy). *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2001; 218:313-315.
- 315.- Piermarocchi S, Lo Giudice G, Sartore M, et al. Photodynamic therapy increases the eligibility for feeder vessel treatment of choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2002; 133:572-575.
- 316.- Piermarocchi S. Combined PDT and feeder vessel treatment may produce more stable results in AMD. *Ocular Surgery News*, 2002 Jun; 13:7-8.
- 317.- Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Principal Investigators, and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Principal Investigators. Guidelines for using verteporfin (Visudyne®) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. *Retina*, 2002; 22:6-18

# CRITERIOS DE RETRATAMIENTO CON TFD EN MNC PC



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. ESTANISLADO GUTIÉRREZ SÁNCHEZ

titulada TERAPIA FOTODINÁMICA EN LAS MEMBRANAS  
NEOVASCULARES SUBRETINIANAS

por UNANIMIDAD

acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE CUM LAUDE  
por UNANIMIDAD

Sevilla, 20 de Diciembre

2002

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal

EL PRESIDENTE

El Secretario.

El Doctorado,