

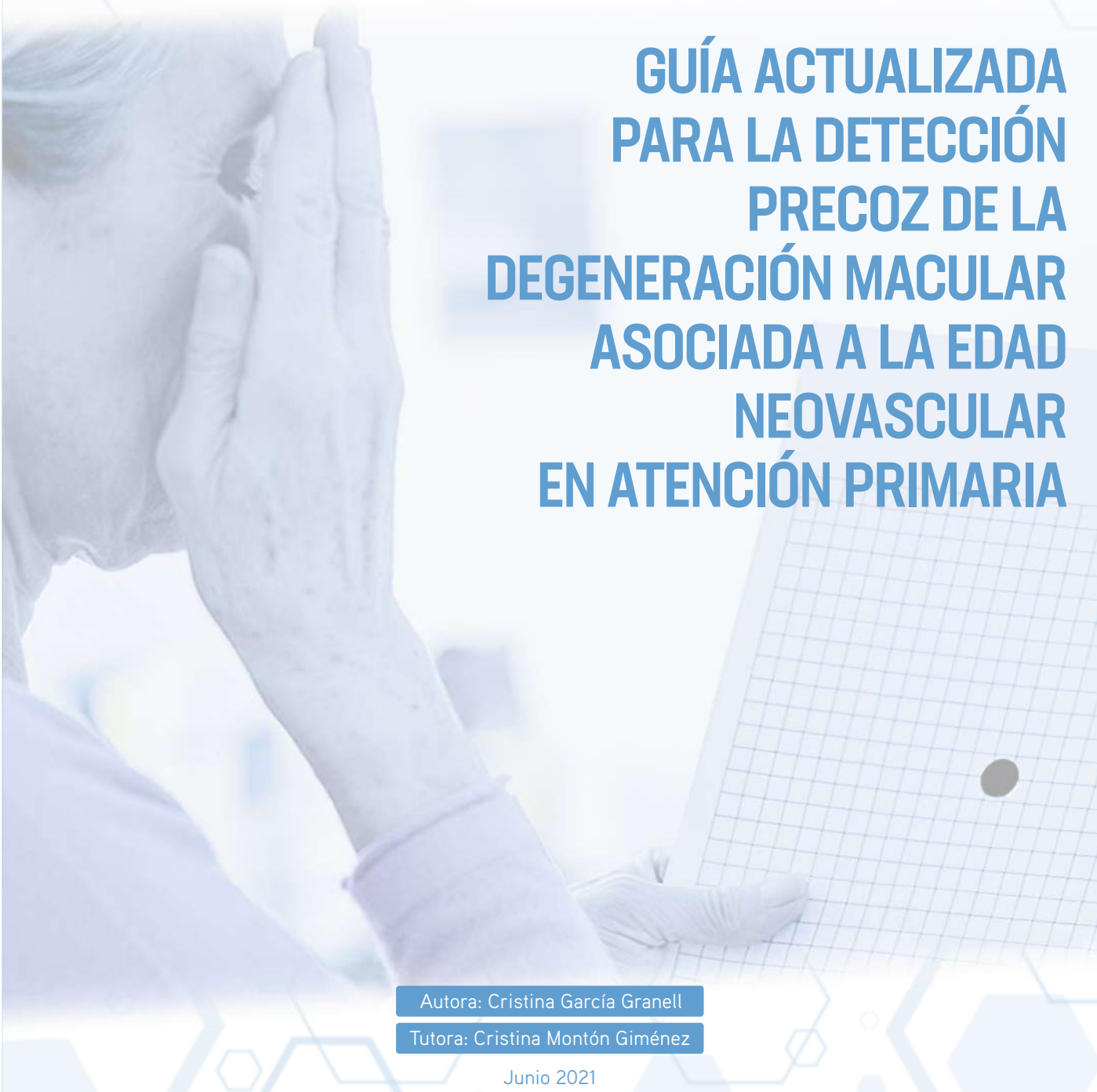


UNIVERSIDAD  
ALFONSO X EL SABIO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO



**GUÍA ACTUALIZADA  
PARA LA DETECCIÓN  
PRECOZ DE LA  
DEGENERACIÓN MACULAR  
ASOCIADA A LA EDAD  
NEOVASCULAR  
EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Autora: Cristina García Granell

Tutora: Cristina Montón Giménez

Junio 2021

# Índice



	Pag.
Índice de Tablas y Figuras .....	4
Índice de Abreviaturas .....	6
1. Resumen, Objetivo y Metodología .....	9
1.1. Resumen .....	9
1.1. Summary .....	10
1.2. Objetivo .....	11
1.3. Metodología.....	12
2. Concepto & Clasificación de DMAE.....	16
3. Epidemiología.....	21
3.1. Características de los grupos .....	21
3.2. Incidencia.....	21
3.3. Prevalencia .....	22
4. Etiopatogenia de la DMAE neovascular.....	23
4.1. Patogenia de la DMAE neovascular .....	25
5. Factores de Riesgo.....	27
5.1. Factores demográficos y ambientales.....	27
5.1.1. Edad.....	27
5.1.2. Género.....	28
5.1.3. Etnia.....	29
5.1.4. Tabaquismo .....	30
5.1.5. Alcohol.....	30
5.1.6. Dieta.....	31
5.1.7. Índice de masa corporal (IMC).....	32

5.1.8. Actividad física.....	32
5.1.9. Exposición solar.....	33
5.1.10. Nivel de educación y/o socioeconómico .....	33
5.1.11. Iris.....	34
5.2. Comorbilidades .....	35
5.2.1. Cataratas .....	35
5.2.2. Miopía.....	36
5.2.3. Hipertensión .....	36
5.2.4. Enfermedad renal crónica .....	36
5.2.5. Hipertiroidismo.....	37
5.2.6. Enfermedad de Parkinson .....	37
5.2.7. Diabetes.....	38
5.2.8. Enfermedad cardiovascular y derrame cerebral.....	38
5.2.8.1. Uso de Aspirina.....	39
5.2.9. Vitamina D.....	40
5.2.10. Vitamina B.....	41
5.2.11. Proteína C-Reactiva Elevada.....	41
5.3. Factores genéticos .....	41
5.3.1. Genes del Complemento.....	42
5.3.2. Genes ARMS2/HTRA1 .....	42
5.3.3. Genes del metabolismo de los lípidos.....	43
5.3.4. Otros genes.....	43
5.3.5. Variantes raras.....	44
6. Clínica de la DMAE.....	45
6.1. Manifestaciones clínicas.....	45
6.1.1. Metamorfopsia.....	47
6.1.2. Micropsia y Macropsia.....	48
6.1.3. Escotoma .....	49
6.1.4. Fotopsia .....	50
6.1.5. Sensibilidad al contraste.....	50
6.1.6. Adaptación a la oscuridad.....	51
6.1.7. Sensibilidad cromática .....	51

7. Impacto de la DMAE .....	53
7.1. Impacto físico y psicológico en pacientes con DMAE .....	53
7.2. Impacto socio-económico asociado a DMAE .....	56
7.2.1. La distancia entre el hogar y el hospital (o centro oftalmológico) .....	57
7.2.2. Regímenes mensuales vs regímenes PRN de inyecciones anti-VEGF .....	57
7.2.3. Coste de inyecciones anti-VEGF: Bevacizumab vs Ranibizumab .....	58
7.2.4. Rentabilidad de la terapia con vitaminas .....	58
7.3. Impacto de la Pandemia COVID-19 en pacientes con DMAE .....	59
7.4. Impacto de las nuevas tecnologías en el desarrollo de la DMAE .....	62
7.4.1. Impacto en la lectura: fuentes de texto diseñadas para la DMAE .....	62
8. Diagnóstico de la DMAE .....	64
8.1. Diagnóstico de la DMAE neovascular .....	66
8.2. Pruebas diagnósticas utilizadas en España .....	74
9. Tratamiento de la DMAE neovascular .....	75
9.1. Tratamiento no farmacológico .....	76
9.1.1. Vitaminas antioxidantes .....	76
9.1.2. Fotocoagulación con láser .....	78
9.1.3. Terapia fotodinámica .....	79
9.1.4. Cirugía .....	79
9.1.5. Termoterapia transpupilar .....	81
9.2. Tratamiento farmacológico .....	81
9.2.1. Fármacos anti-VEGF .....	81
9.2.2. Tablas fármacos anti-VEGF .....	84
9.2.3. Pautas de Tratamiento anti-VEGF .....	86
9.2.4. Esteroides .....	88
9.2.4.1. Combinación: Triamcinolona intravítreo + Bevacizumab intravítreo .....	88
9.2.4.2. Futuras combinaciones .....	90
10. Conclusiones .....	91
11. Bibliografía .....	94

# Índice de Tablas y Figuras



Índice de Tablas	Pag.
<b>Tabla I:</b> Sistemas de Clasificación de DMAE.....	17
<b>Tabla II:</b> Clasificación Clínica de DMAE .....	18
<b>Tabla III:</b> Clasificación DMAE neovascular basada en Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....	19
<b>Tabla IV:</b> Clasificación de Neovascularización Coroidea según su ubicación relativa al centro de la Fóvea.....	20
<b>Tabla V:</b> Clasificación de Neovascularización Coroidea después de Terapia Fotodinámica .....	20
<b>Tabla VI:</b> Prevalencia de DMAE en población europea y asiática entre los 45-85 años de edad .....	29
<b>Tabla VII:</b> Prevalencia de DMAE en población europea y africana entre los 45-85 años de edad .....	29
<b>Tabla VIII:</b> Clasificación ARMS2/HTRA1 .....	43
<b>Tabla IX:</b> Genes en el Sistema de Complementos asociados con DMAE.....	44
<b>Tabla X:</b> Exploración Oftalmológica Básica.....	66
<b>Tabla XI:</b> Pruebas Complementarias de Diagnóstico .....	69
<b>Tabla XII:</b> Nuevos Dispositivos de Diagnóstico .....	71
<b>Tabla XIII:</b> Nuevos Métodos de Diagnóstico .....	72
<b>Tabla XIV:</b> Composición suplementos vitamínicos según AREDS/AREDS 2.....	77
<b>Tabla XV:</b> Tablas Fármacos anti-VEGF.....	84
<b>Tabla XVI:</b> Protocolo de Tratamiento y Número de Inyecciones anti-VEGF .....	87

Índice de Figuras	Pag.
<b>Figura 1:</b> Calidad del diagnóstico y derivación al especialista desde el médico de Atención Primaria (AP) .....	11
<b>Figura 2:</b> Diagrama de Flujo de Metodología .....	15
<b>Figura 3:</b> Representación Gráfica de Datos.....	15
<b>Figura 4:</b> Anatomía de la Mácula en un ojo sano .....	24
<b>Figura 5:</b> Proyección Pirámide de Poblacion de la Union Europea entre 2018 y 2100...	28
<b>Figura 6:</b> Rejilla de Amsler y Gráficos-M.....	48
<b>Figura 7:</b> Visión ojo normal vs Visión ojo con escotoma. ....	50
<b>Figura 8:</b> Prevalencia de depresión, ansiedad, trastornos de adaptación y trastornos somatomorfos en pacientes con DMAE .....	55
<b>Figura 9:</b> Cambio de agudeza visual Covid-19.....	60
<b>Figura 10:</b> 5 tipografías que facilitan la lectura a pacientes con DMAE.....	63
<b>Figura 11:</b> Test de Snellen y Test Optotipo ETDRS. ....	68
<b>Figura 12:</b> Pruebas diagnósticas utilizadas en España.....	74
<b>Figura 13:</b> Terapia combinada y espesor macular central. ....	89
<b>Figura 14:</b> Terapia combinada y agudeza visual mejor corregida.....	89



# Índice de Abreviaturas

**A2E:** N-Retiniliden-N-Retiniletanolamina

**AD:** Adaptación a la oscuridad

**AF:** Autofluorescencia

**AG:** Atrofia Geográfica

**AGF:** Angiografía Fluoresceínica

**Anti-VEGF:** Anti-Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

**AP:** Atención Primaria

**ApoE:** Apolipoproteína E

**AREDS:** Estudio de Enfermedades de la Visión Relacionadas con la Edad

**ARMS2:** Susceptibilidad a la malculopatía relacionada con la edad 2

**AV:** Agudeza Visual

**AVMC:** Agudeza Visual Mejor Corregida

**AVAC:** Años de Vida Ajustados por Calidad

**BIV:** Bevacizumab Intravítreo

**C:** Citosina

**CC:** Capilares Coroideos

**CGR:** Células Ganglionares de la Retina

**CSCC:** Cambios en la Sensibilidad al Contraste Cromático

**CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud

**DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad

**ECV:** Enfermedad Cardiovascular

**EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina

**ETDRS:** Estudio de Tratamiento Temprano de Retinopatía Diabética.

**FBC:** Factor B del Complemento  
**FHC:** Factor H del Complemento  
**FT4:** Tiroxina Libre 4  
**G:** Guanina  
**GWAS:** Estudio de Asociación del Genoma Completo  
**HTRA1:** Serina Peptidasa A1  
**IDH:** Índice de Desarrollo Humano  
**IMC:** Índice de Masa Corporal  
**IVT:** Acetónido de Triamcinolona intravítrea  
**L-DOPA:** Levodopa  
**LIO:** Lente Intraocular  
**LIPC:** Lipasa Hepática  
**MAE:** Maculopatía Asociada a la Edad  
**MB:** Membrana de Bruch  
**MMP:** Metaloproteinasa de Matriz  
**MMT:** Prueba de mapeo macular  
**MNVC:** Membrana Neovascular Coroidea  
**MNVSR:** Membrana Neovascular Subretiniana  
**NHS:** Servicio Nacional de Salud Reino Unido  
**NIH:** Institutos Nacionales de Salud EE.UU.  
**NVC:** Neovascularización Coroidea  
**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica  
**OCT-A:** Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**PIO:** Presión Intraocular  
**PRN:** Pro re nata, "a demanda".  
**PVC:** Vasculopatía Coroidea Polipoidea  
**RG:** Canal Rojo y Verde  
**SC:** Sensibilidad al Contraste  
**SRF:** Líquido Subretiniano  
**T:** Tianina  
**T&E:** Tratar y Extender



**TFD:** Terapia Fotodinámica

**TIV:** Triamcinolona Intravítrea

**TJUE:** Tribunal de Justicia de la Unión Europea

**tPA:** Plasminógeno Tisular

**TTT:** Termoterapia Transpupilar

**VEGF:** Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

**VPP:** Vitrectomía Pars PLana

**YB:** Canal Amarillo y Azul





## 1. Resumen, Objetivo y Metodología

### 1.1. Resumen

La DMAE neovascular es una enfermedad visual caracterizada por la neovascularización de la coroides. Tiene un impacto significativo en los pacientes y es la causa del 90% de la ceguera asociada a DMAE. En España, la prevalencia de la enfermedad es del 5,3% entre la población mayor de 55 años con un riesgo de bilateralización en DMAE avanzada a los 5 años del 40% .

La pérdida visual se vuelve irreversible con un diagnóstico y tratamiento tardíos por lo que la detección precoz de los primeros síntomas es esencial. Desafortunadamente, el infradiagnóstico de DMAE no es infrecuente. En nuestro país, la DMAE es diagnosticada hasta con 6,4 meses de retraso, según un informe promovido por Acción Visión España y Mácula Retina.

Aumentar la familiaridad con los síntomas entre médicos de Atención Primaria (indispensables para la prevención y detección de enfermedades) y crear conciencia de la enfermedad en los pacientes con mayor riesgo de la población sobre los factores de riesgo modificables y cambios en el estilo de vida, pueden ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de esta enfermedad cuyo tratamiento principal es la terapia anti-factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), la cual ha mejorado drásticamente el pronóstico de la DMAE neovascular pero con un considerable 30% de pacientes que no responden a ella. Actualmente, se siguen investigando nuevos agentes anti-VEGF y nuevas terapias (combinadas, complementarias o nuevos sistemas de administración) que podrían alterar el panorama del tratamiento en un futuro.

### 1.1. Summary

Neovascular age-related Macular Degeneration (neovascular AMD) is a visual disease characterized by choroidal neovascularization. It has a significant impact on patients and is the cause of 90% of the blindness associated with AMD.

In Spain, the prevalence of the disease is 5.3% among the population older than 55 years, with a risk of bilateralization in advanced AMD at 5 years of 40%.

Visual loss becomes irreversible with late diagnosis and treatment, so early detection is essential. Unfortunately, underdiagnosis of AMD is not uncommon.

In our country, the disease is diagnosed up to 6.4 months late, according to a report promoted by Acción Visión España and Macula Retina.

Increase of familiarity with the early symptoms among GPs (essential for the prevention and detection of diseases) and raising awareness of the disease in patients with higher risk of the population about modifiable risk factors and changes in their lifestyle can help prevent or delay the development of this disease. The main treatment is anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF) therapy, which has dramatically improved the prognosis of neovascular AMD however a substantial 30% of patients do not respond to it.

Currently, new anti-VEGF agents and therapies (combined, complementary or new administration systems) that could be used to alter the treatment landscape in the future are still being investigated.

## 1.2. Objetivo

El diagnóstico en Atención Primaria (AP) es un área muy compleja de la actividad clínica. Minimizar el retraso y tratamiento en la investigación de una enfermedad, particularmente si puede ser grave o progresiva, como la DMAE, es una parte muy importante de la función del médico de AP.

El objetivo de este trabajo es ofrecer al médico de AP una guía de la DMAE neovascular con la información científica más reciente incidiendo especialmente en los factores de riesgo y reconocimiento de los síntomas para la detección precoz.

### CALIDAD DEL DIAGNÓSTICO Y DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA DESDE EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA (AP)

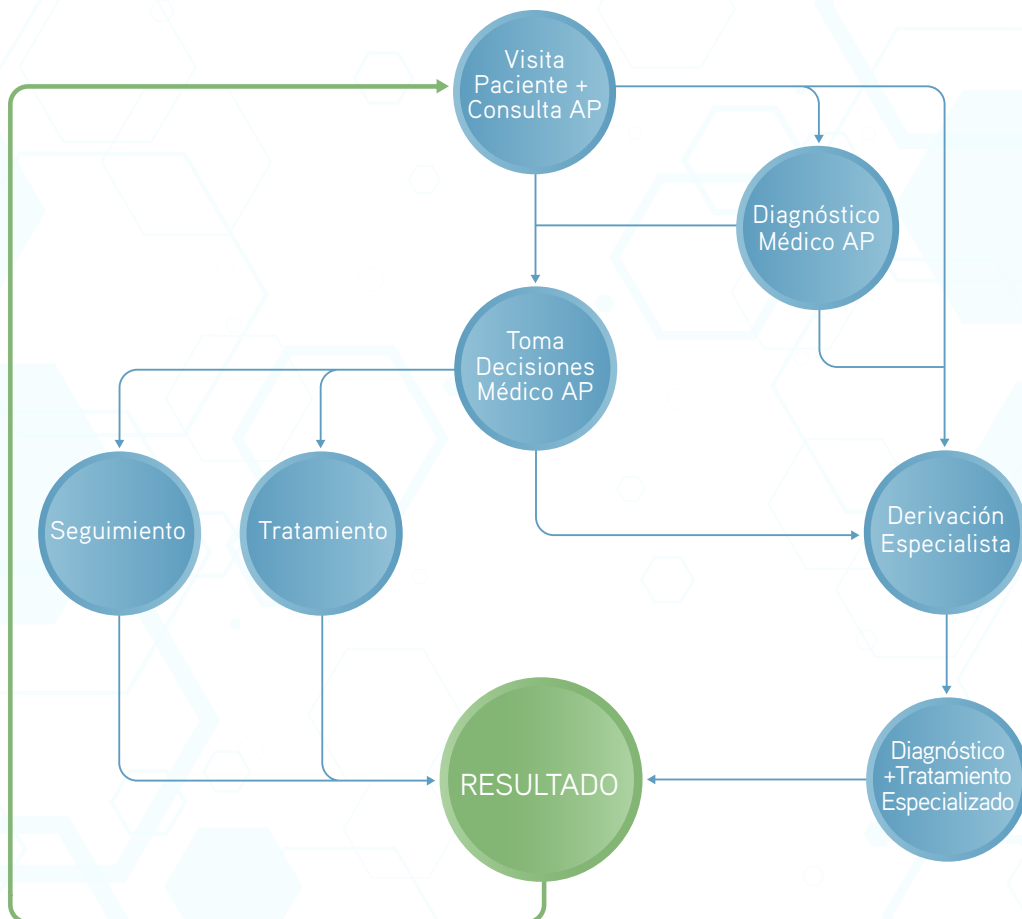


Figura 1: Calidad del diagnóstico y derivación al especialista desde el médico de Atención Primaria (AP)

El médico de AP desempeña un rol fundamental para garantizar que los pacientes reciban un diagnóstico oportuno y preciso. Si bien el camino parece relativamente sencillo, el diagnóstico y la toma de decisiones es complicado. Si nos referimos concretamente a DMAE, requiere el conocimiento del poder predictivo de los síntomas, factores de riesgo, y la experiencia y habilidades en el diagnóstico y la toma de decisiones para informar a los pacientes de la importancia de la detección precoz y evitar su progresión en la medida de lo posible.

### 1.3. Metodología

Dado el carácter divulgativo y la información aportada, la metodología de este trabajo se ha basado en una estrategia de búsqueda de información que redujese la gran cantidad de artículos y publicaciones disponibles. Se han introducido en la metodología tres condiciones: la calidad de las fuentes, los criterios de inclusión y las palabras clave.

#### **Calidad de las Fuentes:**

En el desarrollo de este trabajo se han utilizado las principales bases de datos de investigación para la medicina y la salud:

- **PubMed:** Proporciona información bibliográfica que incluye resúmenes y enlaces a los sitios webs de los editores de texto completo.
- **Cochrane Database:** Reconocida por sus revisiones sistemáticas de alta calidad y basadas en la evidencia. Los artículos se actualizan para reflejar nuevas investigaciones.
- **Medes Base de datos:** Buscador de información médica en español. Acceso libre y gratuito.
- **PubMed Central:** La rama gratuita de texto completo/acceso libre de PubMed. El texto completo de todos los artículos indexados está disponible en PMC para leer y descargar.
- **Europe PMC:** Plataforma científica abierta que permite el acceso a una colección mundial de publicaciones y preprints de ciencias biológicas de fuentes confiables de todo el mundo.
- **UpToDate:** Proporciona revisiones detalladas de temas clínicos. Las revisiones se actualizan constantemente pero el acceso a los textos requiere una suscripción institucional.

Además de las bases de datos utilizadas, se ha buscado información en las publicaciones médicas/científicas más influyentes y prestigiosas:

- **Cochrane Library**
- **The Lancet**
- **The BMJ** (The British Medical Journal)
- **Nature**
- **AAO Journal** (American Academy of Ophthalmology Journal)
- **JAMA** (The Journal of the American Medical Association)

- **The New England Journal of Medicine**
- **NICE** (The National Institute for Health and Care Excellence, England)
- **Researchgate** (Red Profesional de Científicos e Investigadores)
- **Sciencedirect** (Fuente Mundial de Investigación Científica y Médica)
- **IOVS Journals** (Investigative Ophthalmology & Visual Science)
- **SERV** (Sociedad Española de Retina y Vítreo)

#### **Criterios de Inclusión:**

- Idioma: Inglés o español
- Fecha de publicación: ≤ 5 años (*Para comprobación origen fuentes, período de tiempo ampliado*)
- Disponibilidad del texto: Libre
- Tipo de artículo: Revisado
- Especie: Humanos
- Edad: ≤ 45-64; > 65 y ≥80

#### **Palabras Clave:**

- **PubMed**

La búsqueda se realizó introduciendo los criterios de inclusión anteriormente mencionados y las siguientes palabras clave:

- AMD Age related macular degeneration: 44 resultados
- Related macular degeneration: 37 resultados
- Age related macular degeneration neovascular: 12 resultados
- Age related macular degeneration and risk factors: 16 resultados
- Anti-VEGF and age-related macular degeneration: 75 resultados
- Age related macular degeneration and Covid: 8 resultados

- **Medes:**

La búsqueda se realizó introduciendo las palabras clave mediante el operador lógico AND, OR NOT:

((degeneracion[título] OR degeneracion[resumen] OR degeneracion[palabras\_clave]) AND (macular[título] OR macular[resumen] OR macular[palabras\_clave]) AND (asociada[título] OR asociada[resumen] OR asociada[palabras\_clave]) AND (edad[título] OR edad[resumen] OR edad[palabras\_clave]) AND

(neovascular[título] OR neovascular[resumen] OR neovascular[palabras\_clave]))  
 OR (("maculopatía relacionada edad"[título] OR "maculopatía relacionada edad"[resumen] OR "maculopatía relacionada edad"[palabras\_clave]) AND (asociada[título] OR asociada[resumen] OR asociada[palabras\_clave]) AND (edad[título] OR edad[resumen] OR edad[palabras\_clave]) AND (neovascular[título] OR neovascular[resumen] OR neovascular[palabras\_clave]))): 11 resultados

• **Cochrane Database:**

La búsqueda se realizó introduciendo las palabras clave y limitada a los 4 últimos años, revisiones, eyes&vision:

- Neovascular age related macular degeneration: 2 resultados
- Neovascular macular degeneration & risk factors: 12 resultados
- Diabetic & anti-VEGF: 1 resultado

• **Europe PMC:**

La búsqueda se realizó introduciendo la palabra clave, texto libre, y entre los años 2016-2021:

- "neovascular macular degeneration" AND (PUB\_TYPE:REVIEW) AND (HAS\_FT:Y) AND (FIRST\_PDATE:[2016 TO 2021]): 15 resultados.

• **PMC:**

La búsqueda se realizó introduciendo palabras clave, texto libre y entre los años 2016 -2021:

- Age related macular degeneration + neovascular, Covid-19, VEGF, Risk Factors: 427 resultados

• **UpToDate:**

La búsqueda se realizó introduciendo la palabra clave y entre los años 2020-2021

- Dry AMD to wet AMD: 1 resultado
- Age related macular degeneration&etiology: 1 resultado
- Cataract&Autofluorescence: 1 resultado

A continuación, en la figura 2 se ha representado el diagrama de flujo de la metodología utilizada para la selección de artículos finales incluidos en el desarrollo de este trabajo. La figura 3 es una representación gráfica de los artículos finales seleccionados según el origen de la fuente, clasificada como bases de datos o publicaciones médicas/científicas.

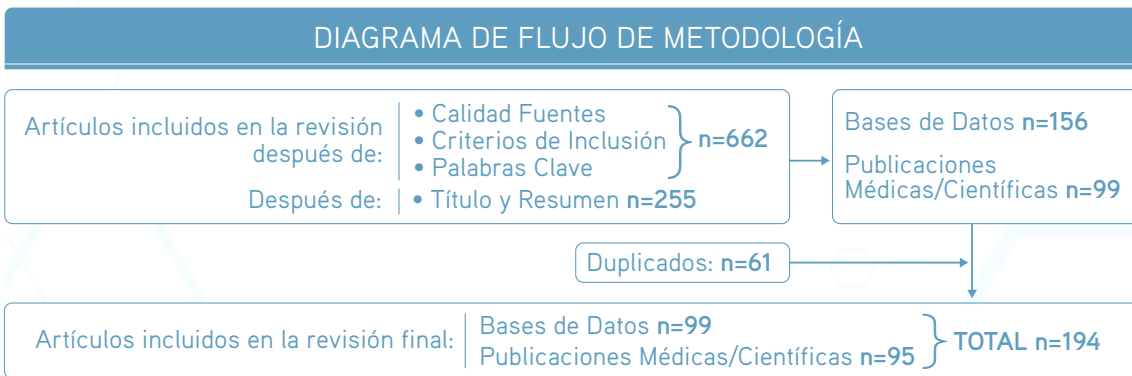
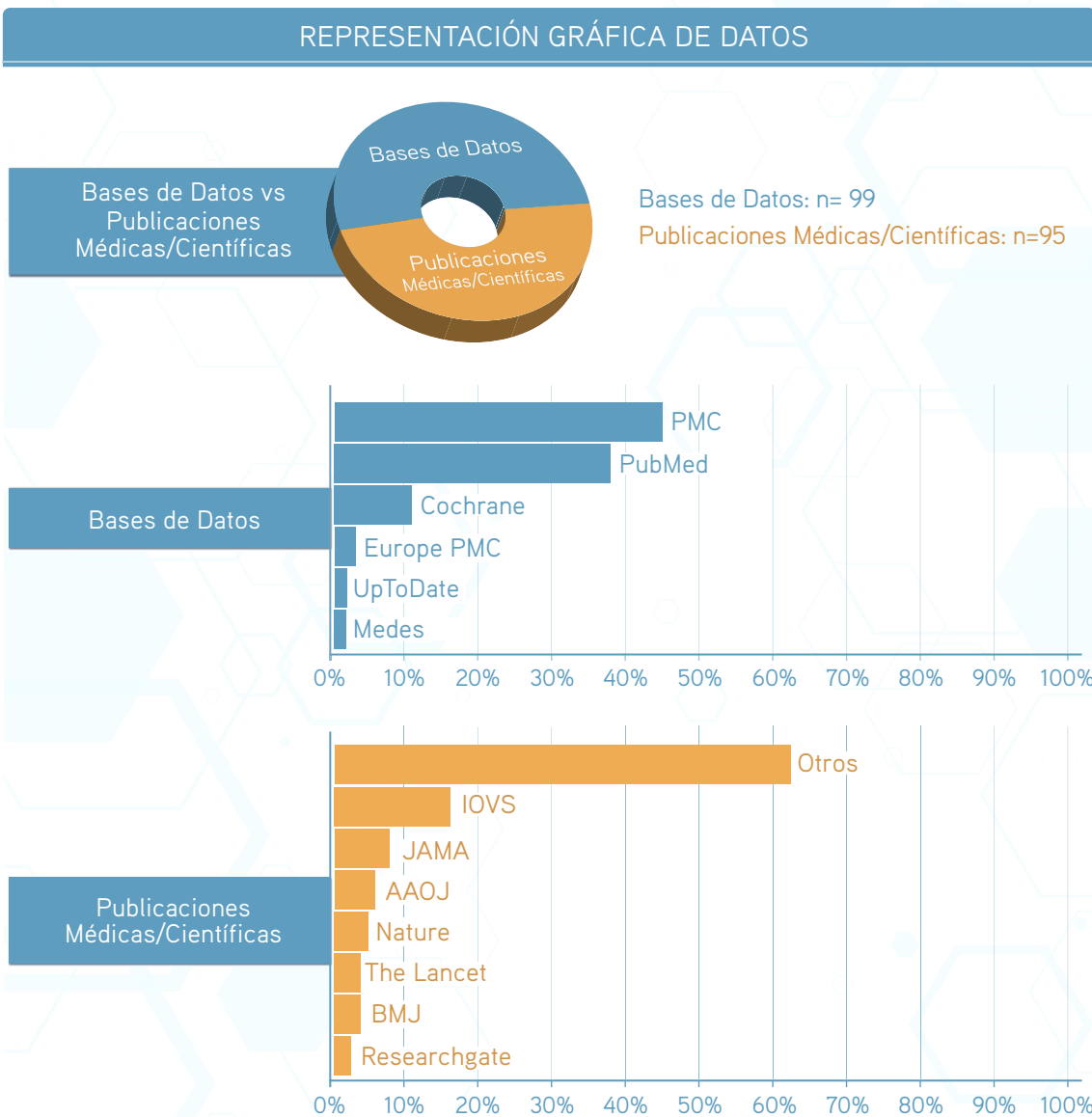


Figura 2: Diagrama de Flujo de Metodología



IOVS: Investigative Ophthalmology and Visual Science (ARVO Journals)  
 JAMA: Journal Of American Medical Association  
 AAOJ: American Academy Of Ophthalmology  
 BMJ: British Medical Journal

Figura 3: Representación Gráfica de Datos





## Concepto y Clasificación de DMAE

### 2. Concepto & Clasificación de DMAE

La Degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) es una afección ocular caracterizada por lesiones degenerativas progresivas en la mácula y afecta a la zona central de la retina responsable de la agudeza visual y de la visión del detalle. Es un trastorno multifactorial (factores genéticos y ambientales) que afecta al epitelio pigmentario de la retina, a la membrana de Bruch y a la coroides, siendo una de las principales causas de discapacidad visual y pérdida de visión grave en adultos mayores de 50 años.

La discapacidad visual tiene un impacto significativo en la vida de los individuos que lo experimentan, así como en sus familias y cuidadores. Desafortunadamente, la DMAE es una enfermedad crónica y, actualmente, no se puede curar, solo se puede detener parcialmente.

Afecta a unas 800.000 personas en España, y se estima que, debido al incremento en la esperanza de vida de la población, el número de individuos afectados con DMAE se duplicará en los próximos años. A nivel mundial es la causa más común de ceguera en los países desarrollados y la OMS la clasifica como una **enfermedad ocular prioritaria**.



La DMAE es la causa más común de ceguera en los países desarrollados

Durante los últimos 30 años, se han desarrollado varios sistemas de clasificación con fines clínicos y epidemiológicos para las lesiones de DMAE. El sistema de clasificación Wisconsin (1991) marcó el criterio de diagnóstico de las lesiones individuales de DMAE. La clasificación basada en la Clasificación Internacional para la DMAE (1995) permite reconocer el cambio durante la progresión de la enfermedad (Tabla I). La mayoría caracteriza la atrofia geográfica (AG) y la neovascularización coroidea (NVC) como las etapas finales. Las drusas y las anomalías pigmentarias generalmente se consideran etapas tempranas, pero estas características (tipo de drusas, cantida, etc.) difieren notablemente entre los estudios.

Tabla I: Sistemas de Clasificación de DMAE.

SISTEMA WISCONSIN	SISTEMA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL
<p><b>MAE</b> Drusas poco definidas o reticulares, en ausencia de signos de DMAE.</p>	<p><b>MAE</b> Drusas blandas o confluentes, límites definidos o poco definidos, híper o hipo pigmentación EPR asociado drusas.</p>
<p><b>DMAE ATRÓFICA</b> Área &gt;175µm, con aparente ausencia de EPR, visualizándose vasos coroideos.</p>	<p><b>DMAE GEOGRÁFICA</b> Zona bien definida circular/oval 175µm, con ausencia de EPR o hipo pigmentación.</p>
<p><b>DMAE NEOVASCULAR</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento EPR asociado a otros signos de DMAE o MNVSR.</li> <li>• Descartar otras patologías que los justifiquen.</li> </ul> </p>	<p><b>DMAE NEOVASCULAR</b> Desprendimiento EPR o retina neurosensorial asociada a MAE, MNVC, tejido glial hemorragia, cicatriz, etc.</p>

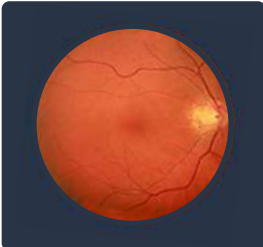

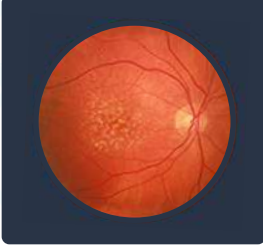
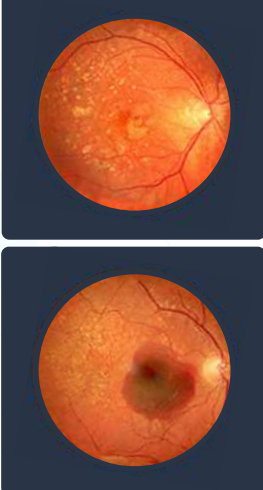
MAE - Maculopatía Asociada a la Edad  
 DMAE - Degeneración Macular Asociada a la Edad  
 EPR - Epitelio Pigmentario de la Retina

MNVSR - Membrana Neovascular SubRetiniana  
 MNVC - Membrana Neovascular Coroidea

Cada sistema de clasificación tiene sus ventajas y desventajas. Los sistemas de inteligencia artificial para la clasificación de DMAE generalmente necesitan un estándar de referencia bien definido para demostrar su rendimiento. Todas las características de la DMAE temprana e intermedia, el tipo de drusas, el área de las drusas y la presencia de cambios pigmentarios aumentan la progresión de la enfermedad y contribuyen a la predicción tardía de la DMAE. Según el estudio de Thee et al., 2020, los sistemas de clasificación automatizados disponibles actualmente se centran principalmente en la clasificación de enfermedades (o en una etapa de derivación), lo que hace que estos sistemas sean inflexibles. Por lo tanto, se necesita un desarrollo más profundo de algoritmos de nivel de lesión.

La clasificación clínica de la DMAE es la desarrollada por Ferris et al., 2013 (Tabla II) y es útil para predecir el riesgo de DMAE avanzada. Incorporar y utilizar esta nomenclatura supone un patrón de práctica para todos los profesionales de atención oftalmológica que ayuda a mejorar la comunicación y la atención al paciente. Las tres categorías de DMAE se establecen en función del tamaño de las drusas y la presencia de anomalías pigmentarias.

Tabla II: Clasificación Clínica de DMAE

CLASIFICACION CLÍNICA DE DMAE			
P R O G R E S I Ó N	⊖	SIN DMAE	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cambios: sin drusas y sin anomalías pigmentarias.</li> <li>• Cambios normales del envejecimiento: drupas (drusas <math>\leq 63\mu\text{m}</math>) y sin anomalías pigmentarias. Incluye drusas en arcadas vasculares.</li> </ul>
		DMAE PRECOZ	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drusas medianas <math>&gt;63\mu\text{m}</math> y <math>\leq 125\mu\text{m}</math></li> <li>• Sin anomalías pigmentarias DMAE</li> </ul>
		DMAE INTERMEDIA	 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Drusas grandes <math>&gt;125\mu\text{m}</math></li> <li>• Cualquier anomalía pigmentaria de DMAE</li> </ul>
	⊕	DMAE AVANZADA	 <div style="background-color: #2c3e50; color: white; padding: 5px; text-align: center;">Atrofia Geográfica (AG)</div> <div style="background-color: #e74c3c; color: white; padding: 5px; text-align: center;">Neovascularización Coroidea (NVC)</div>

La tasa de conversión de DMAE intermedia a DMAE avanzada a 5 años es del 50% comparado con la tasa de conversión de los cambios seniles a DMAE avanzada. La clasificación de Ferris está basada en la evaluación de las lesiones del fondo de ojo halladas dentro de 2 diámetros de disco de la fóvea en personas de más de 55 años.

Establece un riesgo de progresión a formas avanzadas, basado en un sistema de puntuación de 0 a 4, donde 1 punto es por drusas blandas y 1 punto por alteración/anomalía del pigmento:

PUNTUACIÓN	0	1	2	3	4
RIESGO	0,5%	3%	12%	25%	50%

Las lesiones de la neovascularización coroidea (DMAE neovascular) se pueden clasificar a su vez según tomografía de coherencia óptica (Tabla III), ubicación relativa al centro de la fóvea (Tabla IV) o después de terapia fotodinámica (Tabla V).

Tabla III: Clasificación DMAE neovascular basada en Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

CLASIFICACIÓN DMAE NEOVASCULAR BASADA EN TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)		
DMAE NEOVASCULAR	TIPO 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Localización: Debajo del EPR y encima de la MB.</li> <li>Estas lesiones son típicas de la DMAE dado que un posible requisito previo para su desarrollo es la presencia de material rico en lípidos entre el EPR y la MB.</li> <li>El SRF es la manifestación exudativa típica de las lesiones neovasculares tipo 1, principalmente de naturaleza de baja densidad, pero también combinado con líquido de alta densidad.</li> <li>Equivalente a la oculta en la antigua clasificación angiográfica.</li> <li>Respuesta a terapia puede ser incompleta con regresión parcial del tejido neovascular. Mantiene AV con múltiples inyecciones intravítreas.</li> </ul>
	TIPO 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Localización subretiniana. El tejido neovascular ha penetrado el complejo EPR/MB.</li> <li>Equivalente a la clásica (antigua Clasificación Angiográfica).</li> <li>Respuesta antiangiogénica mejor. Pronóstico a largo plazo peor.</li> </ul>
	TIPO 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Localización intrarretiniana.</li> <li>A medida que se desarrolla una anastomosis retinal-coroidea, las capas plexiforme y nuclear interna adoptan una configuración en forma de embudo hacia la capa hiperreflectiva del EPR. A partir de entonces, puede desarrollarse un desprendimiento del EPR.</li> <li>Equivalente a la proliferación angiomatosa retiniana.</li> <li>Resistente a tratamiento antiangiogénico. Precisa múltiples inyecciones intravítreas.</li> </ul>

EPR: Retinal Pigment Epithelium (Epitelio Pigmentario de la Retina); MB: Membrana de Bruch; SRF: Subretinal Fluid (Líquido Subretiniano); IRC: Intraretinal Cysts (Quistes Intrarretinianos)

Tabla IV: Clasificación de Neovascularización Coroidea según su ubicación relativa al centro de la Fóvea

CLASIFICACIÓN DE NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA SEGÚN SU UBICACIÓN RELATIVA AL CENTRO DE LA FÓVEA		
NVC (Fóvea)	EXTRAFOVEAL	Borde cercano de la NVC a 200-1500 $\mu\text{m}$ del centro de la fóvea.
	JUXTAFOVEAL	Borde cercano de la NVC a 1-199 $\mu\text{m}$ del centro de la fóvea.
	SUBFOVEAL	NVC ubicada bajo la fóvea.

NVC: NeoVascularización Coroidea

Tabla V: Clasificación de Neovascularización Coroidea después de Terapia Fotodinámica

CLASIFICACIÓN DE NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA DESPUÉS DE TERAPIA FOTODINÁMICA (TFD)		
NVC (Después de TFD)	ETAPA I	Ocurre poco después de la TFD y dura aproximadamente una semana; caracterizado por una reacción inflamatoria que provoca un aumento del líquido intrarretiniano de forma circular que se corresponde con el punto de tratamiento.
	ETAPA II	Restauración de un contorno foveal casi normal con disminución del líquido subretiniano; ocurre de 1 a 4 semanas después del tratamiento.
	ETAPA III	Representa la reperusión y la involución de la NVC; típicamente ocurre 4-12 semanas después del tratamiento y se subdivide en 2 categorías basadas en la proporción de fibrosis subretiniana a líquido presente; el estadio III-a se caracteriza por una mayor proporción de líquido subretiniano a fibrosis, lo que indica NVC activa; mientras que las lesiones en el estadio III-b tienen fibrosis más prominente con un mínimo de líquido intrarretiniano, lo que indica una NVC inactiva.
	ETAPA IV	Mayor involución de la NVC que conduce a edema macular cistoide.
	ETAPA V	La NVC y el líquido subretiniano se resuelven, lo que lleva a fibrosis y adelgazamiento de la retina.

NVC: Neovascularización Coroidea  
TFD: Terapia Fotodinámica

# Epidemiología



## 3. Epidemiología

La Degeneración Macular Asociada a la Edad, principalmente la DMAE neovascular, es la primera causa de pérdida de la visión central entre los grupos de edad más avanzados en los países desarrollados, por lo que es considerado un problema de salud pública debido a la tendencia actual dominante del envejecimiento de la población.

En España se considera ceguera legal cuando la AV es menor a 0,1 o el campo visual es menor o igual a  $10^0$  en el mejor ojo.

La DMAE afecta alrededor del 8.7% de la población mundial, siendo la tercera causa principal mundial de pérdida de visión. Se estima que el número de personas con esta enfermedad se incrementa de 196 millones en 2020 a 288 millones en 2040 (Wong et al., 2014)

### 3.1. Características de los grupos

La DMAE es infrecuente en individuos menores de 50 años y afecta más a las mujeres que a los hombres, probablemente debido a un incremento de las mujeres en el grupo de edad más avanzado. Se ha observado un patrón entre las personas de distintas etnias, la AG ocurre con más frecuencia en la población caucásica y la DMAE neovascular en la población de Asia Oriental. En las décadas recientes se ha comprobado que la edad, los factores medioambientales, y especialmente la genética, juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad.

### 3.2. Incidencia

La incidencia (número de casos nuevos) global de la DMAE aumenta con la edad del paciente. Es la principal causa de ceguera en pacientes mayores de 50 años asociados a factores de riesgo y predisposición genética.



En 2019 se detectaban en España alrededor de 27.000 nuevos casos cada año, lo que representa una incidencia del 1,5% de la población actual española.

En un estudio publicado en British Journal of Ophthalmology en 2020 (donde se incluyeron 22 estudios de prevalencia y 4 de incidencia desde el año 1996 en Europa) aproximadamente 67 millones de europeos están actualmente afectados por DMAE y se estima que el número aumente a 77 millones en 2050.

La incidencia de la DMAE avanzada se estima que se incrementará de 400.000 a 700.000 casos por año en Europa, es decir un 15% hasta 2050 (Li et al., 2020).



Actualmente en Europa se estima que hay aproximadamente 67 millones de personas afectados por DMAE.

### 3.3. Prevalencia

La prevalencia (número de individuos que presentan la enfermedad) en la población española se sitúa entre el 3-4%, llegando al 8.5% en mayores de 80 años. Estos datos representan una prevalencia del 5,3% respecto a la población total española.

Un estudio publicado en British Journal of Ophthalmology en 2020, estimó que la prevalencia combinada de DMAE (temprana, intermedia o avanzada) en la población europea mayor de 60 años fue del 25.3%.

Afortunadamente, se observa una disminución de la prevalencia de la DMAE gracias a las opciones de tratamiento aparecidas en las dos últimas décadas en Europa y a las políticas de mejora de la educación, informando y dando a conocer a la población la existencia y gravedad de la enfermedad.



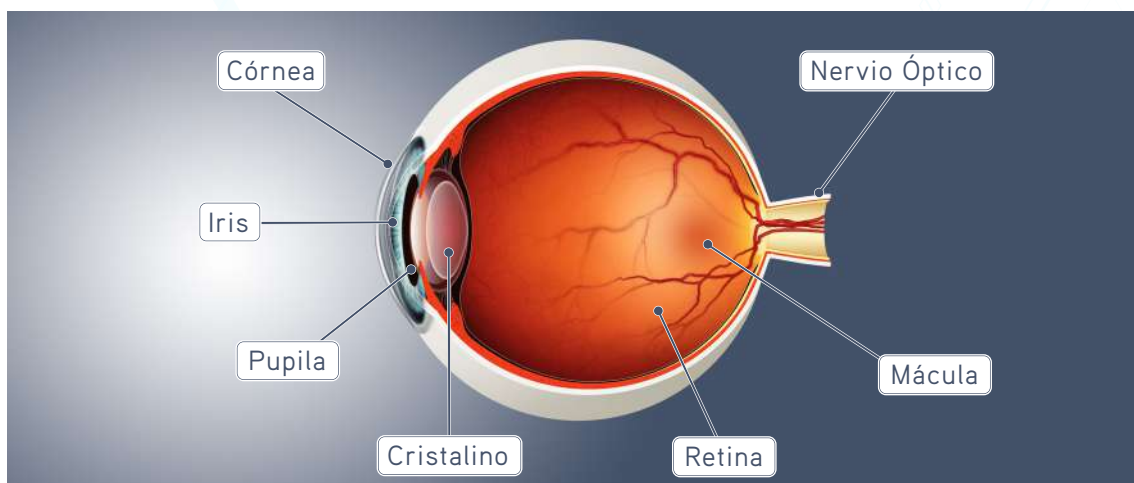
# Etiopatogenia de la DMAE neovascular



## 4. Etiopatogenia de la DMAE neovascular

Los cambios degenerativos asociados con la DMAE neovascular ocurren en la parte central de la retina, la mácula, y se caracteriza por la formación de neovascularización coroidea (NVC). La NVC se define como el crecimiento patológico de nuevos vasos sanguíneos que se originan a partir de vasos coroideos preexistentes y proliferan en el espacio subretiniano (entre la retina y el EPR) o en el epitelio pigmentario subretiniano (entre la membrana de Bruch y el EPR) a través de una rotura en la membrana de Bruch. Este proceso se asocia comúnmente con una pérdida visual severa y puede conducir a la ceguera. La etiología exacta aún no está clara.

La patogenia de la DMAE es multifactorial, relacionada con factores ambientales, antecedentes genéticos e inflamación. Existen muchos procesos patológicos que contribuyen a la DMAE como daño oxidativo, variaciones en el sistema inmunológico, metabolismo lipídico anormal, apoptosis y anomalías de la matriz extracelular, entre otros.



Anatomía de un ojo normal..



En el centro de la retina se encuentra la mácula y es la responsable de procesar una visión clara, nítida y en línea recta. La mácula está compuesta por varias capas de células especializadas: conos (responsables de la AV) y bastones (sensibles a nieles bajos de luz). Los conos y bastones se asientan sobre el epitelio pigmentario de la retina, la MB y la coroides. La coroides contiene los vasos sanguíneos encargados de proveer de oxígeno y nutrientes a la mácula (Fig. 4).

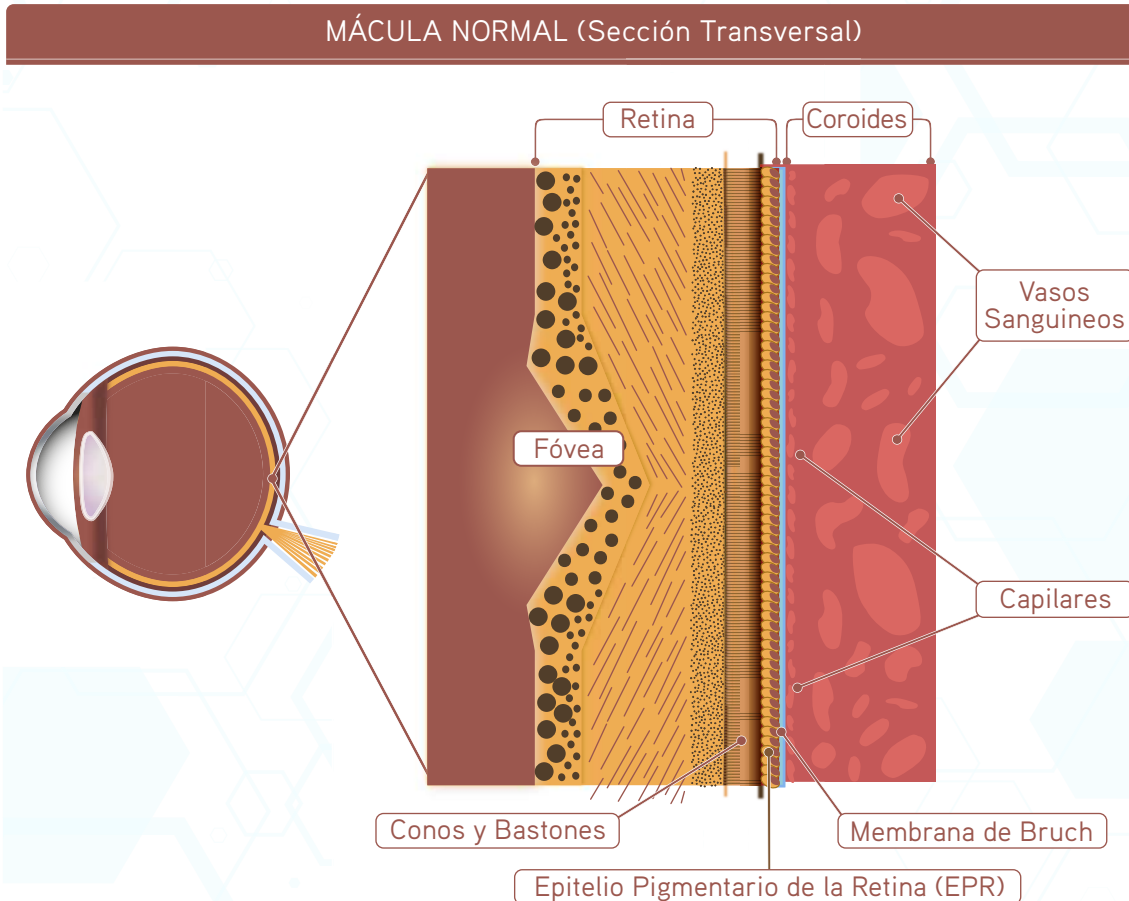


Figura 4: Anatomía de la Mácula en un ojo sano

El deterioro de la mácula producida por la muerte de las células del EPR son en gran parte consecuencia del deterioro progresivo de las estructuras del sistema visual y de una gran diversidad de factores de riesgo identificados (genéticos, ambientales, demográficos...) que pueden favorecer la génesis del deterioro macular.

A pesar de que se han identificado numerosos factores de riesgo (que tendrán un apartado específico más adelante), su asociación es variable y la evidencia de algunos de ellos todavía es insuficiente, aunque es conocido que la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos) es clave en el desarrollo de la DMAE neovascular.

La DMAE neovascular se caracteriza por una angiogénesis aberrante que se origina en la circulación coroidea o en la retina (menos frecuente). Estos vasos sanguíneos aberrantes son propensos a fugas que resultan en acumulación de fluido, hemorragia y fibrosis que podrían conducir a una pérdida de visión central rápida en comparación con la DMAE asociada a atrofia geográfica, donde el deterioro visual es más gradual.

#### **4.1. Patogenia de la DMAE neovascular**

Varios estudios sugieren una etiología vascular de la enfermedad. En la DMAE neovascular, la NVC conduce al crecimiento incontrolado de membranas neovasculares coroideas patológicas debajo de la retina. Estos nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) crecen en dirección a la retina con la posterior fuga y/o hemorragia y pueden causar un desprendimiento seroso o fibrovascular del EPR acompañado de una rápida pérdida de visión que, si no es tratada, puede causar una cicatriz disciforme (forma de disco) en la mácula que conlleva a la ceguera central completa e irreversible.

El EPR se va deteriorando conforme avanza la edad, lo que conlleva a cambios celulares en la mácula. El desprendimiento del epitelio pigmentario se caracteriza por la separación del EPR de la MB.

Los desprendimientos del epitelio pigmentario se clasifican en fibrovasculares, serosos y drusenoides. Los serosos y fibrovasculares están asociados a la DMAE neovascular y son causados por la acumulación de fluido entre la MB y el EPR.

Las drusas son depósitos de detritos extracelulares entre el EPR y la MB. Las drusas pueden ser una manifestación del proceso de envejecimiento normal o pueden representar un signo temprano de DMAE, dependiendo del número, tamaño, forma, distribución y morfología. Las pseudodrusas reticulares son depósitos subretinianos en forma de puntos entre el EPR y la capa de fotorreceptores que aparecen con mayor frecuencia primero en la parte superior de la retina y luego con el tiempo, se extienden hacia la mácula formando redes entrelazadas. Las pseudodrusas reticulares son muy prevalentes en los ojos contrarios de pacientes con DMAE neovascular unilateral. Aunque estos pacientes con DMAE neovascular unilateral, tienen un alto riesgo de progresión.

Las drusas cuticulares son múltiples drusas pequeñas que pueden agruparse entre la MB y la capa del EPR, a menudo visibles primero en la retina periférica y luego en la mácula.

Los estudios genéticos muestran que las drusas cuticulares se asocian con variantes en el gen CFH44. Son predictivas del desarrollo de DMAE neovascular (probabilidad de progresión del 8,7% al 12,5% en cinco años) y Atrofia Geográfica (probabilidad de progresión del 25,0% al 28,4% en cinco años).

Progresivamente, provocarán alteraciones en el EPR, produciéndose un proceso de inflamación y la activación del sistema inmune.

La angiogénesis está mediada por varios factores de crecimiento, incluida la familia del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

El VEGF-A, es el principal impulsor de la neovascularización en la DMAE, induce angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular y la inflamación.

Con el tiempo, esto provoca una degeneración progresiva de los fotorreceptores y del EPR, y se puede acumular líquido retiniano, lo que lleva a edema y deterioro funcional.

En resumen, durante el envejecimiento, la retina es sometida a un estrés oxidativo con un incremento de factores inflamatorios produciéndose la activación de un estado leve de inflamación que responderá con el aumento de factores antiinflamatorios.

En pacientes predispuestos o con mayor acúmulo de factores de riesgo se rompe la homeostasis y se desarrollan los siguientes cambios:

- Activación del complemento
- Cambio en la polarización de los macrófagos y desplazamiento de coroides al EPR
- Activación de la microglía
- Activación de vías de señalización y acúmulo de productos de glicación avanzados
- Acúmulo de mitocondrias mutadas, con depósitos lipídicos y de lipofucsina
- Aparición de depósitos extracelulares como las drusas y cambio de éstas, pasando de duras a blandas
- Cambios en la MB, EPR y fotorreceptores
- Aparición de membranas neovasculares si se altera la angiogénesis

## Factores de Riesgo



### 5. Factores de Riesgo

La DMAE es una enfermedad multifactorial. Se cree que hay numerosos factores de riesgo - genéticos, demográficos y ambientales - que juegan un papel fundamental, siendo la edad, el factor de riesgo demográfico más importante y principal asociado con DMAE.

De los más de 30 locis protectores y de riesgo asociados hasta ahora con DMAE, a través de estudios de asociación de todo el genoma completo (GWAS), el locus del gen de susceptibilidad a la maculopatía relacionada con la edad 2 (ARMS2) representa una de las regiones de riesgo más asociadas para DMAE.

#### 5.1. Factores demográficos y ambientales

Además de la edad, el tabaquismo, la etnia, o la dieta, entre otros, juegan un papel fundamental en la progresión de la DMAE neovascular

##### 5.1.1. Edad

La DMAE es una enfermedad degenerativa y la edad es el factor de riesgo más importante. En una población mundial cuya esperanza de vida cada vez es mayor, no es de extrañar que sea un factor que aumente exponencialmente la prevalencia de DMAE.

En España se estima que la población mayor de 65 años representará el 33% de la población para el año 2050. En las últimas proyecciones de población emitidas por Eurostat (Fig. 5) se prevé que, en Europa, la población mayor de 65 años aumentará un 31% para 2100 y la proporción de la población mayor de 80 años se incrementará del 6% al 15% (casi el triple).

### PIRÁMIDE DE POBLACIÓN DE LA UE 2018 y 2100 (% De Población Total)

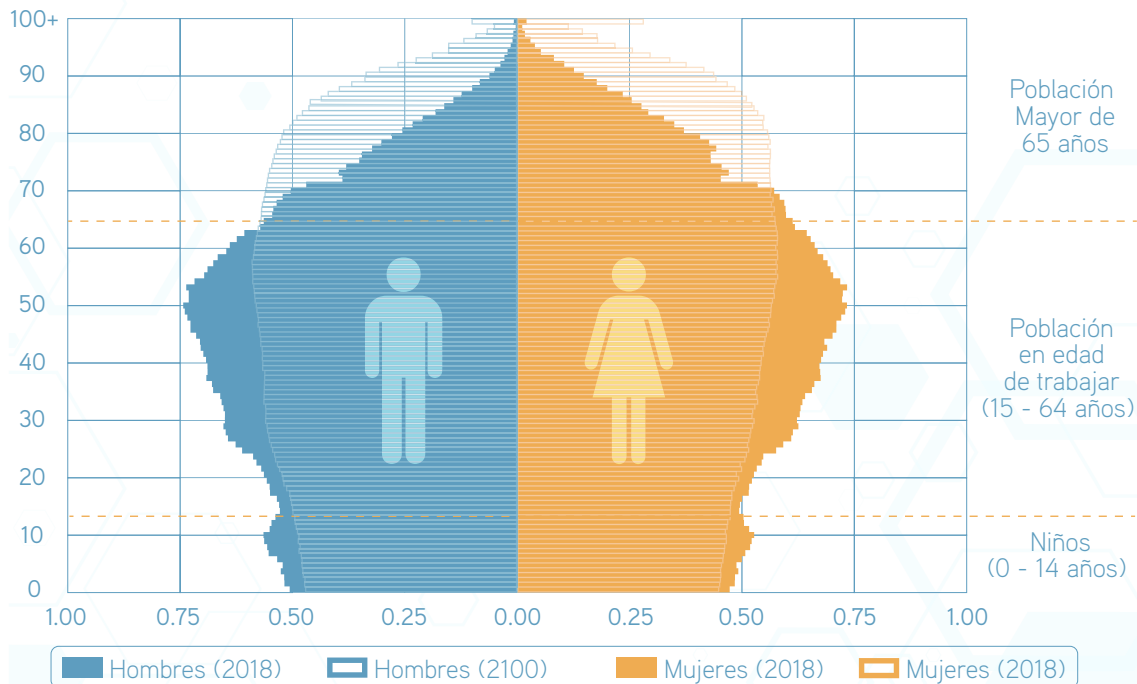


Figura 5: Proyección Pirámide de Población de la Unión Europea entre 2018 y 2100

Cuanto más avanzada es la edad, mayor es el riesgo de DMAE. El riesgo aumenta más del triple en los pacientes mayores de 75 años.

#### 5.1.2. Género

Los datos sobre las diferencias de género no están claros, aunque algunos estudios (Joachim et al., 2014) han sugerido una mayor prevalencia de drusas (DMAE temprana) y DMAE tardía, especialmente, DMAE neovascular en mujeres.

Según los datos extraídos del estudio Global Burden of Disease 2017, la disparidad de género ha existido desde 1990 durante casi tres décadas, y las mujeres han sido las más afectadas. Este comportamiento se hizo más evidente con el envejecimiento progresivo de la población y las mujeres tendían a tener mayores problemas de visión. Se cree que es debido al aumento en la proporción de mujeres en los grupos de mayor edad. Incluso algunos expertos señalan hacia una mayor predisposición genética (el número de genes ligados al cromosoma X que pueden afectar las funciones celulares en la aparición y progresión de la DMAE) y a un mayor riesgo en las mujeres con una menopausia precoz (asociación entre estrógenos y riesgo de DMAE).

### 5.1.3. Etnia

Durante la última década, los diferentes estudios sobre el efecto de la DMAE a nivel multiétnico muestran que hay una mayor prevalencia en la población blanca de Degeneración Macular Asociada a la Edad.

Estudios como Baltimore Eye Study, Beaver Dam Eye Study, National Health and Nutrition Examination Survey III, MESA, etc. han destacado una mayor prevalencia de DMAE en la etnia caucásica. Incluso hasta 4 veces mayor según el Baltimore Eye Study.

El estudio publicado en The Lancet por Wong et al., 2014 se muestra (entre un rango de edad de 45 a 85 años) una mayor prevalencia de DMAE temprana y cualquier tipo de DMAE en europeos que en asiáticos.

La DMAE temprana fue más común en individuos de ascendencia europea (11,2%) que en los asiáticos (6,8%), mientras que la prevalencia de DMAE tardía no difirió significativamente (Tabla VI).

Tabla VI: Prevalencia de DMAE en población europea y asiática entre los 45-85 años de edad

DMAE	Prevalencia Europeos	Prevalencia Asiáticos
Temprana	11.2%	6.8%
Cualquier Tipo	12.3%	7.4%

También se observó una mayor prevalencia de DMAE temprana, tardía y de cualquier tipo en europeos que en africanos (Tabla VII).

Tabla VII: Prevalencia de DMAE en población europea y africana entre los 45-85 años de edad

DMAE	Prevalencia Europeos	Prevalencia Africanos
Temprana	11.2%	7.1%
Tardía	0.5%	0.3%
Cualquier Tipo	12.3%	7.5%

En otro análisis estadounidense también se han confirmado tasas significativamente más bajas de DMAE asociada a AG y Neovascular (rango de edad 60-80 años) entre la población negra en comparación con la población blanca. Entre la población latina y la población blanca solo se observaron diferencias a partir de los 80 años; el riesgo de desarrollar DMAE asociada a AG era menor entre la población latina en comparación con la población blanca.





En la etnia caucásica se ha destacado una mayor prevalencia de DMAE, incluso hasta 4 veces mayor con respecto a las demás etnias.

El único grupo que se encontró que tenía un mayor riesgo de DMAE asociada a AG en comparación con la población blanca fue la población asiático-americana de 60 años, sin embargo, a partir de los 80 años no se observaron diferencias significativas.

En un estudio publicado por el Instituto de investigación Ocular de Singapur en *Jama Ophthalmology*, la DMAE temprana y tardía afectó negativamente el funcionamiento específico de la visión en los participantes chinos, pero no en los indios y malayos.

#### **5.1.4. Tabaquismo**

Fumar durante más de 40 años conlleva un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar cualquier forma de DMAE. A mayor consumo de tabaco, mayor es el riesgo de DMAE.

Diversos estudios muestran que los fumadores desarrollan DMAE tardía a una edad significativamente más temprana que los exfumadores o los no fumadores (Ngai et al., 2011). Hay estudios que muestran que después de 20 años de dejar de fumar, los exfumadores tienen un riesgo moderadamente mayor de progresión de la enfermedad en comparación con los no fumadores. Pero no todos los estudios realizados coinciden con que fumar estuviera asociado con el desarrollo de DMAE (Mitchell et al., 2002). Sin embargo, fumar tiene efectos nocivos en la retina y podría influir en el grosor de CFNR.

#### **5.1.5. Alcohol**

Los estudios epidemiológicos muestran que beber alcohol es un factor de riesgo en el desarrollo de DMAE ya que la ingesta excesiva puede aumentar el

daño oxidativo en la retina. Sin embargo, los resultados de los múltiples estudios realizados no son consistentes.

Una revisión sistemática de 5 estudios de cohortes que incluyeron 136.946 personas, concluyó que el consumo excesivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de DMAE temprana, mientras que la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de DMAE tardía no fue concluyente.

Algunos estudios muestran un mayor riesgo de DMAE particularmente asociado con el consumo excesivo de alcohol y cerveza, mientras que otros muestran un menor riesgo asociado con el consumo de vino. Un estudio de 5875 participantes publicado en American Journal of Ophthalmology concluyó que beber cerveza se asociaba con un mayor riesgo de tener DMAE avanzada mientras que beber vino pareció proteger el pigmento retiniano aumentado. Se sabe que el resveratrol, un polifenol que forma parte de los antioxidantes que se encuentran en el vino tinto, actúa protegiendo las células de la retina y neutralizando los radicales libres.

Según el seguimiento de 15 años del Beaver Dam Eye Study encontraron que no había una asociación excesivamente significativa entre el consumo de alcohol y el desarrollo de DMAE neovascular, pero sí un mayor riesgo de desarrollar AG en consumidores excesivos de alcohol. Contradictoriamente, numerosos estudios informan de un mayor riesgo de desarrollar DMAE neovascular debido al consumo de alcohol.

Otros estudios muestran una asociación modesta entre el consumo de alcohol y un mayor riesgo de DMAE.

#### **5.1.6. Dieta**

La dieta tiene un papel fundamental en la prevención y/o retraso de la progresión de la DMAE. Se ha descubierto que la dieta mediterránea, caracterizada por alimentos saludables ricos en antioxidantes y en nutrientes: frutas, verduras, legumbres, pescado y el uso de aceite de oliva, podría reducir hasta en un 41% el riesgo de incidentes de DMAE avanzada. Múltiples estudios también han confirmado que el consumo de pescado en la dieta reduce el riesgo de progresión de la enfermedad (Merle et al., 2019).

El estudio de Frost&Sullivan de 2017 reveló que la ingesta diaria de 10mg de luteína y 2mg de zeaxantina (carotenoides que se pueden encontrar en algunas verduras o tomados como suplementos), reduciría la prevalencia y progresión de la DMAE.



Una revisión Cochrane de 2017, concluyó que la ingesta de vitaminas + zinc se asocia con un menor riesgo de progresión a DMAE tardía, mientras que la ingesta de suplementos vitamínicos con luteína y/o zeaxantina tiene poco o ningún efecto en la progresión a DMAE tardía o pérdida de la visión. Un reciente estudio de 2020 concluyó que una dieta de estilo mediterráneo con alimentos saludables ricos en nutrientes (frutas, verduras, legumbres y pescado) puede reducir el agrandamiento de las drusas.



La dieta mediterránea podría reducir hasta en un 41% el riesgo de incidentes de DMAE avanzada.

### 5.1.7. Índice de masa corporal (IMC)

Las investigaciones no están claras. Mientras algunos estudios no encuentran una asociación entre IMC elevado y riesgo de DMAE otros sugieren que entre las personas con DMAE temprana o intermedia cuyo IMC es alto (mayor o igual a 30) tienen mayores probabilidades de desarrollar DMAE avanzada. Parece que también influye la obesidad abdominal, especialmente en hombres. Los estudios han demostrado que en las personas obesas los factores pro inflamatorios, como los componentes del complemento y las citosinas están elevados. Los factores pro inflamatorios regulan la inflamación y podrían alterar las funciones del EPR contribuyendo al desarrollo de DMAE.

Cuando aumenta el peso corporal, los adipocitos absorben más carotenoides y podría conducir a una menor disponibilidad de carotenoides en la mácula.

### 5.1.8. Actividad física

Hay pocos estudios que investiguen la asociación entre el efecto de la actividad física y la incidencia a largo plazo de DMAE. El ejercicio regular parece que induce la actividad de las enzimas antioxidantes pudiendo influir en la progresión de la DMAE.

Un estudio reciente (Wright et al., 2020) descubrió que la ausencia de la enzima Dicer1 podría impulsar el desarrollo de la DMAE asociada a AG y/o NVC (relación poco conocida entre las dos formas de DMAE).

Recomendar ejercicio físico reduce el riesgo de la presión intraocular, mejora el flujo sanguíneo y confiere un beneficio para la salud de la retina.

#### **5.1.9. Exposición solar**

Se cree que el estrés oxidativo (desequilibrio entre factores oxidantes y los antioxidantes) que se produce en la retina (estudios in vitro han demostrado que el daño fotoquímico a la retina es atribuible al estrés oxidativo) aumenta con los potenciales efectos de la exposición de los rayos ultravioleta de la luz solar e influyen en el desarrollo de enfermedades oculares como DMAE, glaucoma, etc.

Sin embargo, cuantificar la cantidad total de exposición solar es difícil de determinar y no suele asociarse con la progresión de la enfermedad, por lo tanto, es aconsejable proteger los ojos con el uso de gafas de sol que filtren el 100% de toda la luz ultravioleta.

#### **5.1.10. Nivel de educación y/o socioeconómico**

El nivel de educación o/y socioeconómico no son en sí mismos factores directos de riesgo, sin embargo, un estudio reciente ha mostrado una disminución del nivel de carga global de Degeneración Macular Asociada a la Edad con una disparidad significativa entre las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificadas como: África, las Américas, Asia Sudoriental, Europa, Mediterráneo oriental y Pacífico occidental.

La región africana con el índice de desarrollo humano (IDH) más bajo y menor nivel de educación tenía una carga de DMAE considerablemente alta, sin embargo, la región europea, con un IDH y donde los años de educación promedio son más largos, tuvo una carga de DMAE bastante baja. Los resultados mostraron que las regiones de África y el Mediterráneo oriental tenían una mayor carga de DMAE que las regiones de América, el sudeste asiático y el Pacífico occidental, y las últimas tres regiones no compartían una diferencia significativa en la carga de DMAE.

Los niveles de educación son inversamente proporcionales con el desarrollo de DMAE. Un nivel de educación inferior está relacionado con la falta de conciencia de atención médica, bajas tasas de visitas y bajo cumplimiento del tratamiento.

Es razonable entender que las regiones donde hay un desarrollo socioeconómico avanzado (incluyendo el desarrollo de la tecnología médica y los dispositivos relacionados), un entorno educativo excelente y un alto gasto en salud pública, proporcionarán a la población un total de años vividos con discapacidad más bajos.

#### 5.1.11. Iris

Otro de los factores de riesgo propuesto ha sido el color de iris claro, pero esta relación sigue siendo muy controvertida. La asociación es débil e inconsistente ya que los resultados de las investigaciones son contradictorios.

En 1998, The Blue Mountains Eye Study, asoció significativamente el color del iris azul con un mayor riesgo de DMAE tardía y degeneración macular asociada a la edad temprana.

En 2000, otro estudio de la American Ophthalmological Society, etiquetando el color del iris en azul, avellana o marrón, encontraron que además de una mayor prevalencia de DMAE en individuos de etnia blanca en comparación con la etnia negra, entre los pacientes de etnia blanca la DMAE fue significativamente más prevalente en individuos con iris azul o avellana que en aquellos con iris pardo.



Aunque algunos estudios indican que el color del iris es otro factor de riesgo, los resultados son contradictorios.

En 2003, the Beaver Dam Eye Study sugiere que los ojos marrones tienen una mayor tendencia a desarrollar más drusas blandas y despigmentación del EPR en comparación con los ojos azules, sin embargo, no hallaron ninguna relación entre la DMAE tardía y el color del iris.

En un artículo de 2006, los autores concluyeron que no había una asociación significativa entre la DMAE y el cambio en el color del iris. Posteriormente un metaanálisis de 2010, sugiere que la pigmentación del iris más oscura (ojos marrones frente a ojos azules) es protectora, pero los resultados generales no fueron significativos.

En 2015, un estudio publicado en Iovs (Investigative Ophthalmology & Visual Science) analizó la relación entre el calibre vascular de la retina, el color del iris y el

estado de DMAE entre 1233 participantes blancos con una edad comprendida entre los 56 y los 100 años. La conclusión, en relación al color del iris, fue un menor riesgo, pero no significativo, de DMAE en iris de color marrón en comparación con el azul.

## 5.2. Comorbilidades

Con el envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de la DMAE, numerosos estudios han identificado la relación entre DMAE y diversas comorbilidades asociadas a estos pacientes como cataratas o enfermedades cardiovasculares, entre otras que serán incluidas en este apartado. Algunas asociaciones actualmente son controvertidas o inconsistentes, por lo que requieren más investigaciones y estudios.

### 5.2.1. Cataratas

La asociación de cataratas con DMAE y el efecto de la cirugía de cataratas es un tema controvertido. Algunos estudios epidemiológicos encuentran una mayor asociación entre el desarrollo de las cataratas, cirugía de cataratas y DMAE tardía, (particularmente neovascular) otros plantean que las cataratas y la DMAE comparten factores de riesgo (edad, tabaquismo, IMC, hipertensión y exposición solar) y por lo tanto los pacientes que se someten a cirugía de cataratas corren un mayor riesgo de desarrollar DMAE.

En España no se recomienda esta cirugía debido a un posible empeoramiento anatómico (aumento de grosor macular y más inyecciones anti-VEGF tras la cirugía).

Una revisión Cochrane de 2017 concluyó que no es posible determinar de forma fiable si la cirugía de cataratas es beneficiosa o no para pacientes con DMAE dejando la recomendación en manos del juicio clínico del médico.



La cirugía de cataratas como factor de riesgo sigue siendo un tema controvertido entre los expertos.



### 5.2.2. Miopía

La asociación entre alta miopía y DMAE aún no están claros. Aunque no es común, es posible que la alta miopía se convierta en degeneración macular. A menudo los pacientes con DMAE tienen miopía, hipermetropía, astigmatismo y/o presbicia preexistente.

En un artículo de 2019, publicado por investigadores italianos, americanos, coreanos y franceses, con una muestra de 104 ojos y con un seguimiento de 1 año, han proporcionado evidencia que sugiere que los pacientes mayores de 55 años con un alto grado de miopía, 5 dioptrías o más ( $\leq -5$  D), tienen un riesgo significativo de padecer DMAE neovascular y AG, lo cual es significativo dado la tendencia creciente en la incidencia y prevalencia de estas dos enfermedades. Además, encontraron que la neovascularización (con mayor frecuencia tipo 1) en pacientes con alta miopía y DMAE necesitaron más inyecciones en el primer año, en comparación con neovascularización en ojos sin DMAE. La frecuencia estimada de DMAE en pacientes con alta miopía fue del 11,9%.

En 2020, un estudio basado en datos epidemiológicos de la población coreana asoció la miopía con probabilidades significativamente más bajas de DMAE temprana o de cualquier tipo, particularmente prominente en las mujeres o en el grupo de edad más joven.

### 5.2.3. Hipertensión

La hipertensión se asocia con un flujo sanguíneo coroideo más bajo y una homeostasis vascular alterada pero no siempre se considera un factor de riesgo para la DMAE. Mientras algunos estudios muestran que combatir la hipertensión arterial es recomendable para reducir el riesgo de desarrollar DMAE, otros no muestran dicha asociación. Hasta ahora, no se ha demostrado que la medicación antihipertensiva tenga un efecto positivo sobre la DMAE, pero un buen control de patologías de base como la hipertensión es recomendable.

### 5.2.4. Enfermedad renal crónica

Actualmente la asociación entre DMAE y enfermedad renal crónica es contradictoria. Algunos estudios muestran la asociación entre la enfermedad renal crónica con la incidencia de DMAE, pero los resultados fueron inconsistentes entre los diferentes estudios, aun así, los resultados generales apoyan una relación positiva entre DMAE y enfermedad renal crónica.

### 5.2.5. Hipertiroidismo

Los datos sugieren un papel importante de la hormona tiroidea (T3) que regula la función visual en las vías que conducen a la DMAE. Los valores más altos de los niveles séricos de tiroxina libre (FT4) se asocian con un mayor riesgo de DMAE, incluso en individuos eutiroides (la glándula tiroidea funciona con normalidad).

Los pacientes con cáncer de tiroides mayores de 50 años también tienen un mayor riesgo de DMAE. Las células del EPR son un objetivo fundamental de las hormonas tiroideas, influyendo negativamente y provocando la degeneración de los fotorreceptores.

### 5.2.6. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson y la DMAE son enfermedades neurodegenerativas, pero no está claro si están directamente asociadas.

Se ha observado (Brilliant et al., 2016) que la levodopa (L-DOPA) puede prevenir y retrasar la DMAE en pacientes de edad avanzada. Algunos pacientes con la enfermedad de Parkinson toman L-DOPA y tienen menos probabilidades de desarrollar DMAE y si la desarrollan, la edad de inicio se retrasa significativamente, tanto para DMAE atrófica como para DMAE neovascular.



Actualmente se está investigando la eficacia de la asociación entre el medicamento L-DOPA y DMAE.

Se ha demostrado que la L-DOPA estimula el receptor GRP143 (en la retina juega un papel fundamental en la visión), lo que disminuye la liberación de VEGF y exosomas con factores inflamatorios de las células del EPR.

Actualmente, se está investigando si el tratamiento con L-DOPA puede reducir la reacción inflamatoria de la retina y retrasar la progresión de la DMAE.

### 5.2.7. Diabetes

La diabetes se ha relacionado con un mayor riesgo de AG, pero no está clara su asociación. La hiperglucemia y dislipidemia alteran el estrés oxidativo pero la diabetes en sí misma no es un predictor sólido en el desarrollo de la DMAE.

### 5.2.8. Enfermedad cardiovascular y derrame cerebral

Los antecedentes de derrame cerebral o enfermedad cardiovascular (ECV) se han asociado a la aparición de DMAE. La DMAE y la ECV comparten mecanismos patogénicos, y su relación sigue sin estar clara. Sin embargo, pocos estudios abordan esta cuestión clínica.

En el estudio The Beaver Dam Eye Study de 1997 no se mostraron relaciones sólidas ni consistentes entre la ECV y la mayoría de sus factores de riesgo con la incidencia de lesiones asociadas con maculopatía asociada a la edad.

En el estudio publicado en 2007, The Blue Mountains Eye Study, sus hallazgos proporcionaron evidencia de vínculos entre los factores de riesgo cardiovascular y la DMAE. Los antecedentes de derrame cerebral o cualquier ECV predijeron la DMAE temprana incipiente y la incidencia indistinta de drusas blandas o drusas reticulares.

En 2010, un estudio sobre la población nacional de Taiwán investigó la relación entre DMAE neovascular y el riesgo de derrame cerebral durante un periodo de 5 años. Después de ajustar por sexo, edad, ingresos, comorbilidades y región geográfica concluyeron que la DMAE neovascular se asocia con un mayor riesgo de derrame cerebral en pacientes con DMAE mayores de 65 años.

Posteriormente en el estudio de Wang et al., 2016 encontraron una asociación significativa entre la DMAE temprana y el subgrupo de seguimiento durante más de 5 años y el riesgo de incidencia de derrame cerebral, observando una alta heterogeneidad en todos los subgrupos. Los resultados y el trabajo previo sobre el tema destacaron la escasez de datos con respecto al valor predictivo de la DMAE en los eventos de enfermedad coronaria/enfermedad cardiovascular. Los hallazgos de esta revisión sistemática apoyan que la DMAE se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. La evidencia de que DMAE predice incidentes de enfermedades cardiovasculares o mortalidad sigue siendo inclusiva y justifica la necesidad de más estudios.

En un artículo publicado recientemente (Lee et al., 2021) identificaron 19 estudios para el riesgo de DMAE en la ECV y viceversa, llegando a la conclusión que la DMAE es un factor de riesgo de ECV y que se debe principalmente al mayor riesgo de derrame cerebral en pacientes con DMAE tardía. Tanto la DMAE temprana como la tardía precedieron a la ECV, pero existió una significación más sólida en la DMAE tardía.

Sus resultados sugieren que el tratamiento de la DMAE y la detección de ECV en pacientes con DMAE pueden tener beneficios clínicos inexplorados hasta el momento.

#### 5.2.8.1. Uso de Aspirina

La aspirina es un fármaco antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antiinflamatorias y es uno de los medicamentos más utilizados en todo el mundo, (se consumen 100.000 millones de tabletas por año) particularmente por la población de mayor edad en los países desarrollados donde las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte.

Los informes contradictorios e inconsistentes han creado constante controversia en torno a la cuestión de si el uso de la aspirina puede estar asociado con un riesgo alterado de la DMAE.



El uso de aspirina con regularidad junto a otros factores de riesgo podría estar asociado a un mayor riesgo de DMAE

El primer estudio surgió en 1988 (Kingham et al., 1988) basado en los casos de 109 pacientes con hemorragia macular y uso vinculado de fármacos anticoagulantes. Posteriormente se realizaron varios estudios (Ye et al., 2014) para determinar si el uso de aspirina está asociado con la prevalencia o incidencia de DMAE. Algunos de ellos sugieren que el uso de aspirina no está asociado con DMAE, sin embargo, aumentó el riesgo de DMAE neovascular.



Christen y Chew (Christen et al., 2014) sugirieron que no había evidencia suficiente para justificar ningún cambio de la práctica clínica actual en aquellos pacientes que ya habían sufrido un evento cardiovascular, ya que los beneficios del uso regular de aspirina en la prevención de episodios vasculares recurrentes en personas de alto riesgo están bien establecidos. Sin embargo, el uso de aspirina en dosis bajas para la gran mayoría de las personas con riesgo bajo a moderado de enfermedades cardiovasculares (prevención primaria) puede ser cuestionable.

En 2014 Chong, Guymer y Robman concluyeron que el mejor consejo para los oftalmólogos con pacientes con DMAE neovascular existente sería consultar al médico de Atención Primaria para evaluar si el cese de la aspirina sería una opción razonable, cuando la aspirina se inició para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular.

El estudio publicado por Keenan et al., 2019 ha sugerido que el uso de la aspirina no se asoció con un mayor riesgo de progresión a DMAE tardía en pacientes AREDS y AREDS2, válido tanto para las formas atróficas como para las neovasculares y sugieren que los pacientes con DMAE no necesitan evitar el uso de aspirina cuando está medicamente indicado.

El subestudio ASPREE-AMD recopiló imágenes retinianas de seguimiento durante 5 años (2016-2020) para investigar cualquier posible efecto retardado de la aspirina en dosis bajas a largo plazo. El resultado publicado en 2020 concluyó que la prevalencia de DMAE temprana e intermedia fue más alta en los participantes que usaban aspirina con regularidad antes de ingresar en el estudio que en aquellos sin un uso previo regular. Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de DMAE tardía.

El gran potencial de confusión refuerza la necesidad de realizar el estudio de seguimiento ASPREE-AMD en curso, que proporcionará pruebas más sólidas para confirmar o refutar una asociación entre DMAE y aspirina.

### **5.2.9. Vitamina D**

Estudios observacionales (García-Layana et al., 2017) y de población, sugieren una asociación entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de DMAE temprana y/o tardía. Debido a la insuficiencia de datos, todavía no existe una recomendación para detectar deficiencias de vitamina D en pacientes en riesgo de DMAE. Se recomienda aumentar los niveles de vitamina D (exposición solar, suplementos vitamínicos, etc.).

### **5.2.10. Vitamina B**

Según el estudio de Merle et al., 2016, la ingesta alta de folato en la dieta se asocia con un menor riesgo de progresión a Atrofia Geográfica. Esta asociación podría estar moderada por la susceptibilidad genética relacionada con C3 R102G. Se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y comprender mejor el papel del ácido fólico y las vitaminas B en la progresión de la enfermedad temprana e intermedia a las etapas avanzadas de la DMAE. Concluye que comer una dieta saludable rica en ácido fólico podría contribuir potencialmente a la reducción y prevención de la pérdida visual debido a la degeneración macular atrófica.

El descubrimiento de un vínculo concluyente entre la tHcy y el riesgo de DMAE podría conducir a medidas preventivas, porque la suplementación con folato y vitamina B12, al disminuir los niveles de tHcy también podría reducir el riesgo de desarrollo de DMAE. El metanálisis de Pinna et al., 2016, indica que existe alguna evidencia débil de que el aumento de la tHcy podría estar asociado con la DMAE neovascular; y concluyen que se necesitan estudios futuros, preferiblemente de diseño de cohortes, antes de poder extraer conclusiones firmes sobre el papel putativo del aumento de tHcy en la DMAE.

### **5.2.11. Proteína C-Reactiva Elevada**

Una combinación de unión deficiente de la variante de riesgo FH H402 a la membrana de Bruch y la PCRm (forma monomérica de la proteína C-reactiva), combinada con procesos asociados al envejecimiento, como la pérdida de HS (Sulfato de Heparán) y un entorno proinflamatorio aumentado, puede eventualmente resultar en la activación del complemento, inflamación persistente inducida por la PCRm y, por lo tanto, contribuir a la progresión de la DMAE. Se justifica la investigación futura para confirmar la contribución de mCRP a la etiología y progresión de la enfermedad.

## **5.3. Factores genéticos**

Los factores genéticos muestran asociaciones consistentes y cruciales. La herencia genética tiene una influencia determinante y aumenta el riesgo de padecer DMAE. Los principales genes involucrados son: Factor H del Complemento (FHC) en el cromosoma 1, Factor B del Complemento (FBC)/C2 en el cromosoma 6 y Proteína 2 asociada a la maculopatía relacionada con la edad (ARMS2) en el cromosoma 10.

### 5.3.1. Genes del Complemento

Se han identificado más de 30 genes implicados en el riesgo de desarrollar degeneración macular. El polimorfismo (variante genética en la secuencia de ADN, cambio en una base del nucleótido) CFH Y402H es el que está más estrechamente relacionado con la enfermedad. Consiste en el cambio de una Timina (T) por una Citosina (C). Los portadores de la variante C presentan un elevado riesgo de sufrir degeneración macular.

La identificación del polimorfismo del gen CFH ha abierto las puertas a una detección más precoz de la enfermedad.



Existe una fuerte contribución genética que juega un importante papel en el desarrollo de la DMAE. Se han identificado más de 30 genes implicados.

El polimorfismo en el gen ARMS2 consiste en el cambio de una Guanina (G) por una Timina (T). Las personas que presentan el genotipo homocigótico GG en el gen ARMS2 y además tienen el genotipo homocigótico CC en el gen CFH Y402H, tienen 51 veces más riesgo de desarrollar degeneración macular que el resto de la población.

### 5.3.2. Genes ARMS2/HTRA1

El polimorfismo rs10490924 (mutación A69S) cerca de los genes de susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad 2 (ARMS2) y requerimiento de alta temperatura

serina peptidasa A1 (HTRA1), están altamente asociados con la DMAE. No hay acuerdo en la función del gen ARMS2, algunos estudios sugieren que puede codificar una proteína que tiene una función en la membrana externa mitocondrial de la retina, mientras que otros sugieren que codifica una proteína extracelular.

Algunos estudios han asociado el rs 11200638 ubicado en el gen HTRA1 con la DMAE y lo consideran el polimorfismo principal (Lana et al., 2018). Pero otros concluyen que las variantes genéticas en ARMS2 o cercanas a él, pero no en HTRA1, son responsables de la susceptibilidad a la enfermedad (Tabla VIII).

La función exacta de los genes ARMS2 / HTRA1 y cómo se relacionan con la fisiopatología de la DMAE aún no se comprende por completo.

Tabla VIII: Clasificación ARMS2/HTRA1

DNA MARCADOR	Gen Cercano	Método Genético
rs 10490924 (ARMS2) rs 11200638 (HTRA1)	ARMS2/HTRA1	Análisis de ligamiento GWAS*

\*GWAS: Genome-Wide Association (Estudio de Asociación del Genoma Completo)

### 5.3.3. Genes del metabolismo de los lípidos

Diferentes clases de genes, que codifican el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, están involucradas en la patogénesis de la DMAE, pero no se sabe completamente cómo contribuyen a la DMAE.

La variante rs2043085 ubicada en el gen de la lipasa hepática (LIPC) es un alelo protector para la progresión hacia DMAE tardía.

La proteína transportadora de colesterol apolipoproteína E (ApoE) se presenta en tres isoformas: E2, E3 y E4. Curiosamente la ApoE E4 es protectora de DMAE, pero aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer y la ApoE2 es protectora de Alzheimer, pero aumenta el riesgo de desarrollar DMAE. Se cree que la ApoE puede tener un objetivo diferente en la regulación de la homeostasis del colesterol en el epitelio pigmentario de la retina y podría explicar por qué el riesgo se invierte para DMAE en comparación con Alzheimer.

### 5.3.4. Otros genes

El polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs3775291 en el receptor tipo toll 3 (TLR3) y el inhibidor tisular de la metaloproteinasas 3 (TIMP3) también están asociados a la DMAE.

### 5.3.5. Variantes raras

Varios estudios apoyan la idea de que familias donde el desarrollo de la enfermedad es alto, es probable que se deba a variantes raras y altamente penetrantes en genes del sistema del complemento como C3, C9, CFH y CFI (Tabla IX). Algunas de estas variantes se han asociado a una edad de inicio más temprana de DMAE tardía en estos pacientes.

El número de pacientes y controles necesarios para identificar nuevas variantes aumenta cuando las variantes son más raras. Sin embargo, se necesitan análisis de cohorte muy grandes para una comprensión completa del papel de las variantes genéticas raras en la DMAE.

Tabla IX: Genes en el Sistema de Complementos asociados con DMAE.

GEN	Propuesta	Referencia*
C3	Gen Candidato/WGS	Maller et al. (2007) and Yates et al. (2007)/Helgason et al. (2013), Seddon et al. (2013) and Zhan et al. (2013)
C9	Gen Candidato	Nishiguchi et al. (2012) and Seddon et al. (2013)
CFH	Gen Candidato/WGS/Linkage	Edwards et al. (2005), Hageman et al. (2005), Haines et al. (2005) and Klein et al. (2005)/Raychaudhuri et al. (2011)
CFI	Gen Candidato	Fagerness et al. (2009)/van de Ven et al. (2013)

\*Referencia de la primera asociación citada basada en una variante común rara.

# Clínica de la DMAE



## 6. Clínica de la DMAE

El conocimiento de la enfermedad entre la población que ha escuchado o tomado conciencia sobre la DMAE se ha incrementado, aun así, queda mucho por hacer. Los pacientes con mayores factores de riesgo son una audiencia potencial para el médico de Atención Primaria. Reconocer los factores de riesgo y síntomas de la DMAE es fundamental para la detección precoz y ayudará al manejo de la enfermedad y calidad de vida de estos pacientes.

### 6.1. Manifestaciones clínicas

Es importante que el médico de Atención Primaria reconozca los síntomas sospechosos de DMAE para que remita al paciente al especialista y se pueda determinar la urgencia del tratamiento ya que la DMAE es una afección ocular indolora y sigue siendo una afección poco conocida entre la población. La DMAE temprana suele ser asintomática, mientras que la DMAE intermedia suele ser oligosintomática (pocos o menores síntomas). Desafortunadamente, las lesiones se detectan cuando ya existe una pérdida visual considerable.

Los pacientes mayores de 55 años con buena agudeza visual, pueden presentar los siguientes signos distintivos:

- Metamorfopsia: distorsión de la imagen, deformación de las líneas rectas (por desplazamiento de los fotorreceptores).
- Escotoma central: defecto del campo central, punto ciego.
- Disminución de la visión progresiva o repentina que no mejora con la corrección óptica.
- Micropsia: percepción visual que provoca una disminución en el tamaño de la imagen.
- Macropsia: percepción visual que provoca un aumento en el tamaño de la imagen.



- Pérdida de la sensibilidad al contraste (capacidad de discernir entre diferentes tonos).
- Pérdida de sensibilidad cromática (visión del color).
- Dificultades cotidianas: ver la televisión, leer un libro, reconocer rostros, bajar escaleras...
- Adaptación anormal a la oscuridad (dificultad para ajustar de una iluminación brillante a una tenue).
- Fotopsia: Destellos de luz que suelen ser breves e intermitentes.
- Sensibilidad aumentada al deslumbramiento.

En general, los signos distintivos más comunes son Metamorfopsia y Escotoma Central. En la DMAE neovascular se produce una evolución brusca y rápida de la AV que puede conducir a pérdida de visión central.

Visión normal



Visión DMAE neovascular



Visión normal y visión de pacientes con DMAE neovascular.



El paciente presenta una importante pérdida de agudeza visual en el primer año, principalmente en los primeros 3/6 meses. En los casos más graves, hasta un 15% de estos pacientes puede presentar una pérdida visual grave en un periodo de tiempo de 1 mes. La detección temprana del inicio de la enfermedad y el seguimiento continuo son imprescindibles ya que la pérdida visual se vuelve irreversible con un diagnóstico y tratamientos tardíos.

### 6.1.1. Metamorfopsia

La metamorfopsia es un síntoma clave en la evaluación de un paciente con DMAE y se puede reconocer fácilmente utilizando la rejilla de Amsler o los gráficos M.



Paciente utilizando la Rejilla de Amsler..

La rejilla de Amsler consta de líneas horizontales y verticales espaciados uniformemente con un punto central focal y se lleva utilizando desde 1947 para probar la metamorfopsia. Es una herramienta sencilla, muy económica y fácil de entender por el paciente, que lo puede utilizar en casa para la autoevaluación. Sin embargo, produce una alta tasa de resultados falsos negativos y además no permite cuantificar la gravedad de la metamorfopsia, dificultando el seguimiento de la función visual a lo largo del tiempo.

El estudio de Matsumoto et al., 2003 propuso los gráficos-M que constan de 19 líneas de puntos con intervalos de puntos que van desde ángulos visuales de 0.20 a 20. Hay dos tipos de gráficos-M: el tipo 1 con una línea de puntos y el tipo 2 con dos líneas de puntos en cada gráfico, que se utilizan para pacientes con escotoma central.

Proporcionan más información que la rejilla de Amsler con respecto a las líneas horizontales y verticales. La metamorfopsia es más grave en las líneas horizontales

que en las verticales, algunos autores creen que podría explicarse por las diferencias de sensibilidades visuales humanas entre los campos horizontales y verticales, mientras que otros creen que la capacidad de reconocimiento es más sensible en horizontal que en vertical en el sistema visual humano. Los gráficos M son una herramienta simple, rápida, fácil y económica para cuantificar la metamorfopsia y el paciente lo puede utilizar en casa para autoevaluaciones.

Con la rejilla de Amsler, el paciente tiene que dibujar la imagen de la distorsión por sí mismo y describir lo que ve, por lo que muchas veces se cuantifica de manera inexacta el grado de metamorfopsia. Con los gráficos M, los pacientes solo tienen que responder si la línea está distorsionada o no (Fig.6).

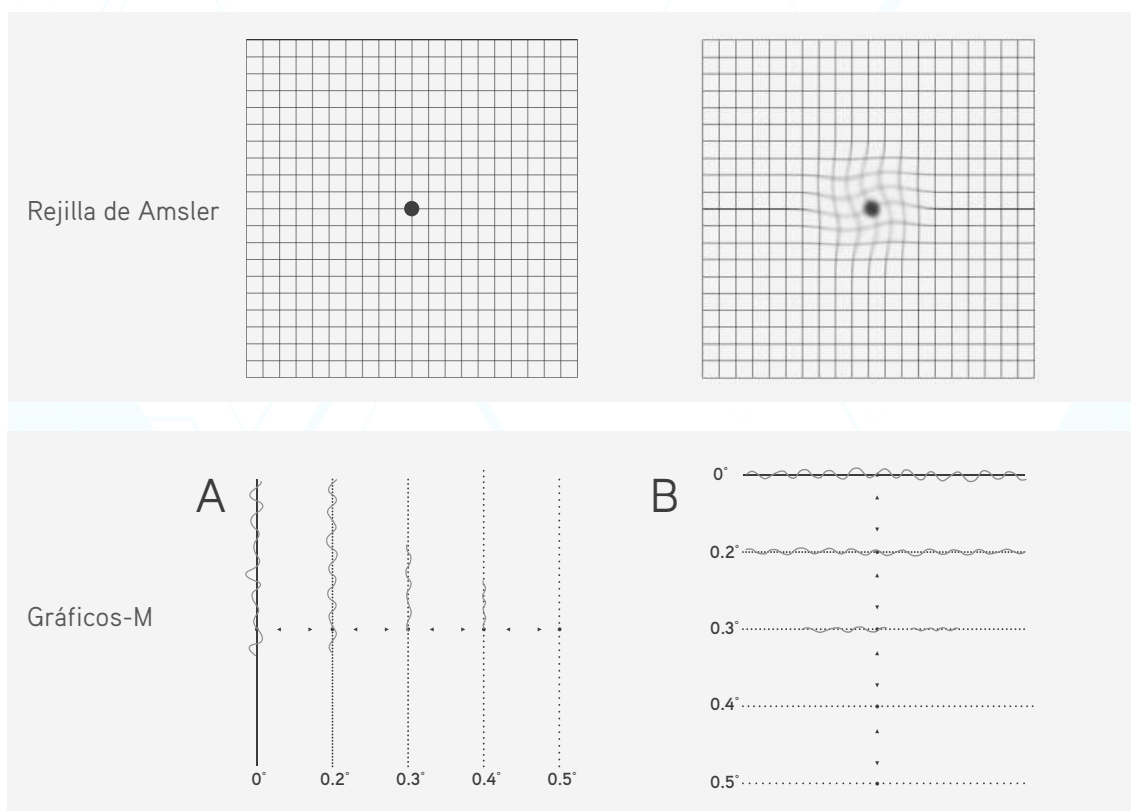


Figura 6: Rejilla de Amsler y Gráficos-M.

### 6.1.2. Micropsia y Macropsia

La micropsia y la macropsia son tipos especiales de metamorfopsia. Con la llegada de la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral se pudo confirmar en parte una hipótesis previa de que los cambios a nivel de los fotorreceptores son la principal causa de la metamorfopsia.

La micropsia es una condición visual en la que se produce una disminución en el tamaño de la imagen causado por el aumento de la separación entre los conos de la fóvea a través de la inflamación o edema. Al haber una menor densidad de fotorreceptores (conos y bastones), un objeto se puede percibir más pequeño de lo habitual, mientras que la macropsia produce un aumento en el tamaño de la imagen causado por la compresión de los conos de la fóvea.

La macropsia se describe con mucha menos frecuencia que la micropsia. La principal causa de macropsia es la membrana epirretiniana. Actualmente el proceso por el cual la membrana epirretiniana conduce a la pérdida de visión y metamorfopsia aún no se comprende bien.

Las células de Muller activadas e hipertróficas tienen un papel importante en la formación de la membrana epirretiniana, parece que la influencia de la forma y dirección de estas células afecta a la calidad de transducción de luz lo que subrayaría su importancia en la fisiopatología de la metamorfopsia. Wiecek et al., 2014 sugirió que la metamorfopsia también está causada por la combinación de cambios retinianos con procesamiento cortical, principalmente después de una maculopatía de larga duración o después del tratamiento de trastornos maculares como la DMAE neovascular.

### **6.1.3. Escotoma**

Un escotoma es un punto ciego o borroso en el área central de la visión, mientras que la visión periférica está conservada. Los escotomas suelen aparecer tardíamente en la enfermedad y el primer síntoma en DMAE neovascular suele ser la distorsión visual, escotoma o metamorfopsia.

La pérdida rápida de visión puede ocurrir en días a semanas.

En la degeneración macular, aparece con mayor frecuencia en el campo visual central, denominándose escotoma central, e impide al paciente leer o distinguir detalles.

Las personas con pérdida de visión central con frecuencia utilizan su visión periférica para poder ver el mundo alrededor de ellos. Muchas actividades diarias como el reconocimiento de rostros se ven severamente afectadas. La información visual de estos pacientes se basa principalmente en la información espacial alrededor de la orientación horizontal. En el caso de los rostros, se basan en las regiones alrededor de la boca y ojos para reconocer las expresiones faciales (Fig. 7).

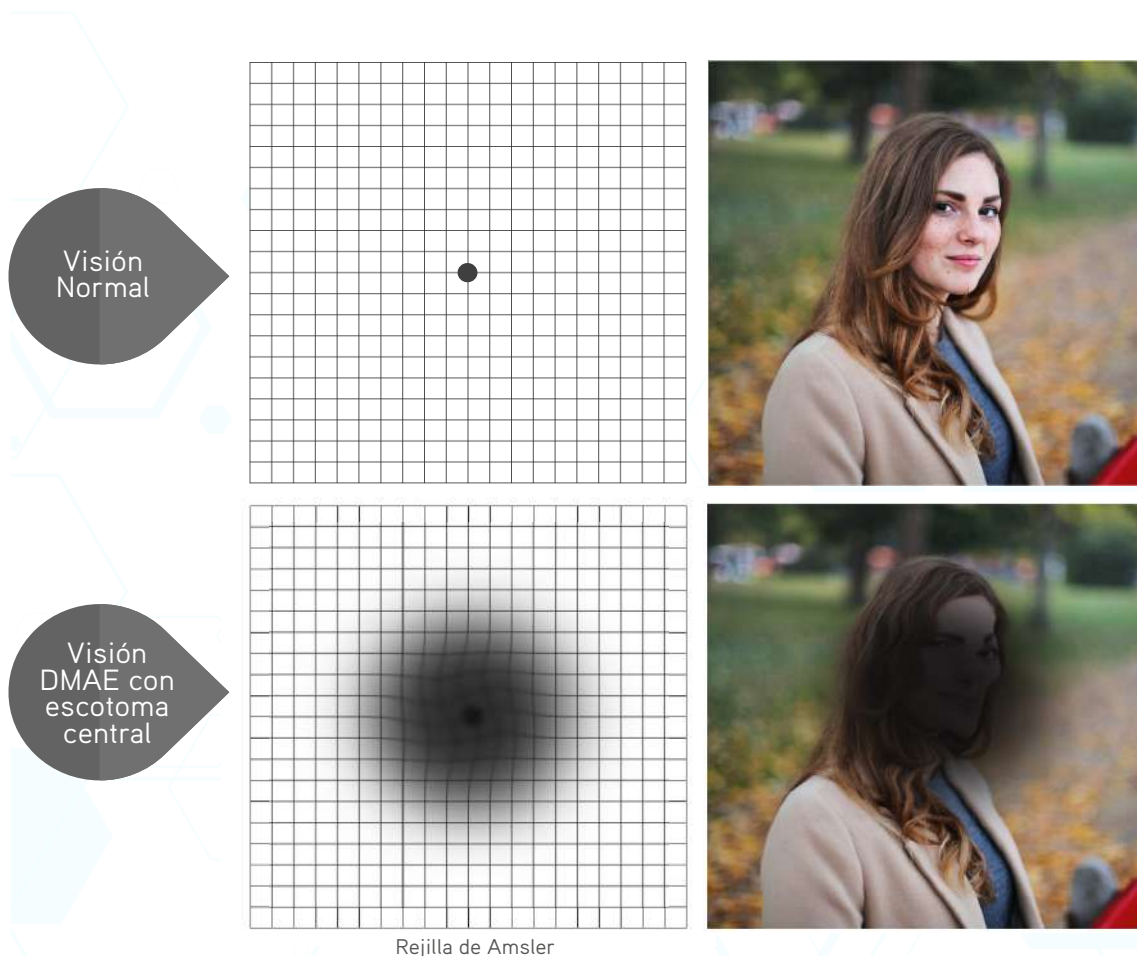


Figura 7: Visión ojo normal vs Visión ojo con escotoma.

#### 6.1.4. Fotopsia

La fotopsia se refiere a los destellos de luz temporales que una persona percibe en el campo visual y que no han sido provocados por ningún tipo de estímulo, suelen aparecer como luces parpadeantes, brillantes y pueden estar presentes en la visión tanto de día como de noche.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con DMAE neovascular experimentan destellos repetidos en el centro que duran desde segundos hasta varios minutos (debido a la acumulación de fluido que estimula las capas externas de la retina) (Morrow et al., 2019)

#### 6.1.5. Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste es una medida de cuánto debe variar un patrón en contraste para ser visto, es decir, la capacidad de discriminar entre tonos similares. Si ésta es reducida, puede afectar la capacidad de reconocer caras, conducir de noche o bajo la lluvia, detectar bordillos y escalones sin marcar o comprometer la lectura si,

por ejemplo, la impresión de las letras es demasiado clara. La disminución de la sensibilidad al contraste puede provocar un aumento del riesgo de accidentes y una pérdida de conciencia espacial y de movilidad. Las pruebas generalmente implican la presentación de letras o dígitos que se ajustan para volverse cada vez más similares en brillo al fondo hasta que ya no se pueden ver. Asociada con la sensibilidad al contraste está la necesidad de una iluminación adecuada.

#### **6.1.6. Adaptación a la oscuridad**

En la mácula, los bastones superan a los conos. Se ha demostrado que el tiempo que tardan los bastones en adaptarse a la oscuridad, aumenta progresivamente con el aumento de la gravedad de la DMAE. En adultos mayores con salud macular normal, la adaptación a la oscuridad retardada se asocia con una DMAE temprana incipiente 3 años después, por lo tanto, es un biomarcador funcional de enfermedad temprana en adultos mayores con salud macular normal y DMAE temprana.

En un reciente estudio, se ha divulgado una novedosa asociación en la que los adultos mayores con genotipos ARMS2 y CFH de alto riesgo tienen más probabilidades de demostrar adaptación a la oscuridad retardada.

Antes de que esté presente el fenotipo clínico de DMAE, las personas con salud macular normal con el alelo ARMS2 A69S demuestran retraso en la adaptación a la oscuridad mediada por bastones.

#### **6.1.7. Sensibilidad cromática**

El vínculo con la sensibilidad cromática o pérdida de la visión del color en la DMAE todavía permanece inexplorado.

La visión del color normal es tricromática e implica la comparación de señales generadas en conos sensibles de longitud de onda corta (S), longitud de onda media (M) y longitud de onda larga (L). El canal RG (rojo y verde) usa señales de cono L y M, mientras que el canal YB (amarillo y azul) utiliza señales de cono S, que se comparan con la suma de las señales L y M.

El estudio de Vemala et al., 2017 ha encontrado que los umbrales YB o RG, o ambos, eran anormales en los ojos con DMAE comparados con los límites superiores normales para la edad correspondiente.

La visión del color depende del funcionamiento normal de los fotorreceptores cónicos y del procesamiento normal de estas señales en la retina. La pérdida de bastones precede a la pérdida de conos en el 75% de los ojos con DMAE temprana e intermedia y se producen déficits en las funciones mediadas por los bastones en la DMAE o pseudodrusa reticular.

El estudio concluye que los pacientes con DMAE pueden presentar una gran pérdida de sensibilidad cromática tanto RG como YB. Es más, en algunos casos, estas pérdidas preceden a los signos clínicos obvios y pueden representar los primeros cambios funcionales detectables. Todo ello sugiere que evaluar la sensibilidad cromática podría ser un biomarcador potencial en DMAE, particularmente en pseudodrusa reticular.



**Los umbrales  
de Amarillo/Azúl  
o Rojo/Verde  
son anormales en ojos con DMAE**

Como se ha expuesto anteriormente, los cambios en la sensibilidad al contraste cromático (CSCC) en ojos con alto riesgo de DMAE neovascular aún están inexplorados. El estudio de Calcagni et al., 2020 ha generado la primera base de datos de referencia de sensibilidad al contraste de color en el ojo no afectado de individuos con DMAE neovascular unilateral. La detección de ojos en riesgo de desarrollar DMAE neovascular es imprescindible para diagnosticar un tratamiento temprano antes de que ocurra un daño irreversible. Más estudios son necesarios para establecer si los CSCC se podría utilizar para identificar a las personas en riesgo inminente de desarrollar DMAE neovascular y aquellas con la etapa temprana y presintomática de la enfermedad, cuando es probable que el tratamiento sea más efectivo, especialmente en anticipación al probable aumento de DMAE neovascular a medida que la población envejece.



# Impacto de la DMAE



## 7. Impacto de la DMAE

El impacto de la DMAE en los pacientes y familiares, en el costo incremental vs efectivo de la terapia anti-VEGF, las consecuencias de la pandemia COVID-19 o el impacto del uso de dispositivos como iPads o smartphones serán abordados en el siguiente apartado.

### 7.1. Impacto físico y psicológico en pacientes con DMAE

En la actualidad, existe un claro déficit de estudios que evidencien el impacto físico y psicológico en pacientes con DMAE y de aquellos que interactúan con ellos (familiares, amigos, cuidadores, personal de geriátricos).

Los estudios científicos sobre el impacto físico se han centrado principalmente en las dificultades cotidianas de estos pacientes en dominios como la lectura o la conducción. En cuanto al impacto psicológico, investigaciones anteriores muestran una alta prevalencia de depresión, estimándose que la prevalencia de depresión varía entre el 11-44% en estos pacientes, es decir, de dos a cuatro veces más que en la población anciana general.

En una revisión sistemática realizada en 2016 sobre el impacto de la DMAE en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), reveló que entre el 39-45% de estos pacientes necesitan ayuda diaria con al menos una actividad.

Un estudio científico (Lane et al., 2018) proporcionó el primer examen en profundidad de cómo la percepción deteriorada del rostro afecta a los pacientes con DMAE. La mala percepción del rostro es un dominio importante que contribuye al deterioro de las interacciones sociales, confianza y calidad de vida: los pacientes describieron fallos recurrentes para reconocer la identidad, expresiones faciales, estados

emocionales de los demás, además de falta de compromiso social. Todos los efectos se observaron incluso con una pérdida de visión leve. El estudio concluye que este dominio debe evaluarse directamente en medidas cuantitativas de calidad de vida y en recursos diseñados para mejorar la comprensión de la comunidad hacia los pacientes con DMAE.

Las dificultades sociales relacionadas con la identidad reflejan las de la prosopagnosia (déficit severo en el reconocimiento de personas conocidas a través del rostro), de origen cortical, implicando que todos los hallazgos del estudio pueden generalizarse a todos los trastornos de pérdida de visión leve, moderada o severa.

El impacto psicológico de la enfermedad es mayor en pacientes con DMAE neovascular. Ésta tiene un impacto negativo significativo en la vida de estos pacientes (incluida la depresión relacionada con la visión, la mala movilidad y las limitaciones en la vida diaria) y en los cuidadores familiares de estos pacientes, con una alta prevalencia de angustia y alteración del estilo de vida. Es necesaria una mayor comprensión del impacto emocional de la DMAE neovascular y las barreras para un tratamiento efectivo desde la perspectiva del paciente y del cuidador que podría ayudar a mejorar el manejo a largo plazo, mejorar el acceso al tratamiento y el cumplimiento y abordar los problemas más amplios de calidad de vida asociados con DMAE.

La DMAE asociada a la AG, para la cual no existe tratamiento, puede tener un impacto negativo incluso en sus primeras etapas, en la que muchos pacientes no son conscientes de cualquier alteración visual antes del diagnóstico y a menudo, el diagnóstico es incidental. Los pacientes viven con el miedo insuperable de que su condición empeore.

En 2017 un estudio alemán (Jacob et al., 2017) mostró la prevalencia de depresión, ansiedad, trastornos de adaptación y trastornos somatomorfos en pacientes con DMAE corroborando estudios anteriores en los que ya se ponía de manifiesto el alto nivel de depresión y ansiedad en este tipo de pacientes.

En la figura siguiente (Fig.8) se muestra la prevalencia de las cuatro condiciones psiquiátricas en los grupos de DMAE y de control. La depresión fue la enfermedad más común (33,7% en pacientes con DMAE y 27,3% en controles), seguida de trastornos somatomorfos (19,6% y 16,7%), trastornos de adaptación (14,8% y 10,5%) y trastornos de ansiedad (11,7% y 8,2%).

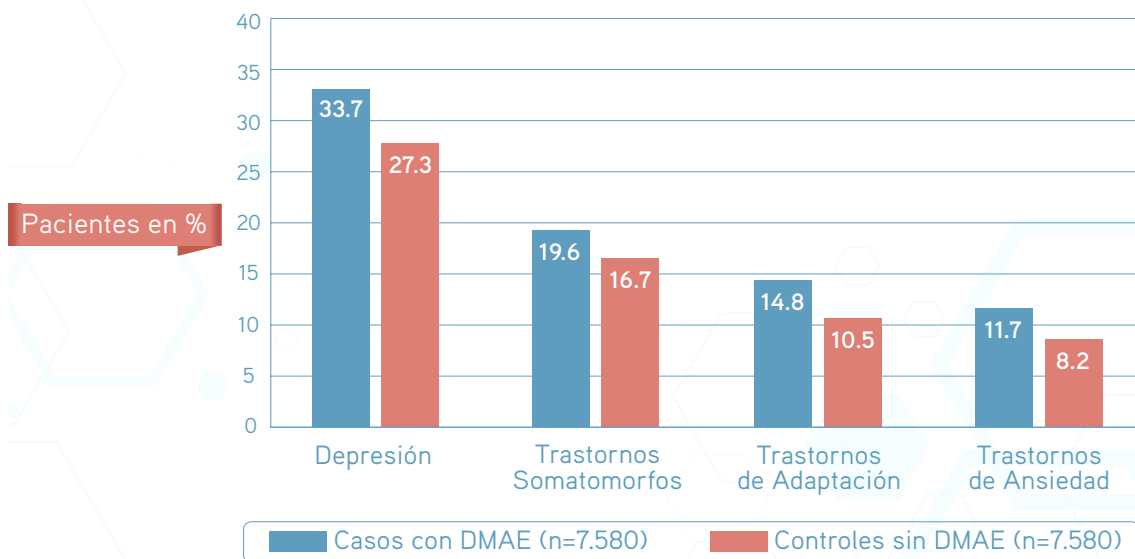


Figura 8: Prevalencia de depresión, ansiedad, trastornos de adaptación y trastornos somatomorfos en pacientes con DMAE en consultas de AP (Alemania). (Adaptado de Jacob, L., Spiess, A., & Kostev, K., 2017)

La proporción de depresión y ansiedad es alta en los países industrializados y subraya la importancia del manejo y el tratamiento personalizados de las personas afectadas por la DMAE. Otro resultado importante es que, en este estudio, la DMAE se asoció con trastornos de adaptación y trastornos somatomorfos. Hay dos hipótesis posibles: por un lado, dado que los trastornos de adaptación y los trastornos somatomorfos se encuentran con frecuencia en pacientes afectados por depresión, es posible que la DMAE no tenga un impacto directo sobre ellos, sino solo sobre la depresión y la ansiedad. Por otro lado, la DMAE es una enfermedad crónica que puede desencadenar el desarrollo de múltiples enfermedades psiquiátricas.

En el estudio de Woo et al., 2012 encontraron que los pacientes con DMAE tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo que los controles sin DMAE, lo que sugiere que esta enfermedad oftalmológica no solo se asocia con depresión y ansiedad.

Por lo tanto, se necesitan más estudios para analizar el efecto potencial de la DMAE sobre la salud mental general del paciente y particularmente sobre los trastornos de adaptación y los trastornos somatomorfos.

EYE, The Scientific Journal of The Royal College of Ophthalmologists (Londres) ha publicado recientemente un estudio con varias implicaciones clave para la práctica clínica. Primero, la necesidad de mejorar la comunicación entre los pacientes y los proveedores de atención médica, en segundo lugar, dar información clave a los familiares

o amigos cuidadores con el fin de minimizar situaciones sociales embarazosas y difíciles para ambas partes y por último, ya que la DMAE no diagnosticada puede presentarse ante una variedad de profesionales de la salud primaria y especializada, es vital que estén equipados con herramientas para manejar esta condición de manera adecuada (técnicas simples para mejorar la experiencia del diagnóstico: explicaciones claras, entregar una hoja de ruta al paciente para el futuro, tomar el tiempo necesario en consulta y demostrar empatía hacia el paciente).

## 7.2. Impacto socio-económico asociado a DMAE

Pocos estudios han examinado las asociaciones entre el estatus económico de los pacientes y su relación con la DMAE neovascular.

Un estudio publicado en Reino Unido en 2019 concluyó que los pacientes con DMAE neovascular que recibieron inyecciones Aflibercept (Avastin®) entre 2013-2017 y que vivían en zonas desfavorecidas económicamente, tenían un riesgo significativamente mayor de presentar una reducción severa de agudeza visual (AV). Estos pacientes presentaban una discapacidad visual más grave cuando visitaron por primera vez al especialista. Como resultado, esta presentación tardía resultó en una peor visión en el año 1.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de estatus económico y los resultados del tratamiento, sin embargo, una mayor proporción de pacientes de áreas más desfavorecidas no completaban el tratamiento dentro del periodo recomendado (26,5% frente al 11,4%), además la visión, nunca alcanzó el mismo nivel que los pacientes de áreas más favorecidas. No se identificaron asociaciones entre la distancia desde el hogar al hospital o unidad oftalmológica y la gravedad de la DMAE neovascular, los procesos de tratamiento o los resultados.



Los pacientes de zonas desfavorecidas tienen un mayor riesgo de presentar una discapacidad visual más grave.

La asociación positiva entre la gravedad de la DMAE y el estatus económico puede relacionarse con una mayor prevalencia de factores adversos del estilo de vida en los grupos más desfavorecidos. Por ejemplo, se sabe que el tabaquismo es más prevalente en los grupos de estatus económico más bajo y puede haber mediado la relación con la DMAE. Una dieta deficiente que conduce a niveles más bajos de carotenoides séricos y luteína/zeaxantina (componentes importantes de los pigmentos maculares, que juegan un papel crucial en la función visual) puede ser otro mediador. Un mayor desconocimiento de la DMAE y el hecho de que la pérdida de visión asociada sea indolora pueden contribuir a una presentación posterior entre los grupos más desfavorecidos. El acceso más deficiente a los servicios de salud entre las personas mayores, las limitaciones económicas, los problemas de transporte y los bajos conocimientos sobre salud pueden ser obstáculos para iniciar un examen preventivo.

#### **7.2.1. La distancia entre el hogar y el hospital (o centro oftalmológico)**

Los estudios publicados parecen contradictorios. En el estudio del Reino Unido destacan que una mayor distancia no pareció impedir que los pacientes buscaran un tratamiento oportuno. El mismo resultado obtuvo un estudio polaco que también encontró que el lugar de residencia no se asociaba con los resultados de DMAE.

Sin embargo, dos estudios recientes realizados en Australia y EEUU concluyen que la frecuencia de los exámenes oculares se reducía cuando la distancia al hospital o centro oftalmológico era mayor. Diferentes estudios relacionados con las inyecciones Ranibizumab apoyan esta idea, ya que una mayor distancia se asoció con una mala adherencia del paciente al seguimiento y tratamiento, resaltando además que las visitas mensuales requeridas por el régimen Pro re Nata (PRN) representan una gran carga para los pacientes, de ahí la necesidad de mantener el acceso local a la atención oftalmológica.

#### **7.2.2. Regímenes mensuales vs regímenes PRN de inyecciones anti-VEGF**

Las inyecciones se pueden administrar mensualmente, cada dos o tres meses (Prolongado-Fijo) o PRN. Una variante de la PRN es "Tratar y Extender", consistente en reanudar las inyecciones si se detecta una recurrencia y luego se administran con intervalos crecientes. Actualmente, la frecuencia de inyección varía entre los médicos, lo que subraya la necesidad de caracterizar un enfoque optimizado para el manejo de DMAE neovascular.

El estudio de 2020, publicado en Cochrane Library, ha encontrado que, al cabo de un año, los regímenes mensuales son probablemente más efectivos que los regímenes PRN que utilizan 7/8 inyecciones en el primer año, pero la diferencia es pequeña y clínicamente insignificante. Las diferencias en los costos entre los regímenes son mayores si se usan Aflibercept o Ranibizumab en comparación con Bevacizumab.

### 7.2.3. Coste de inyecciones anti-VEGF: Bevacizumab vs Ranibizumab

Un estudio (Dakin et al., 2014) realizado desde la perspectiva del Sistema de Salud Nacional del Reino Unido (NHS) ha evaluado el costo incremental y el costo efectividad de los regímenes continuos y discontinuos de Bevacizumab y Ranibizumab para la DMAE neovascular.

El resultado económico ha mostrado que Ranibizumab no es rentable en comparación con Bevacizumab, es sustancialmente más costoso y produce poca o ninguna ganancia de AVAC (años de vida ajustados por la calidad).

Los pacientes que recibieron Bevacizumab continuo acumularon costos totales más altos que los que recibieron Bevacizumab discontinuo, pero también acumularon más AVAC de forma no significativa. Es probable que el Bevacizumab discontinuo sea la más rentable de las estrategias de tratamiento evaluadas en Reino Unido, aunque existe una probabilidad del 37% de que el Bevacizumab continuo sea rentable.



Inyección intravítrea Bevacizumab (Avastin®)



Inyección intravítrea Ranibizumab (Lucentis®)

### 7.2.4. Rentabilidad de la terapia con vitaminas

Determinar la rentabilidad de la terapia con vitaminas (antioxidantes más zinc) para todos los pacientes indicados con DMAE ya fue objeto de estudio y publicado en 2007. La conclusión a la que se llegó es que, en comparación con ninguna terapia, la



terapia con antioxidantes produjo una relación de costo-efectividad económicamente aceptable por AVAC ganado y redujo el porcentaje de pacientes con DMAE que alguna vez desarrollaron discapacidad visual en el ojo que ve mejor del 7,0% al 5,6%. La terapia con antioxidantes mejora la calidad de vida a un costo razonable. Una revisión Cochrane de 2020 concluyó que una mayor ingesta de múltiples nutrientes, minerales, carotenoides y vitaminas A, B6, C y folato se asocia con un menor riesgo de progresión a DMAE tardía.

### 7.3. Impacto de la Pandemia COVID-19 en pacientes con DMAE

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente la pandemia COVID-19 causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. La rápida y descontrolada propagación de la enfermedad exigió la necesidad de imponer mundialmente medidas restrictivas como cerrar fronteras entre países, confinamientos, reglas de distanciamiento social y limitación de trabajos no esenciales.



La pandemia Covid 19 ha supuesto un enorme trastorno para los pacientes con DMAE como dificultad para acceder al hospital, falta de atención en la detección precoz o aplazamiento en el tratamiento.

Los sistemas sanitarios mundiales se vieron, en muchos casos, desbordados y colapsados ante la irrupción en hospitales de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y forzó el retraso de tratamientos programados o visitas a los centros de salud primarios y hospitales. Las restricciones, los niveles de ansiedad de los pacientes y la dificultad para acceder a los hospitales han sido un desafío para tratar a los pacientes con enfermedades de la retina para prevenir la progresión de la enfermedad, evitar la pérdida de visión y proteger a los profesionales de la salud y pacientes de alto riesgo. Los pacientes de edad avanzada son los que comúnmente necesitan inyecciones anti-VEGF y también tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por COVID-19.

Se detectó SARS-CoV-2 en las lágrimas y las secreciones conjuntivales de los pacientes infectados. Los pacientes presentaban conjuntivitis que se manifestaba con los síntomas típicos: quemosis (edema en la conjuntiva bulbar), epífora (lagrimeo constante y abundante por obstrucción de los canales lagrimales) e hiperemia conjuntival (vasodilatación de los vasos sanguíneos).

Un reciente estudio, publicado en Nature, analizó los datos de resultados de observación del mundo real proveniente de Fight Retinal Blindness! (FRB!) y ha mostrado que la situación actual de los pacientes tratados con inyecciones anti-VEGF generada por la pandemia COVID-19, ha provocado la interrupción o un retraso significativo (no planificado) en el tratamiento que podría tener un impacto a largo plazo y aporta datos de evidencia del mundo real sobre el riesgo de alargar el intervalo en ojos con alta necesidad de retratamiento durante el primer año de tratamiento.

La agudeza visual (AV) media se mantuvo estable durante 6 meses en ojos que requerían tratamiento frecuente a pesar de la extensión del intervalo de retratamiento hasta 10-12 semanas. Sin embargo, hubo una pérdida significativa de AV cuando el intervalo de retratamiento se extendió más allá de las 12 semanas, por lo que las extensiones a este nivel deben considerarse con cautela (Fig.9).

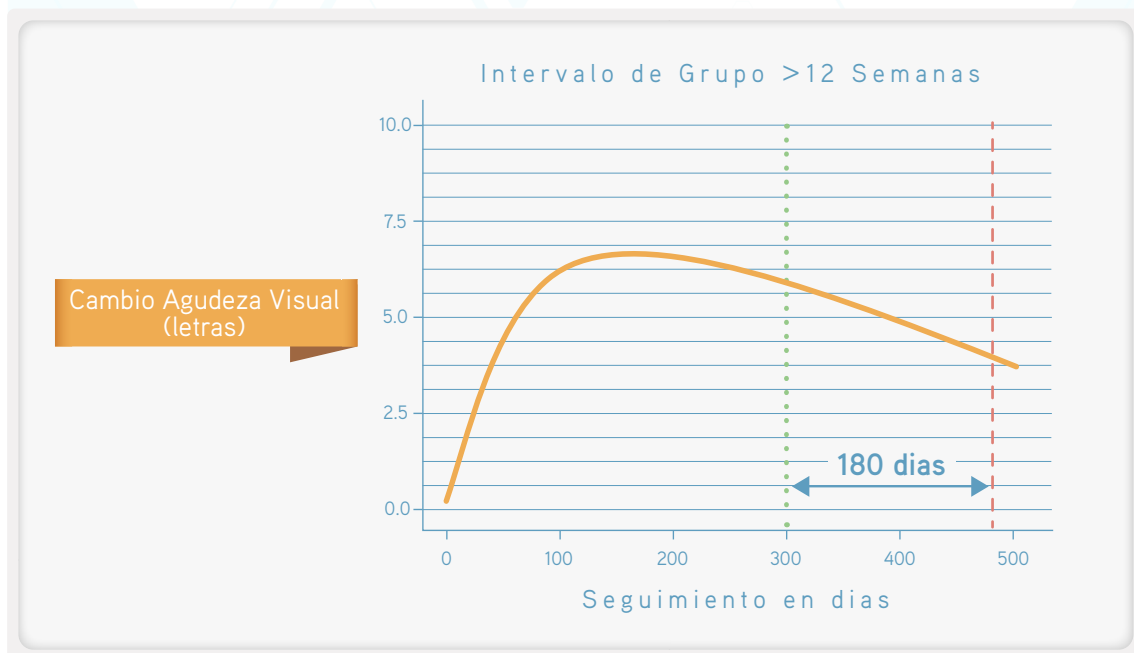


Figura 9: Cambio de agudeza visual desde la línea de base en el grupo de intervalo de 12 semanas. (Adaptado de Teo, K.Y.C., Nguyen, V., Barthelmes, D. et al., 2020).

En la figura 9, la primera línea de puntos representa la mediana del día de la visita programada y la segunda línea de puntos indica 180 días después de la visita programada.

Los pacientes cuyo intervalo de tratamiento se prolongó más de 12 semanas, perdieron alrededor de 4,7 letras en promedio. El riesgo relativo de pérdida de visión severa de  $\geq 15$  letras fue 2-3 veces mayor en pacientes en el grupo de intervalo de más de 12 semanas en comparación con el grupo que no se extendió.

Diferentes y recientes estudios han confirmado que la interrupción del tratamiento en los pacientes que reciben inyecciones anti-VEGF ha provocado una peor AV, tanto en pacientes que requieren tratamiento como en pacientes sin tratamiento previo. La pandemia ha causado la progresión de DMAE neovascular y discapacidad visual y consecuentemente podría tener un impacto a largo plazo en la visión de los pacientes que requieran este tratamiento para preservar la visión.

Los estudios del mundo real confirmaron que el retraso del nuevo tratamiento activo de la enfermedad podría conducir a peores resultados visuales y a una menor reducción del grosor macular del subcampo central que podría ser responsable del empeoramiento de la AV.

El estudio de Romano et al., 2020 informó de un mayor número de hemorragias submaculares y una disminución de la AV en pacientes con DMAE como resultado de la no asistencia a las citas programadas debido al confinamiento causado por la pandemia.

El estudio de Yeter et al., 2021 sugiere que después del retraso o la interrupción del tratamiento, podría ser apropiado planificar el tratamiento anti-VEGF de inmediato y los intervalos de visitas más frecuentes hasta que la enfermedad se estabilice.

La pandemia COVID-19 deja a la comunidad médica con consecuencias indirectas que abordar en el futuro, particularmente evidente en el caso de DMAE neovascular donde las visitas de seguimiento regulares y los tratamientos intravítreos son fundamentales para mantener una buena visión y prevenir complicaciones graves. Los resultados aportados por los diferentes estudios pueden ayudar a los oftalmólogos a estimar la posibilidad de deterioro de la visión asociado con el aplazamiento de las visitas y el retraso del tratamiento en pacientes con DMAE neovascular sin tratamiento previo.

#### 7.4. Impacto de las nuevas tecnologías en el desarrollo de la DMAE

Hay varios estudios que están investigando si los efectos de la luz azul en el ojo por el uso de dispositivos como ordenadores, smartphones o tablets pueden potenciar la degeneración macular.

The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians publicó un estudio en el que concluyeron que hay una falta de evidencia de alta calidad que respalde el uso de gafas con lentes bloqueadoras de luz azul para conservar la salud macular.

Una revisión sistemática Cochrane de 2018 sobre las lentes intraoculares (LIOs) con filtro para la luz azul en la salud de la retina, utilizando como base la mejor evidencia científica, también mostraron que no está claro si las lentes intraoculares con filtro de azul preservan la salud macular o alteran los riesgos asociados con el desarrollo y/o progresión de la DMAE.



No hay suficiente evidencia que confirme el efecto positivo de las LIOs con filtro de azul en la DMAE.

En un reciente estudio de 2021 sobre el efecto de las lentes intraoculares (LIO) con filtro de azul en la prevención de la DMAE neovascular después de la cirugía de cataratas publicado en NIH, concluyó que el uso de LIO con filtro de azul no mostró ninguna ventaja sobre una LIO sin filtro de azul en la incidencia de DMAE neovascular o su progresión.

Actualmente se requieren más estudios e investigaciones para comprender los efectos de las LIOs con filtro de luz azul para brindar protección a la salud y función macular.

##### 7.4.1. Impacto en la lectura: fuentes de texto diseñadas para la DMAE

Hay poca literatura centrada en fuentes para leer con DMAE. La dificultad para leer en estos pacientes ha llevado al diseño de dos nuevas fuentes de texto para las pantallas

digitales (ordenadores, tablets, móviles) que podrían facilitar una de las funciones visuales más importantes de la vida diaria.

En 2018, un estudio comparó el rendimiento de lectura de texto rasterizado (convertir texto de una descripción vectorial en una descripción raster o mapa de bits) con 5 fuentes diferentes (Fig.10).

Dos nuevas fuentes de texto, Eido y Maxular RX, fueron diseñadas particularmente para lectores con DMAE que han perdido su visión central y que deben usar su visión periférica para leer. Estas fuentes fueron comparadas con las fuentes de texto más utilizadas por los lectores: Helvética, Times New Roman y Courier. En comparación con Helvética y Times New Roman, la nueva fuente Maxular Rx permitió un tamaño de impresión crítico y una agudeza lectora más pequeña, y Eido permitió una agudeza lectora más pequeña. Sin embargo, las dos nuevas fuentes no presentaron ninguna ventaja sobre Courier, concluyendo que las dos nuevas fuentes, diseñadas específicamente para degeneración macular, permiten leer letras más pequeñas, pero no ofrecen ninguna ventaja sobre Courier. El espaciado, pero no la complejidad, fue un predictor significativo del rendimiento en lectura para los pacientes con degeneración macular.

Las lupas para lectores con poca AV pueden ayudar con la lectura de letras pequeñas, pero cuando las lupas no están disponibles o no son convenientes, las fuentes que producen una mayor agudeza lectora y pueden ser beneficiosas son Eido, Maxular Rx y Courier.

#### FUENTES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

Helvetica	Times-Roman	Courier
Las casas cerca del mar habían sido pintadas de amarillo, azul y naranja	Las casas cerca del mar habían sido pintadas de amarillo, azul y naranja	Las casas cerca del mar habían sido pintadas de amarillo, azul y naranja
Eido	Maxular Rx	
<i>LAS CASAS CERCA DEL MAR habían sido pintadas de amarillo, azul y naranja</i>	Las casas cerca del mar habían sido pintadas de amarillo, azul y naranja	

Figura 10: 5 tipografías que facilitan la lectura a pacientes con DMAE (Adaptado de Xiong, Y. Z., et al., 2018).

Es probable que en un futuro los diseñadores de fuentes puedan mejorar aún más la lectura de las personas con DMAE.



# Diagnóstico de la DMAE



## 8. Diagnóstico de la DMAE

La DMAE puede evolucionar lentamente como en el caso de la DMAE asociada a AG o rápidamente como en la DMAE neovascolar. La rapidez con la que la DMAE progresa puede depender además de varios factores: presencia de cataratas, insuficiente atención al examen del fondo de ojo dilatado durante el examen ocular, nivel de educación, edad, antecedentes personales, etc.

En el caso de la DMAE neovascolar un diagnóstico precoz es esencial para mejorar la AV. Sin embargo, se sabe poco sobre si la DMAE se diagnostica adecuadamente en Atención Primaria (AP).

Un estudio publicado en la revista médica, JAMA Ophthalmology (Neely et al., 2017) sugiere que infra diagnosticar DMAE no es infrecuente en los servicios de atención oftalmológica primaria en EE.UU. El estudio descubrió que el 25% de los ojos sin diagnóstico de DMAE en el expediente médico, o anotaciones sobre las características de DMAE en el examen del fondo de ojo, en realidad tenían características maculares que indicaban DMAE revelada por fotografías de fondo de ojo y evaluadores capacitados.



La probabilidad de DMAE no diagnosticada disminuye con fotografías con fondo de ojo y evaluadores capacitados



Los ojos con mayor probabilidad de no ser diagnosticados de DMAE en la historia clínica fueron los de personas mayores. En el caso de los hombres, las probabilidades de tener DMAE no diagnosticada eran significativamente más altas que en las mujeres. También influyó en el no diagnóstico una menor educación secundaria, peor AV, hipertensión. En el caso de ojos fágicos o pseudofágicos (la prevalencia de DMAE para ojos no diagnosticados fue similar para ojos fágicos -cristalino- y pseudofágicos -intervención donde el cristalino es sustituido por una lente intraocular-) en la muestra del estudio, lo que sugiere que una mala visión del fondo de ojo no fue un factor que contribuyó al no diagnóstico.

Dados los rápidos avances en las tecnologías de imágenes de la retina, el infra diagnóstico de DMAE podría disiparse si se implementan modalidades de imágenes de la retina asequibles, pero de alta calidad en entornos de Atención Primaria, un tema que merece una mayor investigación (telemedicina).



Muchos ancianos no acuden al médico porque creen que la mala visión es un síntoma del envejecimiento.

La nueva clasificación clínica de Ferris et al., 2013 también supone una mejora en la unificación de criterios para el diagnóstico correcto. Es necesario aumentar la familiaridad con los síntomas de la DMAE entre las personas con mayor riesgo en la población general y crear conciencia sobre el riesgo de progresión con campañas de publicidad, mayor inversión en salud pública, eventos como La Semana de la DMAE, etc. Muchos pacientes con cambios visuales buscan asistencia médica de inmediato. Sin embargo, una encuesta multinacional de más de 900 pacientes con DMAE neovascular, realizada por Varano et al., 2016 indicó que más de una cuarta parte (27%) esperó más de 1 mes antes de visitar un centro de salud, principalmente debido a la creencia de que los síntomas se resolverían por sí solos o que solo eran parte del proceso de envejecimiento.

Uno de los principales obstáculos al tratamiento citado durante la encuesta fue la incapacidad de los familiares/cuidadores para llevar a los pacientes a las citas. Es posible que los pacientes retrasen la atención por temor a ser una carga para los demás. Esto destaca la importancia de la conciencia sobre la enfermedad tanto entre los pacientes como entre sus cuidadores, lo cual es fundamental para el diagnóstico temprano y el manejo efectivo de la enfermedad.

### 8.1. Diagnóstico de la DMAE neovascular

La historia del paciente puede revelar pistas sobre la presencia de DMAE. Con frecuencia estos pacientes informan de empeoramiento agudo de la visión monocular o binocular (más evidente con la falta de luz), visión distorsionada (metamorfopsia), lo cual implica enfermedad macular, rostros peculiarmente desfigurados y/o imágenes percibidas por ambos ojos de diferentes tamaños.

Sin embargo, los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo si aún se encuentran en una etapa temprana de la afección o si la fovea no está todavía comprometida.

Por lo tanto, la evaluación diagnóstica adecuada de la DMAE debe incluir siempre una exploración oftalmológica completa: exploración oftalmológica básica (Tabla X) y/o pruebas complementarias (Tabla XI). En la tabla XII se han incluido nuevos dispositivos de diagnóstico para realizar por los pacientes desde casa sin necesidad de ir a la consulta y en la Tabla XIII se han incluido otros métodos de diagnóstico que podrían ser eficaces para el diagnóstico precoz.

Tabla X: Exploración Oftalmológica Básica

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA BÁSICA	
AGUDEZA VISUAL CERCANA	
Descripción	Evaluada con cartilla de visión próxima a 40 cm. Si el paciente usa gafas, usarlas en la prueba.
Consulta/Casa	Casa
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buen predictor de la tasa de lectura.</li> <li>• Adecuado para monitorear la progresión de la DMAE, lo que resulta en reducciones en la agudeza visual cercana y la velocidad de lectura.</li> <li>• Los gráficos son fácilmente accesibles y adecuados para uso doméstico.</li> </ul>
Contras	La eficacia para la detección temprana de DMAE todavía no se ha evaluado a fondo.

## REJILLA DE AMSLER

Descripción	El paciente informa de distorsiones, borrosidad o falta de líneas en una rejilla de 400 cuadrados de 10x10cm mientras que la visión se fija en un punto central.
Consulta/Casa	Casa (Se utiliza más como autocontrol que en consulta)
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuado para la detección temprana de enfermedades maculares.</li> <li>• Ampliamente utilizado y de fácil acceso.</li> <li>• Disponible como app para Smartphone.</li> </ul>
Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad variable.</li> <li>• Los pacientes pueden requerir supervisión e instrucciones para detectar defectos del campo visual.</li> <li>• Los mecanismos de compensación pueden limitar los defectos del campo visual hasta que progresen mas a la de un cierto tamaño.</li> <li>• No apto para seguimiento de progresión, ya que no aporta información precisa y cuantificable.</li> </ul>

## BIOMICROSCOPIA DE FONDO

Descripción	Observación de las estructuras del polo posterior ocular mediante la lámpara de hendidura y una lente.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploracion del segmento anterior del globo ocular.</li> <li>• Vital para control y seguimiento de posibles complicaciones.</li> </ul>
Contras	—

## TONOMETRÍA OCULAR

Descripción	Medición de la PIO.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba sencilla y segura.</li> <li>• El aumento de la PIO podría ser síntoma de alguna patología.</li> </ul>
Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad variable.</li> <li>• Cambios en la estructura de la córnea pueden influir en las mediciones de la PIO.</li> <li>• Aguantar la respiración o una mala colocación del paciente que exija una posición forzada, frecuente en las mediciones a personas con sobrepeso, pueden acarrear unas tomas artificialmente altas de presión.</li> <li>• Diferentes variaciones en las lecturas dependiendo del proveedor de la salud que las realice.</li> </ul>

PIO: Presión Intra-Ocular

OFTALMOSCOPIA	
Descripción	Visualización del fondo de ojo
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El Oftalmoscopio Directo, se trata del más antiguo y simple donde la luz incide directamente en la retina.</li> <li>• El Oftalmoscopio Indirecto, por el contrario, permite la visualización en relieve (binocularidad) y un mayor campo de visión donde se observa la retina periférica.</li> </ul>
Contras	Limitaciones Oftalmoscopio Directo: imagen monocular y la dependencia por la transparencia de los medios oculares.

RETINOGRAFÍA	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se observa la región posterior del ojo.</li> <li>• Capaz de detectar enfermedades que en sus primeras fases pueden ser asintomáticas, además de controlar la evolución de otras ya diagnosticadas, al proporcionar información muy detallada sobre el estado de estructuras fundamentales como lecho vascular, el estado del nervio óptico y la retina.</li> </ul>
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinógrafos de última generación que permiten conseguir una buena calidad de la imagen sin las molestias de la midriasis para el paciente.</li> <li>• Mediante la telemedicina, las imágenes digitalizadas se pueden guardar y enviar en tiempo real para su interpretación.</li> </ul>
Contras	Requiere asistencia a la clínica

El Test de Snellen utiliza una escala geométrica para medir la AV a una distancia establecida de 6m. El test ETDRS se utiliza desde una distancia de 4m. Ambas son pruebas para medir la agudeza visual lejana (Fig 11).



Tabla XI: Pruebas Complementarias de Diagnóstico

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE DIAGNÓSTICO	
OCT/OCT-A	
Descripción	Forma técnica no invasiva para obtener imágenes detalladas de la retina.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuado para la detección y el seguimiento de la NVC y el seguimiento del tratamiento.</li> <li>• Alta sensibilidad para la detección de enfermedades activas.</li> <li>• Puede detectar NVC antes de que los pacientes se vuelvan sintomáticos.</li> <li>• Las máquinas de OCT están ampliamente disponibles y son relativamente rápidas y fáciles de usar.</li> <li>• Los dispositivos de OCT binocular pueden facilitar la monitorización fuera del entorno clínico en el futuro.</li> <li>• La OCT-A implica la adquisición secuencial de exploraciones en el mismo espacio retiniano y se evalúan las diferencias en las exploraciones como resultado del flujo sanguíneo. Estos conjuntos de imágenes se utilizan luego para generar imágenes en 3D de la vasculatura coroidea.</li> </ul>
Contras	Requiere asistencia a la clínica
<p>OCT: Tomografía de Coherencia Óptica  OCT-A: Angio-Tomografía de Coherencia Óptica  NVC: Membrana Neovascular Coroidea</p>	
PRUEBA DE PERIMETRÍA (NO HABITUAL EN ESPAÑA)	
Descripción	Los pacientes informan anomalías en un campo monocromático de puntos parpadeantes de alta frecuencia mientras mantienen la visión fija en un punto central.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilidad y especificidad relativamente altas para DMAE, particularmente para formas avanzadas.</li> <li>• Puede superar los mecanismos compensatorios que afectan a la percepción subjetiva de los escotomas por parte de los pacientes.</li> </ul>
Contras	Se requiere la asistencia a la clínica y la instrucción del paciente antes de su uso. Carece de ensayos a gran escala que respalden su uso.
MICROPERIMETRÍA (MP-1 Nidek) (NO HABITUAL EN ESPAÑA)	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica no invasiva que evalúa la sensibilidad de la retina central.</li> <li>• Permite correlaciones de anatomía macular y sensibilidad a la luz.</li> <li>• La Microperimetría de la Oftalmoscopia Láser de Barrido permite determinar la ubicación retiniana de los estímulos visuales en la imagen retiniana en tiempo real.</li> </ul>
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite un análisis detallado de la función macular en DMAE neovascular.</li> <li>• Puede ser más sensible a los cambios en la función macular debido a la evaluación de un área retiniana grande.</li> </ul>
Contras	Se requiere precisión de fijación; por lo tanto, puede no ser adecuado para pacientes con una fijación inestable o un movimiento excesivo de la cabeza.

MMT (MACULAR MAPPING TEST) *(NO HABITUAL EN ESPAÑA)*

Descripción	Programa de software que muestra brevemente letras en el campo visual central con un patrón de fondo en forma de rueda de carro para ayudar al paciente a concentrarse en el centro de la pantalla.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporciona una evaluación rápida de los defectos visuales en pacientes con enfermedad macular.</li> <li>• Produce una puntuación cuantitativa, por lo que puede ser adecuado para monitorear la progresión de la enfermedad.</li> </ul>
Contras	<p>Requiere asistencia clínica.</p> <p>No está disponible como software de computadora, lo que limita su uso en la práctica clínica.</p> <p>Pocos informes de uso en la literatura científica.</p>

MMT: Macular Mapping Test (Prueba de Mapeo Macular)

FOTOMETRÍA INTERMITENTE HETEROCROMÁTICA *(NO HABITUAL EN ESPAÑA)*

Descripción	Técnica diagnóstica no invasiva que mide la densidad del pigmento macular.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El sistema emite dos haces de luz a diferente longitud de onda en dos zonas de la retina, central (mayor cantidad de PM) y periférica (menor cantidad de PM). La medición del cociente de densidad entre ambas lecturas nos dará el indicador de densidad de PM que permite clasificar a los pacientes según el riesgo de desarrollar DMAE a medio y largo plazo.</li> <li>• Se han desarrollado dispositivos portátiles para el paciente que miden la densidad del PM.</li> </ul>
Contras	La principal utilidad de estos dispositivos se centra exclusivamente en la medición del PM, no valdrían como cribado de la enfermedad.

PM: Pigmento Macular

## ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCEÍNA

Descripción	Técnica invasiva para diagnóstico DMAE neovascular que consiste en examinar el flujo sanguíneo de retina y coroides.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicado en el momento del diagnóstico, servirá como dato pronóstico.</li> <li>• Realización de fotografías seriadas del fondo de ojo mediante un angiógrafo con filtros especiales tras la inyección intravenosa de fluoresceína permitiendo visualizar su paso a través de los vasos sanguíneos y de otras estructuras oculares.</li> </ul>
Contras	<p>Efectos secundarios producidos por la administración intravenosa de <b>fluoresceína</b>: náuseas, vómitos, diarrea, urticaria, edema laríngeo, fiebre y también los producidos por la propia angiografía como puede ser la extravasación.</p> <p>En algunos pacientes puede causar algún tipo de reacción alérgica desde leve hasta grave.</p>



ANGIOGRAFÍA CON VERDE DE INDOCIANINA	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnica diagnóstica invasiva altamente especializada.</li> <li>• Permite evaluar la circulación coroidea.</li> <li>• Sirve como complemento a la AGF</li> </ul>
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor definición gracias a las propiedades de la luz infrarroja que permite que los haces apenas se dispersen y las proteínas libres queden retenidas en los vasos coroideos, aumentando así la definición de la imagen.</li> <li>• Esta cualidad permitirá estudiar a pacientes con opacidades oculares.</li> </ul>
Contras	Efectos secundarios, que en caso de presentarlos serían graves, de especial importancia la reacción anafiláctica provocada por el yodo.

AGF: Angiografía con Fluoresceína

AUTOFLUORESCENCIA	
Descripción	Procedimiento diagnóstico no invasivo, rápido y cómodo para el paciente.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La AF permite obtener información sobre el EPR donde predomina el fluoróforo representando su estado metabólico, por lo que, ofrece información in vivo sobre la integridad del EPR y contribuye al conocimiento de la fisiopatología de diversas patologías retinianas, como la DMAE.</li> <li>• Es probable que los niveles reducidos de AF en la DMAE sean un signo de lesión celular que contribuye a los procesos de la enfermedad.</li> </ul>
Contras	La principal utilidad de estos dispositivos se centra exclusivamente en la medición del PM, no valdrían como cribado de la enfermedad.

AF: Autofluorescencia  
EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina  
PM: Pigmento Macular

Tabla XII: Nuevos Dispositivos de Diagnóstico

#### NUEVOS DISPOSITIVOS DE DIAGNÓSTICO

MONITOR FORESEE HOME	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer dispositivo de control aprobado por la FDA para pacientes con DMAE atrófica.</li> <li>• Indicada en pacientes con alto riesgo de evolucionar a DMAE neovascular.</li> <li>• No invasivo.</li> </ul>
Consulta/Casa	En casa (resultados enviados automáticamente al profesional sanitario).
Pros	Detecta cambios como la metamorfosis central y paracentral, proporcionando datos significativos en la posible evolución a DMAE neovascular, incluso en pacientes asintomáticos.
Contras	Su finalidad es monitorizar posibles cambios en estos pacientes, no valdría como cribado de la DMAE.

FDA: U.S. Food & Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos EEUU)

ADAPTADOR MACULAR MDD-2	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dispositivo de control no invasivo.</li> <li>Basa su funcionamiento en la recuperación fotoestrés o el tiempo de recuperación de la AV tras la exposición a un foco de luz.</li> </ul>
Consulta/Casa	Casa
Pros	Los pacientes con patologías maculares requieren mayores tiempos de recuperación, por tanto, puede emplearse este fenómeno como indicador temprano de patología macular.
Contras	En un futuro, el MDD-2 será potencialmente útil para el seguimiento de la DMAE precoz y la eficacia del tratamiento.

AV: Agudeza Visual

ICARE HOME	
Descripción	Dispositivo para la Vigilancia de la PIO.
Consulta/Casa	Casa
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Almacena datos, que los proveedores de atención a la salud pueden recuperar utilizando un software patentado.</li> <li>La mayoría de los pacientes estaban contentos de poder usar este dispositivo, y que las mediciones que obtuvieron, fueron similares a las que el médico hubiera podido medir utilizando el mismo dispositivo.</li> <li>Aceptabilidad por parte del paciente, de la autotonometría.</li> <li>Bajo costo.</li> </ul>
Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes se fijan en la PIO y no en la visión; y se obsesionan con la PIO.</li> <li>Almacena datos internamente, por lo tanto, los pacientes no pueden ver sus lecturas de PIO.</li> <li>Las tecnologías actuales son muy prometedoras pero los expertos dicen que nada comercialmente disponible comprueba todas las exigencias todavía.</li> </ul>

PIO: Presión Intra-Ocular

Tabla XIII: Otros Métodos de Diagnóstico

#### OTROS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD	
Descripción	<ul style="list-style-type: none"> <li>Métodos basados en la medición de la adaptación a la oscuridad.</li> <li>La adaptación a la oscuridad medida con los fotorreceptores tipo bastón es el primer factor de riesgo funcional para la DMAE temprana.</li> </ul>
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>El desfase a la adaptación a la oscuridad significa que a estos pacientes les lleva mucho más tiempo adaptarse a un ambiente oscuro.</li> <li>Se sabía que la visión con luz brillante se conservaba prácticamente hasta el final de la enfermedad y se demostró que la visión nocturna se ve afectada mucho antes.</li> </ul>
Contras	Los resultados son favorables tanto en sensibilidad y especificidad, por lo que sugiere que esta prueba podría ser eficaz para el diagnóstico precoz de la DMAE.

## SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

Descripción	Mide la capacidad de reconocer pequeñas diferencias de luminancia o distinguir diferencias de bajo contraste entre un objeto y el fondo.
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SC representa un componente importante de la visión funcional para las actividades diarias.</li> <li>• SC disminuye en todas las etapas de la DMAE.</li> <li>• Proporciona una medida de apoyo útil para las pruebas de AV, ya que puede identificar aspectos adicionales de la discapacidad funcional.</li> </ul>
Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es posible que las pruebas de SC basadas en gráficos no estén ampliamente disponibles.</li> <li>• Requiere atención en clínica.</li> <li>• La fiabilidad puede verse afectada por la naturaleza subjetiva de las pruebas y las condiciones ambientales como la iluminación o los reflejos.</li> <li>• Se requieren estudios mas amplios para validar este método.</li> </ul>

SC: Sensibilidad al Contraste  
AV: Agudeza Visual



Test de Sensibilidad al Contraste.

## GRÁFICOS-M

Descripción	Cuantificar el grado de metamorfopsia tanto horizontal como vertical en pacientes con DMAE. Los gráficos constan de 19 líneas de puntos (tamaño punto 0,1 <sup>o</sup> ) con intervalos de puntos que van desde 0,2 <sup>o</sup> a 2,0 <sup>o</sup> . El examen se realiza a 30cm con la corrección de cerca adecuada.
Consulta/Casa	Ambas
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son superiores a la rejilla de Amsler en la detección de metamorfopsia en pacientes con DMAE.</li> <li>• Pueden utilizarse en la evaluación de la efectividad del tratamiento con inyecciones intravítreas en pacientes con DMAE neovascular.</li> <li>• Proponen más información que la rejilla de Amsler con respecto a las líneas horizontales y verticales.</li> <li>• Proporcionan información adicional con respecto a la función visual independientemente de la AV y los resultados de OCT.</li> </ul>
Contras	La eficacia todavía no se ha evaluado a fondo y el uso no es extensivo.

AV: Agudeza Visual  
OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

TEST SECUGEN DMAE	
Descripción	Prueba genética específica dirigida principalmente a personas con antecedentes familiares de degeneración macular asociada a la edad (Alelos de riesgo genético: CFH, ARMS2, C3 y CFB).
Consulta/Casa	Consulta
Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Únicamente es necesario una muestra de saliva del paciente.</li> <li>• Análisis de la predisposición genética de padecer DMAE.</li> <li>• Proporciona la posibilidad de mejorar el plan de prevención y tratamiento.</li> <li>• Rápido y asequible.</li> </ul>
Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia variación en costo y alcance.</li> <li>• Los autores de un análisis de costo-utilidad encontraron que el cribado genético de la DMAE que permitiría el tratamiento temprano con Ranibizumab para la DMAE neovascular sería rentable.</li> </ul>

CFH: Complemento Factor H

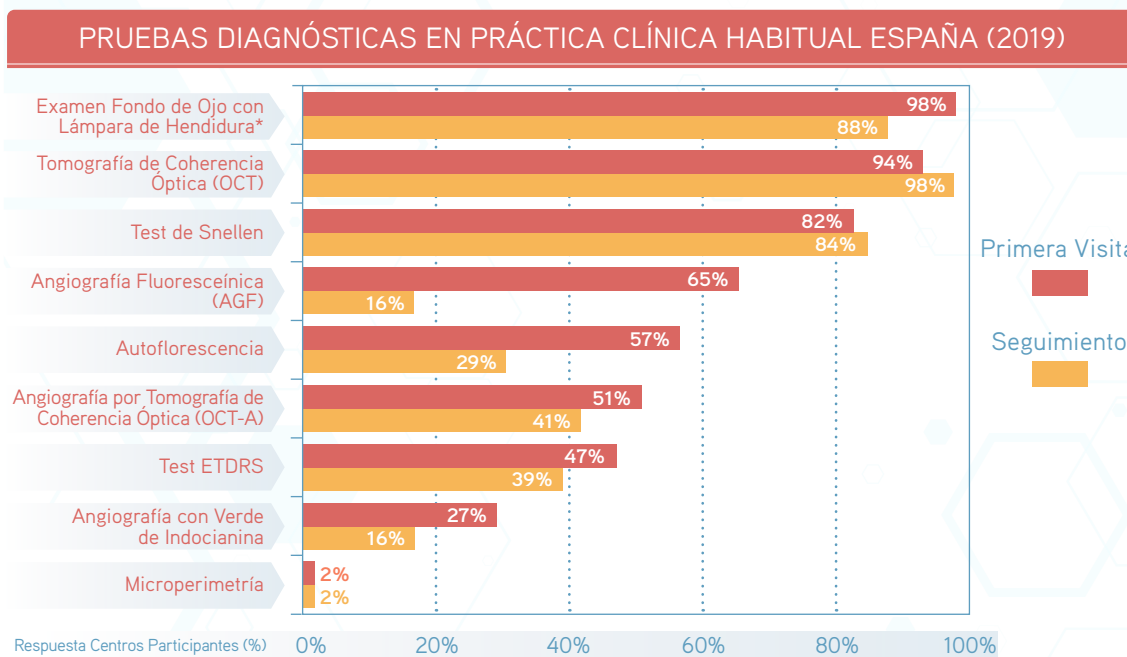
ARMS2: Age Related Maculopathy Susceptibility 2 (Susceptibilidad a Maculopatía Relacionada con la Edad 2)

C3: Componente Complemento 3

CFB: Complemento Factor 3

## 8.2. Pruebas diagnósticas utilizadas en España

Un estudio publicado por García-Layana et al., 2019 sobre los patrones de gestión en el manejo del diagnóstico de DMAE neovascular en España, concluyó que en general, el diagnóstico se realiza mediante examen del fondo de ojo con lámpara de hendidura (98%), OCT (94%), test de Snellen (82%) y/o angiografía con fluoresceína (65%) (Fig. 12).



\* Biomicroscopía de Fondo

Centros Participantes: n=49

Figura 12: Pruebas diagnósticas utilizadas en España (Adaptada de García-Layana, A. et al., 2019).

## Tratamiento de la DMAE neovascular



### 9. Tratamiento de la DMAE neovascular

El láser térmico y la cirugía vitreorretiniana fueron los primeros tratamientos disponibles para los pacientes con DMAE neovascular, ambos con resultados modestos por lo que su utilización se fue reduciendo de forma progresiva.

En el caso del láser térmico se abandonó esencialmente para la DMAE neovascular, debido a las posibles complicaciones, incluidos los defectos del campo visual y la propensión a una recurrencia agresiva que podría afectar el centro del campo visual.

En el caso de la cirugía vitreorretiniana también pueden surgir complicaciones graves durante el proceso. Sin embargo, esta cirugía siempre ha jugado un papel fundamental en el manejo de pacientes con DMAE avanzada, cuando la terapia anti-VEGF no logra una respuesta óptima o cuando las complicaciones de la NVC coroidea no pueden manejarse con inyecciones intravítreas solamente.



La cirugía vitreorretiniana sigue siendo fundamental en pacientes con DMAE neovascular que no responden al tratamiento anti-VEGF.

La terapia fotodinámica surge como una alternativa en el S. XX. Es una opción solo para ciertas personas con DMAE neovascular, cuando la pérdida de visión se presenta repentinamente. Hoy en día, el tratamiento solamente se utiliza según el subtipo de membrana o respuesta a la terapia anti-VEGF.

Actualmente, los tratamientos aprobados se dirigen al mediador angiogénico dominante, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Han sido la gran revolución ya que cambia el curso natural de la enfermedad manteniendo la visión en la mayoría de los casos y en algunos, incluso mejorándola.

Sin embargo, las inyecciones repetidas de medicamentos anti-VEGF pueden causar efectos secundarios oculares y sistémicos, y alrededor del 30% de los pacientes con DMAE neovascular no responden, por lo que existe una necesidad insatisfecha de desarrollar moléculas antiangiogénicas independientes del VEGF para complementar o combinar con medicamentos existentes.

### **9.1. Tratamiento no farmacológico**

El tratamiento no farmacológico de la DMAE neovascular incluye vitaminas antioxidantes, fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica, cirugía y termoterapia transpupilar.

#### **9.1.1. Vitaminas antioxidantes**

Como ya se ha indicado, el estrés oxidativo, desequilibrio entre el sistema de defensa antioxidante y la producción de radicales libres de especies reactivas de oxígeno (ROS), está implicado en la DMAE neovascular.

La exposición excesiva a factores de estrés oxidativo exógenos como alta presión de oxígeno, exposición a la luz, rayos ultravioletas, contaminantes químicos o radiación ionizante, aumentan el estrés oxidativo en el ojo y juegan un papel fundamental en el desarrollo y la aceleración de enfermedades de la retina, incluida la DMAE, provocando alteraciones funcionales y morfológicas en el EPR, las células endoteliales y las células ganglionares de la retina (CGR).

Los ensayos clínicos AREDS y AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study, EE. UU.) han evaluado y demostrado el efecto de las vitaminas en la progresión de la DMAE y las cataratas.



Los científicos de AREDS encontraron que las personas con alto riesgo de desarrollar DMAE avanzada (aquellas con DMAE intermedia y aquellas con DMAE avanzada solo en un ojo) redujeron el riesgo de desarrollar DMAE avanzada en aproximadamente un 25% cuando se trataron con la combinación de antioxidantes (C, E y Betacaroteno) y zinc + cobre (fórmula final AREDS). La fórmula AREDS también redujo el riesgo de pérdida de la visión central en un 19% en el mismo grupo.

Los participantes que habían sido asignados a la formulación de antioxidantes (C, E y Betacaroteno) más zinc + cobre en el ensayo tenían un 25-30% menos de probabilidades de desarrollar DMAE avanzada que aquellos que originalmente habían sido asignados al placebo.

Entre los participantes con mayor riesgo de DMAE, el 34% que había tomado los antioxidantes más zinc + cobre (fórmula AREDS) en el ensayo progresó a DMAE avanzada, en comparación con el 44% que había tomado el placebo.

En el ensayo AREDS2, la adición de ácidos grasos omega-3 o luteína/zeaxantina a la fórmula AREDS no tuvo ningún efecto general adicional sobre el riesgo de DMAE avanzada. Sin embargo, los participantes de AREDS2 que tomaron antioxidantes menos betacaroteno, pero con luteína + zeaxantina (fórmula AREDS2) tuvieron un aumento incremental en el beneficio, en comparación con aquellos que tomaron la fórmula AREDS (Tabla XIV).

Tabla XIV: Composición suplementos vitamínicos según AREDS/AREDS 2

NUTRIENTES	AREDS	AREDS2
Vitamina C	500 mg	500 mg
Vitamina E	400 UI	400 UI
Betacaroteno	15 mg	-
Cobre (Óxido Cúprico)	2 mg	2 mg
Luteína	-	10 mg
Zeaxantina	-	2 mg
Zinc	80 mg	80 mg

Los resultados de AREDS 2 mostraron que:

- Reemplazar el betacaroteno con luteína/zeaxantina redujo la progresión de la DMAE avanzada, contradiciendo la revisión Cochrane de 2017.

- El betacaroteno conduce a una menor absorción de luteína/zeaxantina en el cuerpo si se toman juntos.
- Betacaroteno tenía un mayor riesgo de cáncer de pulmón en exfumadores.
- Los ácidos grasos omega-3 no mostraron un beneficio adicional.

### 9.1.2. Fotocoagulación con láser

La presencia de drusas en la parte posterior del ojo es una característica distintiva de las primeras etapas de la DMAE y su tamaño es un indicador del riesgo de progresión a formas de la enfermedad que amenazan la visión. Tras el desarrollo de los láseres oftálmicos en las décadas de 1960 y 1970, la fotocoagulación con láser, se convirtió en el tratamiento preferido de los oftalmólogos para la DMAE neovascular.

La fotocoagulación con el láser térmico tradicional produce la eliminación de drusas, pero no altera el riesgo de progresión a DMAE avanzada. Significó el primer tratamiento más eficaz de esta enfermedad.

En 1986, el estudio de fotocoagulación macular demostró que la fotocoagulación rápida con láser de argón podía reducir significativamente el riesgo de pérdida visual grave en pacientes con membranas neovasculares fuera de la fóvea.

Posteriormente, otros estudios concluyeron que el tratamiento con fotocoagulación láser había presentado empeoramiento de la agudeza visual mejor corregida y alta tasa de recurrencia a largo plazo.

En España, la fotocoagulación se recomienda sólo si es posible tratar toda la lesión polipoidea, teniendo en cuenta siempre el alto grado de recidivas (cerca del 50%) y el riesgo de escotoma irreversible en lesiones clásicas bien delimitadas de localización extrafoveal y yuxtafoveal. También se considera en las lesiones peripapilares y en el tratamiento de la vasculopatía coroidea polipoidal idiopática y en la proliferación angiomasosa retiniana, en las cuales puede usarse con o sin inyección de triamcinolona intravítrea asociada.

Después de décadas de investigación fundamental y ensayos clínicos, el uso profiláctico de la terapia con láser para prevenir o reducir la progresión de la DMAE sigue bajo investigación. El interés ahora está en los láseres de pulso de corta duración, administrados de manera subumbral en un intento de obtener los efectos beneficiosos del láser sin el daño retiniano colateral que lo acompaña (Guymer et al., 2018).

### 9.1.3. Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) utiliza fármacos fotosensibles (verteporfina) y un láser de baja potencia en pacientes con nuevas membranas neovasculares (membranas clásicas y minimamente clásicas y ocultas) en DMAE neovascular que aún conservan algo de AV. El objetivo es detener una mayor pérdida de visión. Aquellas que obtienen mayor beneficio son las clásicas, las de menor tamaño y las de mejor AV inicial.

La verteporfina para TFD se ha utilizado comercialmente como tratamiento para los trastornos de la retina durante varias décadas. La TFD es una técnica poco agresiva y fue el tratamiento estándar para la DMAE neovascular antes de que apareciesen las inyecciones anti-VEGF. Solo el 5% de los pacientes tratados con TFD tienen un gran aumento de visión en comparación con el 30-40% de los pacientes tratados con inyecciones anti-VEGF y ya no se considera como tratamiento de primera línea.

La TFD en combinación con corticosteroides intraoculares y/o fármacos anti-VEGF, puede reducir la carga de tratamiento para la NVC subfoveal y puede provocar una respuesta favorable en ojos resistentes a la monoterapia anti-VEGF.

Los fármacos anti-VEGF han reemplazado al Láser y la TFD para el tratamiento de la mayoría de los casos de NVC, pero estos tratamientos siguen siendo beneficiosos y tienen cabida para ciertos pacientes y tipos de lesiones. La TFD en combinación con corticosteroides intraoculares y/o fármacos anti-VEGF, puede reducir la carga de tratamiento para la NVC subfoveal y puede provocar una respuesta favorable en ojos resistentes a la monoterapia anti-VEGF.

### 9.1.4. Cirugía

La hemorragia submacular masiva secundaria es una complicación visual potencialmente devastadora de la DMAE neovascular y hasta la fecha, no existe consenso sobre un tratamiento óptimo.

Hoy en día, se encuentran disponibles varias técnicas para el manejo de las hemorragias subretinianas, incluido el desplazamiento neumático con o sin activador de plasminógeno tisular (tPA) intravítreo, vitrectomía pars plana con tPA subretiniano y taponamiento con gas, y cirugía submacular con vitrectomía y retinotomía para extracción de coágulos.

Si bien no existe consenso, la técnica preferida a menudo está determinada por la extensión o duración de la hemorragia y la preferencia del cirujano.

La cirugía de la DMAE es un procedimiento que requiere un alto nivel de habilidad y experiencia quirúrgica y donde el número de complicaciones es inaceptablemente alto. El uso generalizado y la terapia farmacológica bastante eficaz ha limitado esta modalidad quirúrgica a pacientes con hemorragias submaculares masivas o pacientes que no responden a los inhibidores de VEGF.



La cirugía de la DMAE conlleva serios riesgos que deben sopesar bien los pacientes antes de operarse.

Los resultados del estudio de Tae et al., 2020, en una muestra de 50 pacientes, 46% diagnosticados con vasculopatía coroidea polipoidea y 54% diagnosticados con DMAE neovascular, para evaluar los resultados a largo plazo para pacientes con DMAE neovascular sometidos a VPP por hemorragia vítrea irruptiva, concluyó que la edad de inicio y la diferenciación de la vasculopatía coroidea polipoidea (PVC) con la DMAE neovascular típica parecen ser factores pronóstico importantes que predicen los resultados visuales a largo plazo. La edad más joven, la ausencia de hemorragia submacular y el tipo de PVC se asociaron con un resultado visual favorable a los 2 años después de la VPP por hemorragia vítrea en pacientes con DMAE neovascular.

Los estudios futuros deben involucrar a pacientes con membranas neovasculares pequeñas que no responden al arsenal médico actual y que aceptan los riesgos de la cirugía en un esfuerzo por mejorar su función visual. La VPP queda indicada para pacientes con hemorragia submacular masiva, malos respondedores a anti-VEGF o rotura del EPR.

### **9.1.5. Termoterapia transpupilar**

La termoterapia transpupilar (TTT) es una técnica en la que se administra calor de bajo nivel a través de la pupila utilizando un láser de diodo modificado. TTT está diseñada para calentar suavemente las lesiones coroideas subfoveales mientras limita el daño al epitelio pigmentario retiniano suprayacente.

Se empleó inicialmente para el tratamiento de tumores y posteriormente se propuso su aplicación en el tratamiento de la NVC coroidea y la DMAE. Sin embargo, a pesar de que algunos estudios aportaron resultados positivos otros, como TTT4CNV (Reichel et al., 2005) no encontraron evidencias acerca de la efectividad de la TTT en el tratamiento de la NVC.

## **9.2. Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico de la DMAE incluye fármacos anti-VEGF, esteroides, terapia combinada y futuras combinaciones que serán desarrolladas en este apartado.

### **9.2.1. Fármacos anti-VEGF**

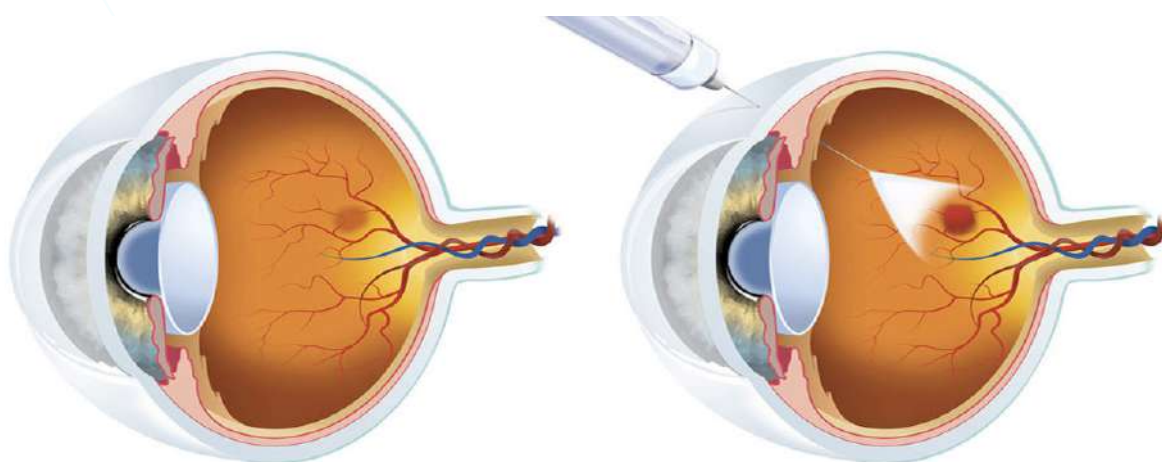
Los tratamientos anti-VEGF son un grupo de medicamentos que reducen la neovascularización (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) o el edema macular (inflamación y acúmulo de líquido en la mácula provocando que la visión se distorsione).

En la búsqueda de una molécula antiangiogénica (anti-VEGF) para inhibir o reducir la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, se desarrolló el primer tratamiento anti-VEGF: Bevacizumab, primer fármaco con propiedades antiangiogénicas aprobado en la práctica clínica cuya primera indicación fue para el cáncer colorrectal metastásico. La eficacia del tratamiento aportó nuevas esperanzas sobre la posibilidad de combatir una gran cantidad de enfermedades neovasculares.

La administración intravítrea de Bevacizumab en la DMAE neovascular demostró ser segura y eficaz.

Los fármacos anti-VEGF se empezaron a desarrollar a partir de 2004 y han revolucionado la atención de los pacientes con DMAE neovascular, disminuyendo el crecimiento y la fuga de las lesiones neovasculares coroideas y previniendo la pérdida de visión moderada y grave asociada con este proceso, cambiando drásticamente el pronóstico de la enfermedad.





Las inyecciones intravítreas anti-VEGF han tenido un impacto positivo en pacientes con DMAE neovascular.

En una revisión Cochrane de 2019, con más de 6.000 pacientes con DMAE neovascular de los cinco continentes (América del Norte y Sur, Europa, Oceanía y Asia), compararon si era mejor usar agentes anti-VEGF como tratamiento o no usarlos y que agente anti-VEGF funcionaba mejor. Tras un seguimiento de al menos 1 año concluyeron que más pacientes tratados con cualquiera de los 3 agentes anti-VEGF (Pegaptanib, Ranicizumab o Bevacizumab) mejoraron la visión, menos pacientes tuvieron pérdida de la visión y menos fueron diagnosticados como legalmente ciegos en comparación con los pacientes que no recibieron anti-VEGF. Además, mostraron mejoras estructurales en el ojo, sin embargo, los que no recibieron el tratamiento no mostraron el mismo tipo de mejoría. La inflamación y el aumento de la presión ocular fueron los efectos no deseados más comunes causados por los anti-VEGF.

En otra reciente revisión Cochrane, mostraron los efectos de los anti-VEGF en adultos  $\geq 50$  años con DMAE neovascular y neovascularización coroidea subfoveal secundaria (NVC) frente a inyección simulada /atención estándar y observaron que los pacientes tratados con anti-VEGF tenían más probabilidades de experimentar un evento adverso ocular o un evento adverso sistémico grave al año con cualquier anti-VEGF.

En una revisión sistemática publicada por Finger et al., 2020 concluye que la introducción de los agentes anti-VEGF han tenido un impacto positivo en los resultados relevantes para el paciente, incluida una reducción significativa en la incidencia de ceguera y discapacidad visual por DMAE neovascular.



Existe variabilidad en el efecto clínico del resultado visual después del tratamiento con anti-VEGF. La reciente revisión sistemática llevada a cabo por Gill et al., 2020 sugiere que el número de inyecciones anti-VEGF que recibe el paciente (al menos 8), el tamaño de la lesión, una mejor agudeza visual y menor edad al inicio del estudio dieron como resultado mejores resultados visuales para los pacientes con DMAE neovascular.

Los agentes anti-VEGF han reemplazado a los tratamientos menos efectivos, han mejorado los resultados de los pacientes y han ampliando el espectro de pacientes elegibles para este tratamiento.

Sin embargo, un tercio de los pacientes no responden adecuadamente a esta terapia (no hay mejoría en la visión) o experimentan una pérdida lenta de eficacia de los agentes anti-VEGF después de la administración repetida, además de que su uso a largo plazo se asocia con efectos adversos (ej.: desarrollo atrofia geográfica, fibrosis retiniana).

Otro factor a tener en cuenta es que las múltiples inyecciones intravítreas resultan en una gran carga para los pacientes y los sistemas sanitarios.

Los nuevos enfoques van dirigidos al desarrollo de un tratamiento terapéutico de larga duración para pacientes con este tipo de DMAE:

- Nuevos anti-VEGF-A: KSI-301, Abicipar, etc.
- Enfoques combinados dirigidos a citosinas y vías moleculares más allá del VEGF-A: Faricimab, OPT-302.
- Nuevos sistemas de administración:
  - Terapia génica: proteínas de repetición de anquirina diseñadas (DARPs) que parecen ser tan eficaces como el Ranibizumab mensual, pero con mayor durabilidad, lo que puede mejorar el cumplimiento del paciente con las inyecciones necesarias.
  - Tratamientos complementarios junto con anti-VEGF por radioterapia estereotáctica: para reducir la necesidad de anti-VEGF. En la vida real, la radioterapia estereotáctica de baja energía se asoció con una frecuencia de inyección de anti-VEGF reducida hasta el año 3 de tratamiento. Sin embargo, debido a una reducción de la agudeza visual observada y un número notable de anomalías microvasculares, se recomienda un seguimiento cercano de estos pacientes. El uso en la vida real, el programa de tratamiento óptimo y la dosis deben ser reevaluados críticamente.

## 9.2.2. Tablas fármacos anti-VEGF

Tabla XV: Tablas Fármacos anti-VEGF.

FÁRMACOS ANTI VEGF		
Pegabtanib Sódico (Macugen®)	Mecanismo de Acción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aptámero anti-VEGF.</li> <li>• Actúa a nivel molecular inhibiendo la actividad del VEGF.</li> </ul>
	Administración	Inyección Intravítrea: Dosis de 0,3mg/6 semanas/1 año.
	Estudios	Estudio VISION. Resultado: N= 1.186; 70% mantenimiento agudeza visual.
	Pros	Resultados parecidos a la TFD, pero abanico más amplio de lesiones neovasculares.
	Contras	Si después de 2 inyecciones consecutivas, paciente no beneficio, en visita de 12 semanas: aplazamiento o suspensión del tratamiento. Actualmente en desuso.
	Opciones	Utilizar como segunda línea de tratamiento si Ranibizumab contraindicado o rechazo del paciente.
Ranibizumab (Lucentis®)	Mecanismo de Acción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragmento de anticuerpo monoclonal (fragmento Fab).</li> <li>• Impide la unión del VEGF-A a sus receptores VEGF-1 y VEGF-2.</li> </ul>
	Administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyección intravítrea: dosis de 0,5mg.</li> <li>• Administrado de forma mensual. Tras las 3 dosis de carga, si necesario otro tipo de régimen terapéutico, control estrecho con la OCT mensual y agudeza visual.</li> </ul>
	Estudios	Estudios: ANCHOR, MARINA, EXCITE, LUMINOUS.
	Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría de la agudeza visual.</li> <li>• Mayor eficacia del tratamiento mensual.</li> </ul>
	Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controles estrechos con la OCT mensual y la agudeza visual.</li> <li>• Los pacientes que no reciben la dosis de carga completa muestran unos resultados visuales subóptimos.</li> </ul>
	Opciones	Fármaco de primera línea.
Aflibercept (Eylea®)	Mecanismo de Acción	Proteína de fusión con receptores 1 y 2 de VEGF humano.
	Administración	Inyección Intravítrea: Dosis de 2mg/mes durante 3 meses y 2mg cada 2 meses.
	Estudios	Estudios: VIEW 1, VIEW 2.
	Pros	La afinidad de unión de VEGF Trap a VEGF A es superior a la de Ranibizumab.
	Contras	Los pacientes que cambiaron de dosificación fija a PRN mostraron disminución de la agudeza visual y un aumento en el grosor macular central.
	Opciones	Fármaco de primera línea.

Bevacizumab (Avastin®)	Mecanismo de Acción	Anticuerpo monoclonal de Ig G humanizado que se une a VEGF con alta especificidad.
	Administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyección intravítrea: Dosis de 1,25mg.</li> <li>• Administrado de forma mensual.</li> </ul>
	Estudios	Estudios: IVAN, CATT.
	Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor coste.</li> <li>• Similitud de eficacia con Ranibizumab tras 2 años de tratamiento continuo o discontinuo con relación a cambios en agudeza visual.</li> </ul>
	Contras	Sin aprobación intraocular ni indicación para DMAE, pero demostrado en múltiples pacientes.
	Opciones	Puede ser una buena opción en casos que incumplan el criterio de inclusión aprobado para Ranibizumab.



Algunos medicamentos anti-VEGF inyectables: Pegaptanib Sódico (Macugen®), Aflibercept (Eylea®) y Brolucizumab (Beovu®).

Brolucizumab (Beovu®)	Mecanismo de Acción	Fragmento de anticuerpo monoclonal monocatenario Fv (scFv) humanizado.
	Administración	Inyección intravítrea: Dosis de 6mg/4 semanas/ primeras 3 dosis.
	Estudios	Ensayos: OSPREY, HAWK y HARPIER
	Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar coste que Ranibizumab.</li> <li>• Puede reducir la carga del tratamiento: Intervalos de inyección más largos con control sostenido de la enfermedad.</li> </ul>
	Contras	Se espera más evidencia sobre la eficacia clínica.
Opciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría convertirse en un fármaco de primera línea.</li> <li>• Brolucizumab vs Ranibizumab: mayor duración del efecto al retrasar la necesidad de medicación de rescate.</li> <li>• Brolucizumab vs Aflibercept: ganancias comparables en resultados visuales mantenidos en el tiempo, mejores resultados anatómicos y resolución de fluidos.</li> </ul>	

Faricimab	Mecanismo de Acción	Primer Anticuerpo biespecífico diseñado para el ojo. Se dirige a la angiopoyetina-2 (Ang-2) y VEGF-A.
	Administración	Inyección intravítrea: Dosis de 6,0mg administrados a intervalos fijos de cada 2, 3 o 4 meses, seleccionados en función de la evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad en las semanas 20 y 24. Aflibercept 2,0 mg administrados a intervalos fijos de 2 meses.
	Estudios	Ensayos: YOSEMITE & RHINE (para edema macular diabético) TENAYA & LUCERNE (para DMAE neovascular).
	Pros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseñado para estabilizar los vasos sanguíneos y, por lo tanto, reducir la inflamación y las fugas más que inhibir cualquiera de las vías por sí sola.</li> <li>• Esto puede mejorar los resultados de la visión durante más tiempo que con la monoterapia anti-VEGF y, a su vez, reducir la frecuencia de las inyecciones oculares necesarias (reducción en la carga de tratamiento en pacientes).</li> </ul>
	Contras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todavía en estudio.</li> <li>• Estudios de Fase III: Evaluar la eficacia y seguridad de Faricimab en comparación con Aflibercept en 1329 personas que viven con DMAE neovascular.</li> <li>• Mostró mejoras rápidas y consistentes en los resultados anatómicos, incluido el grosor del subcampo central en todos los estudios.</li> <li>• Los estudios mostraron consistentemente que Faricimab, administrado a intervalos de hasta 4 meses, ofrecía ganancias de visión no inferiores en comparación con Aflibercept administrado cada 2 meses.</li> </ul>
	Opciones	En ensayos clínicos el Faricimab tiene una mayor durabilidad en comparación con otros agentes anti-VEGF, por lo que se requerirán menos inyecciones. Si tiene licencia, Faricimab ofrecerá una opción de tratamiento adicional para pacientes con DMAE neovascular.

### 9.2.3. Pautas de Tratamiento anti-VEGF

La DMAE neovascular obliga a inscribir a los pacientes en protocolos de tratamiento prolongados, la mayoría requieren alrededor de ocho inyecciones por año y el coste del tratamiento es elevado (Tabla XVI).

El Bevacizumab (Avastin®) con una eficacia muy similar a la del Ranibizumab (Lucentis®) y el Aflibercept (Eylea®), no está aprobado actualmente para su uso en la degeneración macular neovascular, pero en 2018, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) avaló su uso para DMAE. Las razones fueron que presentaba un precio inferior a Ranibizumab (Lucentis®) y, siempre que su reacondicionamiento se realice por farmacias autorizadas y los pacientes reciban información adecuada sobre la existencia de alternativas terapéuticas, como es el caso de Lucentis®.

Tabla XVI: Protocolo de Tratamiento y Número de Inyecciones anti-VEGF.

FÁRMACO	Dosis Recomendada		Número de Inyecciones
Ranibizumav (Lucentis®)	Año 1	0,5mg/mes	12
	Año 1	Basado en la Lista de Recomendaciones	9
	Año 2	0,5mg/Inyección	6
	Año 3	0,5mg/Inyección	6
Aflibercept (Eylea®)	Año 1	2mg/mes durante 3 meses y 2mg cada 2 meses	7
	Año 2	Régimen Individualizado (Pauta de Tratar&Extender)	De 4 a 6
Bevacizumab (Avastins®)	Año 1	1,25mg/mes	12
	Año 2	Pautas a demanda (PRN)	De 6 a 8

Actualmente el objetivo de las pautas de tratamiento con fármacos anti-VEGF se enfoca en conseguir ganancias similares en agudeza visual con menos inyecciones y ampliando al máximo el tiempo en la administración (dosis de carga inicial seguida de PRN) lo que conlleva a un menor riesgo de complicaciones asociadas, a una menor carga asistencial de los centros sanitarios y a una mayor comodidad para el paciente (porque el PRN es el que más carga asistencial conlleva).

Para aliviar la carga de tratamiento se han introducido 2 protocolos:

- Protocolo **PRN (Pro Re Nata)**

- Aliviar la carga del tratamiento respecto a la carga de las inyecciones intravítreas
- Tratamiento reactivo.
- Los intervalos de seguimiento permanecen fijos (habitualmente mensuales).
- Se trata al paciente solo si hay signos de actividad.
- Las inyecciones se basan en hallazgos patológicos previos de OCT y, por lo tanto, no logran prevenir el efecto colateral dañino de la acumulación de líquido retiniano.
- Las decisiones de realizar una inyección se basan sobre los hallazgos anatómicos en cada visita respectiva.
- Las ganancias iniciales de AV no pudieron mantenerse durante un período de seguimiento más prolongado.

- Protocolo **T&E (Tratar & Extender)**

- Aliviar la carga del tratamiento.
- Tratamiento proactivo.
- Se trata al paciente antes de que aparezcan signos de actividad.
- El intervalo de tiempo de las visitas de seguimiento se ajustará según el curso clínico del paciente, es decir, si un paciente no muestra signos de una enfermedad activa (por ejemplo, la mácula permanece seca, sin fugas), los intervalos se extenderán. Si hay acumulación de líquido, el siguiente intervalo se acortará.

El protocolo T&E muestra superioridad a PRN en el mundo real. Entre un 30 y un 40% de los pacientes tratados con antiangiogénicos ganan un 30-40% de AV a los 2 años.

#### **9.2.4. Esteroides**

Los esteroides han ganado atención por su función para el tratamiento de la DMAE neovascular debido a sus propiedades antiangiogénicas y antiinflamatorias.

Como sabemos, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el factor angiogénico más importante responsable de la neovascularización en la DMAE.

Por lo tanto, se ha postulado que un tratamiento combinado que suprima ambos sistemas (inflamación y angiogénesis) produciría efectos sostenibles y podría tener ventajas en comparación con los enfoques monoterapéuticos.

De hecho, las terapias combinadas han mostrado efectos positivos en la terapia de DMAE neovascular y se han vuelto cada vez más comunes en los últimos años.

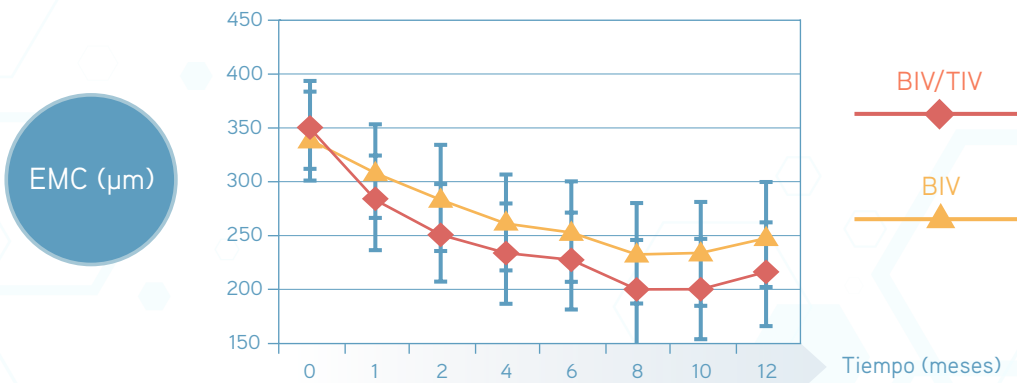
Los esteroides utilizados en DMAE neovascular son: Triamcinolona Acetonido (Trigon®) y Acetato de Anecortave (Retaane®).

##### **9.2.4.1. Combinación: Triamcinolona intravítreo + Bevacizumab intravítreo**

Un estudio publicado, con un seguimiento prolongado de los pacientes desde 2005 a 2015, comparó los resultados a largo plazo del Bevacizumab intravítreo con una terapia combinada que incluye Bevacizumab intravítreo / Acetonido de Triamcinolona intravítreo en la DMAE neovascular. Los resultados sugirieron que el efecto sinérgico de la Triamcinolona intravítrea y Bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la DMAE neovascular se manifiesta más aparentemente después de 8 meses de seguimiento, tal y como se puede observar en la Fig. 13 y Fig 14.



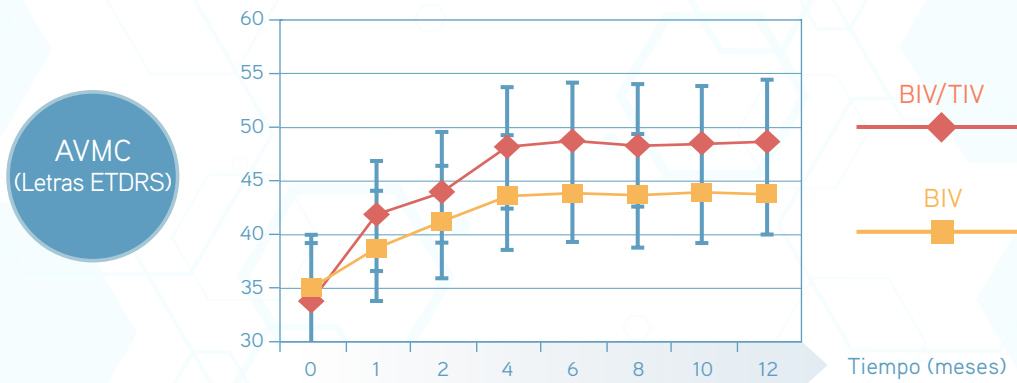
TERAPIA COMBINADA/EMC



EMC: Espesor Macular Central, BIV: Bevacizumab Intravítreo, TIV: Triamcinolona Intravítrea  
 Espesor macular central en cada grupo de estudio al inicio y 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses después de la intervención.

Figura 13: Terapia combinada y espesor macular central.

TERAPIA COMBINADA/AVMC



AVMC: Agudeza Visual Mejor Corregida, BIV: Bevacizumab Intravítreo, TIV: Triamcinolona Intravítrea  
 Puntuaciones de las letras de agudeza visual mejor corregidas en cada grupo de estudio al inicio y 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses después de la intervención.

Figura 14: Terapia combinada y agudeza visual mejor corregida.

Según el logro de ganancia visual, las bajas tasas de retratamiento y el resultado de erradicación sostenible de la NVC, parece que la dosis administrada de la terapia combinada de Bevacizumab-Triamcinolona podría ser una opción de tratamiento útil para la DMAE neovascular. Sin embargo, los autores recomiendan un período de seguimiento mucho más largo porque es racional y predecible imaginar que algunos eventos adversos relacionados con el tratamiento podrían surgir mucho más tarde. Además, restringir el estudio sólo a pacientes sin tratamiento previo

produciría resultados más imparciales y añaden que se necesitan más estudios con muestras de mayor volumen y dosis múltiples de Bevacizumab / Triamcinolona para evaluar con mayor precisión el efecto de la IVTA en la DMAE neovascular.

#### 9.2.4.2. Futuras combinaciones

Tal y como hemos ido desarrollando a lo largo del trabajo, los estudios muestran que la formación e invasión de vasos es el resultado de un mecanismo complejo debido a inflamación, hipoxia, respuesta inmunológica, edema, etc. Actualmente los medicamentos antiinflamatorios y anti-VEGF son la terapia principal de la neovascularización activa. La llegada de agentes antiangiogénicos más nuevos y potentes podrán mejorar el resultado de tratamiento.

El objetivo de los nuevos fármacos debe dirigirse a múltiples vías angiogénicas para tener un efecto sinérgico mayor: inhibidores de múltiples quinasas (Sunitib, Pazopanib, Sorafenib, Lapatinib) inhibidores de Rho/ROCK (Clorhidrato de fasudil, AMA0526) inhibidores de la Metaloproteinasa de Matriz (MMP) y los medicamentos inmunosupresores, pueden mejorar los resultados del tratamiento.

La combinación de dos o más agentes anti-angiogénicos con diferentes mecanismos de acción (p. ej., anti-VEGF, TKI, inmunomoduladores, inhibidores de MMP, etc.) podrían tener efectos adicionales en comparación con la monoterapia.

El uso de estrategias combinadas dirigidas a diferentes mecanismos podría ser más eficaz en el tratamiento de la neovascularización.



# Conclusiones



## 10. Conclusiones

Se estima que el número de personas afectadas por DMAE se doblará en los próximos años debido al incremento en la esperanza de vida de la población. Evitar el retraso en el diagnóstico y un protocolo de tratamiento adecuado son indispensables para la detección y el manejo de la enfermedad.

La detección temprana y el tratamiento inmediato de la DMAE neovascular es imprescindible ya que la pérdida visual se vuelve irreversible con un diagnóstico y tratamiento tardíos. En la DMAE neovascular (a diferencia de la DMAE asociada a Atrofia Geográfica) se produce una disminución de la agudeza visual indolora y rápida (días o semanas).

La DMAE no diagnosticada puede presentarse ante los profesionales de Atención Primaria. Identificar los factores de riesgo de los pacientes y reconocer los síntomas sospechosos son claves para determinar la urgencia del tratamiento y evitar la pérdida visual. Para ello, se podría utilizar en la consulta de Atención Primaria una sencilla encuesta de calidad de visión con preguntas como:

- ¿Dificultad para ver la TV o leer?
- ¿Dificultad para conducir de noche o con lluvia?
- ¿Dificultad para ver las caras?
- ¿Dificultad para bajar/subir escaleras?

Se han identificado numerosos factores de riesgo de la DMAE. La edad es el factor de riesgo número uno (infrecuente en personas menores de 60 años) y la contribución genética tiene una influencia determinante. Aunque algunos de ellos muestran asociaciones variables (mayor o menor) o una evidencia insuficiente, la investigación

es fundamental para identificar otros factores de riesgo que podrían ayudar a prevenir o retrasar el riesgo de padecer DMAE.

Hay factores de riesgo modificables e influyentes en el desarrollo de la DMAE como el tabaquismo, una ingesta elevada de grasas saturadas, grasas trans y Omega 6, obesidad o una baja actividad física.

Los síntomas sospechosos de la DMAE son principalmente metamorfopsia (distorsión de la imagen, deformación de las líneas rectas) y escotoma central (punto ciego o borroso en el campo central de la visión).

Mejorar la comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud primaria es esencial para manejar la enfermedad de manera adecuada: se debe dar información clave a los pacientes y familiares/cuidadores y proveer a los profesionales de Atención Primaria con herramientas adecuadas. La importancia de la conciencia sobre la enfermedad, tanto en pacientes como cuidadores/familiares, es fundamental para el diagnóstico temprano y el manejo de la DMAE.

La DMAE neovascular tiene un impacto negativo significativo en la vida de estos pacientes y sus familiares/cuidadores con una alta prevalencia de angustia y alteración del estilo de vida. Es necesaria una mayor comprensión del impacto emocional y de las barreras a las que se enfrentan estos pacientes (mayor tasa de depresión y ansiedad, dificultad para realizar las tareas diarias, afectación del reconocimiento facial, mayor coste de vida por la necesidad de ayudas, reducción en la calidad de vida, mayor comorbilidad, etc.) para un tratamiento efectivo que podría ayudar a mejorar el manejo de la enfermedad a largo plazo, el acceso al tratamiento y su cumplimiento. Además, ayudaría a abordar los problemas más amplios de calidad de vida asociados a DMAE.

Es necesaria una mayor inversión en Salud Pública informando a la población sobre la importancia de la detección precoz de la DMAE con campañas de publicidad, semana de la DMAE y fomentando la importancia de la revisión periódica de la salud ocular a partir de los 50 años.

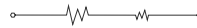
Los tratamientos actuales se dirigen al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), la gran revolución para el tratamiento de la DMAE neovascular. Sin embargo, existe la necesidad de desarrollar moléculas antiangiogénicas independientes del VEGF para complementar o combinar con otros medicamentos existentes.

El objetivo de las pautas de tratamiento anti-VEGF es conseguir ganancias similares en agudeza visual con menos inyecciones, lo que conlleva a un menor riesgo de complicaciones asociadas o efectos secundarios, menor carga asistencial en los centros sanitarios y una mayor comodidad para el paciente (menos visitas al centro sanitario).

El objetivo de los nuevos fármacos se dirige a múltiples vías angiogénicas para tener un efecto sinérgico mayor que pueden mejorar los resultados del tratamiento.

Las consecuencias de la pandemia COVID-19 ayudará a la comunidad médica a estimar la posibilidad de deterioro de la visión asociado con el aplazamiento de las visitas y el retraso del tratamiento en pacientes con DMAE neovascular sin tratamiento previo.

Con el trabajo realizado se han cumplido los objetivos fijados al inicio de éste.





# Bibliografía

## 11. Bibliografía

Ruiz Moreno, J. M., García Layana, A., Arias Barquet, L., Maresca Armadá, F., Espax Boixadera, A., Gómez-Ulla de Irazazábal, F., Monés Carrilla, J., Piñero Bustamante, A. & Suárez de Figueroa, M. (2009). Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. *Guías de Práctica Clínica de la SERV*. 2ª Revisión Enero 2014

Holekamp, N. M. (2019). Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options. *The American journal of managed care*, 25(10 Suppl), S172–S181.

Disponible en: <https://www.ajmc.com/view/review-of-neovascular-agerelated-macular-degeneration-treatment-options>

Ashraf, M., & Souka, A. (2017). Aflibercept in age-related macular degeneration: evaluating its role as a primary therapeutic option. *Eye* 31, 1523–1536.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/eye.2017.81>

Tadayoni, R., Sararols, L., Weissgerber, G., Verma, R., Clemens, A., & Holz, F. G. (2021). Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*, 244:93-101.

Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000513048>

Yorston D. (2014). Anti-VEGF drugs in the prevention of blindness. *Community eye health*, 27(87), 44–46.

Maguire, M. G., Shaffer, J., Ying, G. S., Chakravarthy, U., Berg, K., Bragadóttir, R., Decullier, E., Huot, L., Kodjikian, L., F. Martin., D., Reeves, B. C., Rogers, C. A... (2017). Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ophthalmology*, 1(5), 375–381.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2016.12.015>



Gasparini, S. J., Llonch, S., Borsch, O., & Ader, M. (2019). Transplantation of photoreceptors into the degenerative retina: Current state and future perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research*, 69, 1-37.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.11.001>

Nishiguchi, K. J., Fujita, K., Miya, F., Katayama, S., & Nakazawa, T. (2020). Single AAV-mediated mutation replacement genome editing in limited number of photoreceptors restores vision in mice. *Nature Communications*, 11(482).

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14181-3>

Li, E., Donati, S., Lindsley, K. B., Krzystolik, M. G., & Virgili, G. (2020). Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(Art. No.: CD012208).

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012208.pub2>

Reichel, E., Musch, D., Blodi, M., Mainster, M., & TTT4CNV, S. (2005). Results from the TTT4CNV Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(13), 2311.

Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2401783>

Haarman, A., Enthoven, C. A., Tideman, J., Tedja, M. S., Verhoeven, V., & Klaver, C. (2020). The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(4), 49.

Disponible: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.4.49>

Joaquim, N., Mitchell, P., Rochtchina, E., Tan, A., & Wang, J. (2014). Incidence and progression of Reticular Drusen in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 121(4), 917-925. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2013.10.043>

Xu, X., Wu, J., Yu, X., Tang, Y., Tang, X., & Shentu, X. (2020). Regional differences in the global burden of age-related macular degeneration. *BMC Public Health*, 410, 1471-2458.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8445-y>

Li, J. Q., Welchoswki, T., Schmid, M., Mauschitz, M., Hoiz, F., & Finger, R. (2020). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophtalmology*, 104, 1077-1084.

Disponible en: <https://bj.o.bmj.com/content/104/8/1077.long>

Wong, W.L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2(2), e106-e116.

Disponibile en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)

Jonas, J. B., Cheung, C. M. G., & Panda-Jonas, S. (2017). Updates on the Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 6(6), 493-497.

Disponibile en: <https://doi.org/10.22608/APO.2017251>

Evans, J. R., & Lawrenson, J. G. (2017). Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD000254.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000254.pub4>

Teo, K. Y. C., Nguyen, V., Barthelmes, D., Arnold, J. J., Gillies, M. C., Cheung, C. M. G. (2020). Extended intervals for wet AMD patients with high retreatment needs: informing the risk during COVID-19, data from real-world evidence. *Eye*, ISSN 1476-5454.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01315-x>

Yeter, D. Y., Dursun, D., Bozali, E., Ozec, A. V., & Erdogan, H. (2021). Effects of the COVID-19 pandemic on neovascular age-related macular degeneration and response to delayed Anti-VEGF treatment. *Journal francais d'ophtalmologie*, 44(3), 299–306.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2021.02.001>

Sindal, M. D., Chhabra, K., & Khanna, V. (2021). Profile of patients receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections during COVID-19-related lockdown. *Indian journal of ophthalmology*, 69(3), 730–733.

Disponibile en: [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2807\\_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2807_20)

Antaki, F., & Dirani, A. (2020). Treating neovascular age-related macular degeneration in the era of COVID-19. *Graefe's Archive for Clinical Experimental Ophthalmology*, 258(7), 1567–1569. Disponibile en: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04693-w>

Romano, F., Monteduro, D., Airaldi, M., Zicarelli, F., Parrulli, S., Cozzi, M., & Staurenghi, G. (2020). Increased Number of Submacular Hemorrhages as a Consequence of Coronavirus Disease 2019 Lockdown. *Ophthalmology*, 4(12), 1209–1210.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.06.027>

Patel, S. N., Wu, C., Obeid, A., Sivalingam, M., Gervasio, K., Wibbelsman, T. D., Levin, H., Xu, D., Regillo, C. D., Hsu, J., & Ho, A. C. (2020). Sociodemographic Factors in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 127(2), 280–282.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.038>

Thee, E., Meester-Smoor, M., Luttikhuisen, D., Colijn, J., Enthoven, C., Haarman, A., Rizopoulos, D., & Klaver, C. C. W. (2020). Performance of Classification Systems for Age-related macular Degeneration in the Rotterdam Study. *ARVO Journals*, 9(2), 26.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.26>

Colijn, J. M., Buitendijk, G., Prokofyeva, E., Alves, D., Cachulo, M. L., Khawaja, A. P., Cougnard-Gregoire, A., Merle, B., Korb, C., Erke, M. G., Bron, A., Anastasopoulos, E., Meester-Smoor, M. A., Segato, T., Piermarocchi, S., de Jong, P., Vingerling, J. R., Topouzis, F., Creuzot-Garcher, C., & Bertelsen, G. (2017). Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. *Ophthalmology*, 124(12), 1753–1763.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.035>

Bressler, S. B., Muñoz, B., Solomon, S. D., & West, S. K. (2008). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Archives of Ophthalmology*, 126(2), 241–245.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2007.53>

Heesterbeek, T. J., Lorés-Motta, L., Hoyng, C. B., Lechanteur, Y., & den Hollander, A. I. (2020). Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 40(2), 140–170.

Disponible en: <https://doi.org/10.1111/opo.12675>

Pugazhendhi, A., Hubbell, M., Jairam, P., & Ambati, B. (2021). Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1170.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22031170>

Sakurada, Y., Parikh, R., Gal-Or, O., Balaratnasingam, C., Leong, B., Tanaka, K., Cherepanoff, S., Spaide, R. F., Freund, K. B., & Yannuzzi, L. A. (2020). CUTICULAR DRUSEN: Risk of Geographic Atrophy and Macular Neovascularization. *Retina*, 40(2), 257–265.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002399>

Balaratnasingam, C., Cherepanoff, S., Dolz-Marco, R., Killingsworth, M., Chen, F. K., Mendis, R., Mrejen, S., Too, L. K., Gal-Or, O., Curcio, C. A., Freund, K. B., & Yannuzzi, L. A. (2018). Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology*, 125(1), 100–118.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.033>

Ferrara, D., Silver, R. E., Louzada, R. N., Novais, E. A., Collins, G. K., & Seddon, J. M. (2017). Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(9), 3519–3529.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21696>

Merle, B. M. J., Silver, R. E., Rosner, B., & Seddon, J. M. (2016). Dietary folate, B vitamins, genetic susceptibility and progression to advanced nonexudative age-related macular degeneration with geographic atrophy: a prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1135-1144.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.117606>

Lee, J. Y., Folgar, F. A., Maguire, M. G., Ying, G. S., Toth, C. A., Martin, D. F., Jaffe, G. J., & CATT Research Group. (2014). Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology*, 121(12), 2423–2431.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.013>

Chaudhary, V., Brent, M., Lam, W. C., Devenyi, R., Teichman, J., Mak, M., Barbosa, J., Kaur, H., Carter, R., & Farrokhyar, F. (2016). Genetic Risk Evaluation in Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment Response. *Ophthalmologica*, 236(2), 88–94.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1159/000446819>

Pinna, A., Zaccheddu, F., Boscia, F., Carru, C. & Solinas, G. (2016). Homocysteine and risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*, 96(3), e269-e276.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1111/aos.13343>

Alves, C. H., Fernandes, R., Santiago, A. R., & Ambrósio, A. F. (2020). Microglia Contribution to the Regulation of the Retinal and Choroidal Vasculature in Age-Related Macular Degeneration. *Cells*, 9(5), 1217.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/cells9051217>

Arroba, A. I., Campos-Caro, A., Aguilar-Diosdado, M., & Valverde, Á. M. (2018). IGF-1, Inflammation and Retinal Degeneration: A Close Network. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 203. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00203>

Borras, C., Delaunay, K., Slaoui, Y., Abache, T., Jorieux, S., Naud, M. C., Sanharawi, M. E., Gelize, E., Lassiaz, P., An, N., Kowalczyk, L., Ayassami, C., Moulin, A., Behar-Cohen, F., Mascarelli, F., & Dinet, V. (2020). Mechanisms of FH Protection Against Neovascular AMD. *Frontiers in immunology*, 11, 443. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00443>

Datta, S., Cano, M., Ebrahimi, K., Wang, L., & Handa, J. T. (2017). The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Progress in retinal and eye research*, 60, 201–218. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.03.002>

Kappinen, A. (2020). Introduction to the multi-author review on macular degeneration. *Cellular and molecular life sciences*, 77(5), 779–780. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03418-5>

Matsumoto C., Arimura E., Okuyama S., Takada S., Hashimoto S. & Shimomura Y. (2003). Quantification of Metamorphopsia in Patients with Epiretinal Membranes. *Investigative Ophthalmology & visual science*, 44(9), 4012-4016. Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0117>

Campochario, P. A. (2015). Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, 49, 67–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.002>

Rastoin, O., Pagès, G., & Dufies, M. (2020). Experimental Models in Neovascular Age Related Macular Degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4627. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21134627>

Joachim, N., Mitchell, P., Kifley, A., Rochtchina, E., Hong, T., & Wang, J. J. (2013). Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort. *Ophthalmology*, 120(10), 2042–2050. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.029>

Jonasson, F., Fisher, D. E., Eiriksdottir, G., Sigurdsson, S., Klein, R., Launer, L. J., Harris, T., Gudnason, V., & Cotch, M. F. (2014). Five-year incidence, progression, and risk factors for age-related macular degeneration: the age, gene/environment susceptibility study. *Ophthalmology*, 121(9), 1766–1772.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.03.013>

Merle, B., Silver, R. E., Rosner, B., & Seddon, J. M. (2017). Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(11), 4569–4578.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21673>

Hallak, J. A., de Sisternes, L., Osborne, A., Yaspan, B., Rubin, D. L., & Leng, T. (2019). Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated With Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA ophthalmology*, 137(7), 738–744.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.0868>

Clemons, T. E., Milton, R. C., Klein, R., Seddon, J. M., Ferris, F. L., 3rd, & Age-Related Eye Diseases Study Research Group. (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS. *Ophthalmology*, 112(4), 533–539.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.10.047>

Vladan, B., Biljana, S. P., Mandusic, V., Zorana, M., & Zivkovic, L. (2013). Instability in X chromosome inactivation patterns in AMD: a new risk factor?. *Medical Hypothesis, Discovery Innovation Ophthalmology Journal*, 2(3), 74–82.

Lin, X., Lou, L., Miao, Q., Wang, Y., Jin, K., Shan, P., & Xu, Y. (2020). The pattern and gender disparity in global burden of age-related macular degeneration. *European Journal of Ophthalmology*.

Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1120672120927256>

Rim, T. H., Cheng, C. Y., Kim, D. W., Kim, S. S., & Wong, T. Y. (2017). A nationwide cohort study of cigarette smoking and risk of neovascular age-related macular degeneration in East Asian men. *The British journal of ophthalmology*, 101(10), 1367–1373.

Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309952>



Yang, T. K., Huang, X. G., & Yao, J. Y. (2019). Effects of Cigarette Smoking on Retinal and Choroidal Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of ophthalmology*, ID 8079127.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1155/2019/8079127>

Chakravarthy, U., Wong, T. Y., Fletcher, A., Piau, E., Evans, C., Zlateva, G., Buggage, R., Pleil, A., & Mitchell, P. (2010). Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*, 10, 31.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/1471-2415-10-31>

Khan, J. C., Shahid, H., Thurlby, D. A., Bradley, M., Clayton, D. G., Moore, A. T., Bird, A. C., Yates, J. R., & Genetic Factors in AMD Study. (2006). Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *The British journal of ophthalmology*, 90(1), 29–32.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.073825>

Mitchell, P., Smith, W., & Wang, J. J. (1998). Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. *Ophthalmology*, 105(8), 1359-1363.

Frank, R. N., Puklin, J. E., Stock, C., & Canter, L. A. (2000). Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 98, 109–117.

Merle, B. M., Silver, R. E., Rosner, B., & Seddon, J. M. (2015). Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 102(5), 1196–1206.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.111047>

Merle B., Colijn, J. M., Cougnard-Grégoire, A., de Koning-Backus, A., Delyfer, M. N., Kiefte-de Jong, J. C., Meester-Smoor, M., Féart, C., Verzijden, T., Samieri, C., Franco, O. H., Korobelnik, J. F., Klaver, C., Delcourt, C., & EYE-RISK Consortium. (2019). Mediterranean Diet and Incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 126(3), 381–390.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.006>

Wu, J., Cho, E., Giovannucci, E. L., Rosner, B. A., Sastry, S. M., Willett, W. C., & Schaumberg, D. A. (2017). Dietary Intakes of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 124(5), 634–643.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.033>

Ułańczyk, Z., Grabowicz, A., Cecerska-Heryć, E., Śleboda-Taront, D., Krytkowska, E., Mozolewska-Piotrowska, K., Safranow, K., Kawa, M. P., Dołęgowska, B., & Machalińska, A. (2020). Dietary and Lifestyle Factors Modulate the Activity of the Endogenous Antioxidant System in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Correlations with Disease Severity. *Antioxidants*, 9(10), 954.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/antiox9100954>

Adams, M. K., Simpson, J. A., Aung, K. Z., Makeyeva, G. A., Giles, G. G., English, D. R., Hopper, J., Guymer, R. H., Baird, P. N., & Robman, L. D. (2011). Abdominal obesity and age-related macular degeneration. *American Journal of Epidemiology*, 173(11), 1246–1255.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr005>

Hoffman, J. D., van Grinsven, M. J., Li, C., Brantley, M., Jr, McGrath, J., Agarwal, A., Scott, W. K., Schwartz, S. G., Kovach, J., Pericak-Vance, M., Sanchez, C. I., & Haines, J. L. (2016). Genetic Association Analysis of Drusen Progression. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(4), 2225–2231.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18571>

Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R. E., & Klein, B. E. (2008). Age-period-cohort effect on the incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 115(9), 1460–1467.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2008.01.026>

Wiecek, E., Lashkari, K., Dakin, S., & Bex, P. (2014). Novel quantitative assessment of metamorphopsia in maculopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(1), 494-504.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15394>

Kudtson, M. D., Klein, R., & Klein, B. E. (2006). Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *The British journal of ophthalmology*, 90(12), 1461–1463.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103796>

Wright, C.B., Uehara, H., Kim, Y., Yasuma, T., Yasuma, R., Hirahara, S., Makin, R.D., Apicella, I., Pereira, F., Nagasaka, Y., Narendran, S., Fukuda, S., Albuquerque, R., Fowler, B.J., Bastos-Carvalho, A., Georgel, P., Hatada, I., Chang, B., Kerur, N., Ambati, B.K., Ambati, J., & Gelfand, B.D. (2020). Chronic Dicer1 deficiency promotes atrophic and neovascular outer retinal pathologies in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(5), 2579-2587.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1909761117>

Tae Y. K., Kang, H. G., Choi, E. Y., Koh, H. J., Kim, S. S., Lee, J. H., Kim, M., Byeon, S. H. & Lee, C. S. (2020). Prognostic Factors and Long-term Surgical Outcomes for Exudative Age-related Macular Degeneration with Breakthrough Vitreous Hemorrhage. *Korean Journal of Ophthalmology*, 34(4), 281-289.

Disponible en: <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0014>

Ho, L., Boekhoorn, S. S., Liana, van Duijn, C. M., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., de Jong, P. T., Stijnen, T., & Vingerling, J. R. (2008). Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(11), 4795–4800.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2066>

Gill, C.R., Hewitt, C.E., Lightfoot, T., & Gale, R. P. (2020). Demographic and Clinical Factors that Influence the Visual Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. *Ophthalmology and Therapy*, 9, 725–737.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00288-0>

Casparis, H., Lindsley, K., Kuo, I. C., Sikder, S., & Bressler, N. M. (2017). Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, 1465-1858.

Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006757.pub4>

Kumar, A., Chawla, R., Kumawat, D., & Pillay, G. (2017). Insight into high myopia and the macula. *Indian Journal of Ophthalmology*, 65(2), 85–91.

Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_863\\_16](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_863_16)

Corbelli, E., Parravano, M., Sacconi, R., Sarraf, D., Yu, S., Kim, K., Capuano, V., Miere, A., Souied, E., Varano, M., Boninfante, A., Chae, B., Carnevali, A., Querques, L., Bandello, F., & Querques, G. (2019). Prevalence and Phenotypes of Age-Related Macular Degeneration in Eyes With High Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(5), 1394-1402.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25534>

DAngelis, M. M., Owen, L. A., Morrison, M. A., Morgan, D. J., Li, M., Shakoor, A., Vitale, A., Iyengar, S., Stambolian, D., Kim, I. K., & Farrer, L. A. (2017). Genetics of age-related macular degeneration (AMD). *Human molecular genetics*, 26(R1), R45–R50.

Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx228>

Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., & Klein, B. E. (2009). Serum cystatin C level, kidney disease markers, and incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA Ophthalmology*, 127(2), 193–199.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.551>

Chen, C. Y., Dai, C. S., Lee, C. C., Shyu, Y. C., Huang, T. S., Yeung, L., Sun, C. C., Yang, H. Y., & Wu, I. W. (2017). Association between macular degeneration and mild to moderate chronic kidney disease: A nationwide population-based study. *Medicine*, 96(11), e6405.

Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006405>

Chen, Y. J., Yeung, L., Sun, C. C., Huang, C. C., Chen, K. S., & Lu, Y. H. (2018). Age-Related Macular Degeneration in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *American Journal of Nephrology*, 48(4), 278–291.

Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000493924>

Vassilev, Z. P., Ruigómez, A., Soriano-Gabarró, M., & García Rodríguez, L. A. (2015). Diabetes, Cardiovascular morbidity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration in a Primary Care Population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(3), 1585-1592.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16271>

Lin, S. Y., Hsu, W. H., Lin, C. L., Lin, C. C., Lin, J. M., Chang, Y. L., Hsu, C. Y., & Kao, C. H. (2018). Evidence for an Association between Macular Degeneration and Thyroid Cancer in the Aged Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(5), 902.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050902>

Chaker, L., Buitendijk, G. H., Dehghan, A., Medici, M., Hofman, A., Vingerling, J. R., Franco, O. H., Klaver, C. C., & Peeters, R. P. (2015). Thyroid function and age-related macular degeneration: a prospective population-based cohort study--the Rotterdam Study. *BMC medicine*, 13(94).

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0329-0>

Brilliant, M. H., Vaziri, K., Connor, T. B., Jr, Schwartz, S. G., Carroll, J. J., McCarty, C. A., Schrodi, S. J., Hebring, S. J., Kishor, K. S., Flynn, H. W., Jr, Moshfeghi, A. A., Moshfeghi, D. M., Fini, M. E., & McKay, B. S. (2016). Mining Retrospective Data for Virtual Prospective Drug Repurposing: L-DOPA and Age-related Macular Degeneration. *The American Journal of Medicine*, 129(3), 292–298.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.10.015>

Lana, T. P., Matilde da Silva Costa, S., Ananina, G., Hirata, F. E., Rim, P. H. H., Medina, F. M., Cabral de Vasconcellos, J. P., & Barbosa de Melo, M. (2018). Association of HTRA1 rs11200638 with age-related macular degeneration (AMD) in Brazilian patients. *Ophthalmic Genetics*, 39(1), 46-50.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1080/13816810.2017.1354382>

Yan, Q., Ding, Y., Liu, Y., Sun, T., Fritsche, L. G., Clemons, T., Ratnapriya, R., Klein, M. L., Cook, R. J., Liu, Y., Fan, R., Wei, L., Abecasis, G. R., Swaroop, A., Chew, E. Y., AREDS2 Research Group, Weeks, D. E., & Chen, W. (2018). Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Human molecular genetics*, 27(5), 929–940.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy002>

Geerlings, M. J., de Jong, E. K., & den Hollander, A. I. (2017). The complement system in age-related macular degeneration: A review of rare genetic variants and implications for personalized treatment. *Molecular immunology*, 84, 65–76.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.11.016>

Colakoglu, A., & Balci Akar, S. (2017). Potential role of Müller cells in the pathogenesis of macropsia associated with epiretinal membrane: a hypothesis revisited. *International journal of ophthalmology*, 10(11), 1759–1767.

Disponibile en: <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.11.19>

Midena, E., & Vujosevic, S. (2016). Metamorphopsia: An Overlooked Visual Symptom. *Ophthalmic Res*, 55, 26-36.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1159/000441033>

Calcagni, A., Howells, O., Eperjesi, F., Bartlett, H., Denniston, A. K., Gibson, J. M., Hogg, C. R., & Matthews, T. D. (2020). Colour contrast sensitivity in eyes at high risk of neovascular age-related macular degeneration. *European Journal of Ophthalmology*, 30(6), 1487–1494.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1177/1120672119866386>

Mullins, R. F., McGwin, G., Jr, Searcey, K., Clark, M. E., Kennedy, E. L., Curcio, C. A., Stone, E. M., & Owsley, C. (2019). The ARMS2 A69S Polymorphism Is Associated with Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation in Eyes at Risk for Incident Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 126(4), 591–600.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.037>

Neely, D., Bray, K., Huisinigh, C., Clark, M., McGwin, G., & Owsley, C. (2017) Prevalence of Undiagnosed Age-related macular Degeneration in Primary Eye care. *JAMA Ophthalmology*, 135(6), 570-575.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0830>

Owsley, C., McGwin, G., Jr, Clark, M. E., Jackson, G. R., Callahan, M. A., Kline, L. B., Witherspoon, C. D., & Curcio, C. A. (2016). Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation Is a Functional Biomarker for Incident Early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 123(2), 344-351.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.041>

Varano, M., Eter, N., Winyard, S., Wittrup-Jensen, K. U., Navarro, R., & Heraghty, J. (2016). The emotional and physical impact of wet age-related macular degeneration: findings from the wAMD Patient and Caregiver Survey. *Clinical Ophthalmology*, 10, 257–267.

Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S92616>

Taylor, D. J., Jones, L., Binns, A. M., & Crabb, D. P. (2020). 'You've got dry macular degeneration, end of story': a qualitative study into the experience of living with non-neovascular age-related macular degeneration. *Eye*, 34(3), 461–473.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0445-8>

Gopinath, B., Craig, A., Kifley, A., Liew, G., Bloffwitch, J., Vu, K. V., Joachim, N., Cummins, R., Heraghty, J., Broady, T., Hayes, A., & Mitchell, P. (2017). Implementing a multi-modal support service model for the family caregivers of persons with age-related macular degeneration: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 7(8), e018204.

Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018204>

Guymer, R., Wu, Z., Hodgson, L., Vraat, S., & Luu, C. (2018). Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*, 126(6), 829-838.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.09.015>

Kim, S., Park, S. J., Byun, S. J., Park, K. H., & Suh, H. S. (2019). Incremental economic burden associated with exudative age-related macular degeneration: a population-based study. *BMC Health Services Research*, 19(1), 828.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4666-0>



Dakin, H. A., Wordsworth, S., Rogers, C. A., Abangma, G., Raftery, J., Harding, S. P., Lotery, A. J., Downes, S. M., Chakravarthy, U., Reeves, B. C., & IVAN Study Investigators. (2014). Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open*, 4(7), e005094.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005094>

Rein, D. B., Saaddine, J. B., Wittenborn, J. S., Wirth, K. E., Hoerger, T. J., Narayan, K. M., Clemons, T., & Sorensen, S. W. (2007). Cost-effectiveness of vitamin therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 114(7), 1319–1326.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2006.10.041>

Sharma, H. E., Mathewson, P. A., Lane, M., Shah, P., Glover, N., Palmer, H., Haque, M. S., Denniston, A. K., & Tsaloumas, M. D. (2014). The role of social deprivation in severe neovascular age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*, 98(12), 1625–1628.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-304959>

Chua, P. Y., Mustafa, M. S., Scott, N. W., Kumarasamy, M., & Azuara-Blanco, A. (2013). Relationship between socioeconomic deprivation or urban/rural residence and visual acuity before cataract surgery in Northern Scotland. *European Journal of Ophthalmology*, 23(6), 831–835.

Disponibile en: <https://doi.org/10.5301/ejo.5000302>

Hamano, T., Li, X., Tanito, M., Nabika, T., Shiwaku, K., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). Neighborhood Deprivation and Risk of Age-Related Eye Diseases: A Follow-up Study in Sweden. *Ophthalmic Epidemiology*, 22(5), 308–320.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3109/09286586.2015.1056537>

Cackett, P., Tay, W. T., Aung, T., Wang, J. J., Shankar, A., Saw, S. M., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2008). Education, socio-economic status and age-related macular degeneration in Asians: the Singapore Malay Eye Study. *The British Journal of Ophthalmology*, 92(10), 1312–1315.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.136077>

Stahl A. (2020). The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(29-30), 513–520.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>

Brown, G. C., Brown, M. M., Lieske, H. B., Lieske, P. A., & Brown, K. S. (2015). A Value-Based Medicine cost-utility analysis of genetic testing for neovascular macular degeneration. *International Journal of Retina and Vitreous*, 1, 19.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/s40942-015-0016-5>

Nowomiejska, K., Oleszczuk, A., Brzozowska, A., Grzybowski, A., Ksiazek, K., Maciejewski, R., Ksiazek, P., Juenemann, A., & Rejdak, R. (2013). M-charts as a tool for quantifying metamorphopsia in age-related macular degeneration treated with the bevacizumab injections. *BMC Ophthalmology*, 13.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/1471-2415-13-13>

Wong, T. Y., Lanzetta, P., Bandello, F., Eldem, B., Navarro, R., Lövestam-Adrian, M., & Loewenstein, A. (2020). Current concepts and modalities for monitoring the fellow eye in neovascular age-related macular degeneration: An Expert Panel Consensus. *Retina*, 40(4), 599–611.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002768>

Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., & Wong, T. Y. (2018). Age-related macular degeneration. *The Lancet*, 392(10153), 1147–1159.

Disponibile en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)

Xiong, Y. Z., Lorscheid, E. A., Mansfield, J. S., Bigelow, C., & Legge, G. E. (2018). Fonts Designed for Macular Degeneration: Impact on Reading. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 59(10), 4182–4189.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24334>

Tarita-Nistor, L., Lam, D., Brent, M. H., Steinbach, M. J., & González, E. G. (2013). Courier: a better font for reading with age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 48(1), 56–62.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2012.09.017>

Downie, L. E., Busija, L., & Keller, P. R. (2018). Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(Art. No.: CD011977).

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011977.pub2>

Robman, L. D., Phuong Thao, L. T., Guymer, R. H., Wolfe, R., Woods, R. L., Hodgson, L. A., Phung, J., Makeyeva, G. A., Le-Pham, Y. A., Orchard, S. G., Suleiman, J., Maguire, E., Trevaks, R. E., Ward, S. A., Riaz, M., Lacaze, P., Storey, E., Abhayaratna, W. P., Nelson, M. R., Ernst, M. E., ... ASPREE Investigator Group. (2020). Baseline characteristics and age-related macular

degeneration in participants of the “ASpirin in Reducing Events in the Elderly” (AS- PREE)-AMD trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 20, 100667.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100667>

Klein, B. E., Howard, K. P., Gangnon, R. E., Dreyer, J. O., Lee, K. E., & Klein, R. (2012). Long-term use of aspirin and age-related macular degeneration. *JAMA*, 308(23), 2469–2478.

Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.65406>

Klein, R., Klein, B. E., & Jensen, S. C. (1997). The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 104(11), 1804–1812.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30023-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30023-2)

Wang, J., Xue, Y., Thapa, S., Wang, L., Tang, J., & Ji, K. (2016). Relation between Age-Related Macular Degeneration and Cardiovascular Events and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, ID 8212063.

Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/8212063>

Hu, C. C., Ho, J. D., & Lin, H. C. (2010). Neovascular age-related macular degeneration and the risk of stroke: a 5-year population-based follow-up study. *Stroke*, 41(4), 613–617.

Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571000>

Kent D. (2015). The stereotypical molecular cascade in neovascular age-related macular degeneration: the role of dynamic reciprocity. *Eye*, 29(11), 1416–1426.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/eye.2015.140>

McGowan, A., Silvestri, G., Moore, E., Silvestri, V., Patterson, C., Maxwell, A., & McKay, G. (2015). Retinal Vascular Caliber, Iris Color, and Age-Related Macular Degeneration in the Irish Nun Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56, 382-387.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15523>

Ye, J., Xu, Y. F., He, J. J., & Lou, L. X. (2014). Association Between Aspirin Use and Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 55, 2687-2696.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13206>

Vemala, R., Sivaprasad, S., & Barbur, J. (2017). Detection of Early Loss of Color Vision in Age-Related Macular Degeneration – With Emphasis on Drusen and Reticular Pseudodrus-

en. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58, BIO247-BIO254.

Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21771>

Thee, E., Colijn, J., Meester, M., Den Hollander, A., Verzijden, T., & Klaver, C. (2020). The phenotype of the ARMS2 risk variant in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61, 2312.

Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2767474>

Tomany, S., Wang, J., van Leeuwen, R., Klein, B., Smith, W., & de Jong, P. (2004). Risk factors for incident age-related macular degeneration. *American Academy of Ophthalmology*, 111(7), 1280-1287.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.11.010>

Feder, R., Chuck, R., Dunn, S., Flaxel, C., Gedde, S., Mah, F., . . . Musch, D. (2020). Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern. *American Academy of Ophthalmology*.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.024>

Group, T. A. (2003). Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *American Academy of Ophthalmology*, 110(12), 2372-2383.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.020>

Woo, S., Park, K., Ahn, J., Han, J., Kim, T., & Kim, K. (2021). Cognitive Impairment in Age-related Macular Degeneration and Geographic Atrophy. *American Academy of Ophthalmology*, 119, (10), 2094-2101.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.026>

Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, 17023.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

Pirraglia, M., Ceccarelli, G., Cerini, A., Visiolo, G., d'Etorre, G., Mastroniani, C., . . . Gharbiya, M. (2020). Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Scientific Reports*, 10, 17419.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74446-6>

Fleckenstein, M., Keenan, T., Guymer, R., Chakravarthy, U., Schmitz-Valckenberg, S., Klaver, C., . . . Chew, E. (2021). Age-related macular degeneration. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 3.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00265-2>

Toops, K., Tan, L., & Lakkaraju, A. (2016). Apolipoprotein E Isoforms and AMD. In: Bowes Rickman C., LaVail M., Anderson R., Grimm C., Hollyfield J., Ash J. (eds) *Retinal Degenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 854.  
Disponibile en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-17121-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-17121-0_1)

Chong, E. W., Kreis, A. J., Wong, T. Y., Simpson, J. A., & Guymer, R. H. (2008). Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology*, 145(4), 707–715.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.12.005>

Klein, R., Klein, B., & Knudtson, M. (2007). Subclinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Early Age-Related Macular Degeneration in a Multiracial Cohort: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Ophthalmology*, 125(4), 534-543.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1001/archopht.125.4.534>

Saunier, V., Merle, B., Delyfer, M. N., Cougnard-Grégoire, A., Rougier, M. B., Amouyel, P., Lambert, J. C., Dartigues, J. F., Korobelnik, J. F., & Delcourt, C. (2018). Incidence of and Risk Factors Associated With Age-Related Macular Degeneration: Four-Year Follow-up From the ALIENOR Study. *JAMA ophthalmology*, 136(5), 473–481.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.0504>

Piermarocchi, S., Sartore, M., Lo Giudice, G., Maritan, V., Midena, E., & Segato, T. (2008). Combination of photodynamic therapy and intraocular triamcinolone for exudative age-related macular degeneration and long-term chorioretinal macular atrophy. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960), 126(10), 1367–1374.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1001/archopht.126.10.1367>

Y. N. J., Jun C. E.J., & Cheung, C. (2019). Choroidal Neovascularization: Mechanisms of Endothelial Dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1363.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01363>

Frost&Sullivan. (2017). The Economic Benefits of Using Lutein and Zeaxanthin Food Sup-

plements in the European Union.

Disponible en: <https://ww2.frost.com/frost-perspectives/the-economic-benefits-of-using-lutein-and-zeaxanthin-food-supplements-in-the-european-union/>

NEI. (2014). Unas nuevas investigaciones exploran como los rayos UV contribuyen a las cataratas. *National Eye Institute*.

Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/about/news-and-events/news/new-research-sheds-light-how-uv-rays-may-contribute-cataract>

Knott, L., & Willacy, H. (2017). Age-related Macular Degeneration. Retrieved from Patient. *Info for Medical Professionals*

Disponible en: <https://patient.info/doctor/age-related-macular-degeneration-pro>

Christen, W., & Chew, E. (2014). Does long-term aspirin use increase the risk of neovascular age-related macular degeneration?. *Expert Opinion on Drug safety*, 3(4), 421-429.

Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.889680>

Grassmann, F., Heid, I., Weber, B., & International AMD Genomics Consortium. (2017). Recombinant Haplotypes Narrow the ARMS2/HTRA1 Association Signal for Age-Related Macular Degeneration. *Genetics*, 205, 919–924.

Disponible en: <https://doi.org/10.1534/genetics.116.195966>

Lee, K., Kwon, J.-W., Jahng, W., Park, Y.-H., & Jee, D. (2020). Age- and sex-based evaluation of the association between refractive error and age-related macular degeneration in the Korean population. *Plos One*, 15(1), e0228468.

Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228468>

Wu, L., & Acón, D. (2020). Choroidal Neovascularization (CNV). *Medscape*.

Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1190818-overview>

Baba, T., Miyazaki, D., Inata, K., Uotani, R., Miyake, H., Sasaki, S. I., Shimizu, Y., Inoue, Y., & Nakamura, K. (2020). Role of IL-4 in bone marrow driven dysregulated angiogenesis and age-related macular degeneration. *eLife*, 9.

Disponible en: <https://doi.org/10.7554/elife.54257>

NIHR. (2020). Faricimab for neovascular age-related macular degeneration. *NIHR Innovation Observatory (NICE UK)*,

Disponible en: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/faricimab-for-neovascular-age-related-macular-degeneration/>



Carretero Colomer, M. (2007). Pegaptanib sódico. *Elsevier*, 26(1), 91-93.

Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pegaptanib-sodico-13097337>

Nishiguchi, K. (2020). New Gene Therapy Method Improves Vision in Mice with Congenital Blindness. *Tohoku University*,

Disponible en: [https://www.tohoku.ac.jp/en/press/new\\_gene\\_therapy\\_congenital\\_blindness.html](https://www.tohoku.ac.jp/en/press/new_gene_therapy_congenital_blindness.html)

Bishop, P., Fekrat, S., & Chakravarthy, U. (2021). Age-related macular degeneration. *British Medical Journal*,

Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/554>

Koman, E., Borowicz, D., Ozimek, M., Oleszcuk, A., Nowomiejska, K., & Rejdak, R. (2016). Quantitative assessment of metamorphopsia using M-charts and Amsler tests in patients with non-treated central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology Journal*, 1(3), 89-92.

Disponible en: <https://doi.org/10.5603/OJ.2016.0017>

Fraser-Bell, S., Wu, J., Klein, R., Azen, S.P., & Varma, R. (2006). Smoking, Alcohol Intake, Estrogen Use, and Age-related Macular Degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 141(1), 79-87.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.024>

Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C., & Moss, S. E. (2001). The relation of socioeconomic factors to the incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *American Journal of Ophthalmology*, 132(1), 128-131.

Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00931-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00931-4)

Marneros, A. (2014). Targeting Inflammation in Age-Related Macular Degeneration. *BrightFocusFoundation*.

Disponible en: <https://www.brightfocus.org/macular/grant/inflammasome-regulation-age-related-macular>

Arroyo, J. (2001). Age-related macular degeneration: Clinical presentation, etiology, and diagnosis. *UpToDate*,

Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/age-related-macular-degeneration-clinical-presentation-etiology-and-diagnosis?search=dry%20AMD%20to%20wet%20>

Jacobs, D. (2017). Cataract in adults. *UpToDate*,

Disponibile en: <https://www.uptodate.com/contents/cataract-in-adults?search=dry%20>

Ngai, L. Y., Stocks, N., Sparrow, J. M., Patel, R., Rumley, A., Lowe, G., Smith, G. D., & Ben-Shlomo, Y. (2011). The prevalence and analysis of risk factors for age-related macular degeneration: 18-year follow-up data from the Speedwell eye study, United Kingdom. *Eye (London, England)*, 25(6), 784–793.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1038/eye.2011.56>

Vingerling, J. R., Dielemans, I., Wittteman, J. C. M., Hofman, A., Grobbee, D. E., & de Jong, P. T. V. M. (1995). Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ*, 310(6994), 1570–1571.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6994.1570>

Geltzer, A., Turalba, A., & Vedula, S. S. (2013). Surgical implantation of steroids with antiangiogenic characteristics for treating neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005022.pub3>

Mehta, H., Hennings, C., Gillies, M. C., Nguyen, V., Campain, A., & Fraser-Bell, S. (2018). Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011599.pub2>

Li, E., Donati, S., Lindsley, K. B., Krzystolik, M. G., & Virgili, G. (2020). Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012208.pub2>

Solomon, S., Lindsey, K., Vedula, S., Krzystolik, M., & Hawkins, B. (2019). Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Library*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>

Burch, J., & Anderson, S. (2019). For people with neovascular age-related macular degeneration (AMD), what are the effects of anti-vascular endothelial growth factors (anti-VEGFs)? *Cochrane Clinical Answers*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/cca.2499>

Ockrim, Z., Sivagnanavel, V., & Chong, N. (2003). Radiotherapy for exudative age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004004>

New drug: Brolucizumab for macular degeneration. (2020). *Australian Prescriber*, 43(4), 133–134.

Disponibile en: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.045>

Borrelli, E., Battista, M., Vella, G., Grosso, D., Sacconi, R., Querques, L., Zucchiatti, I., Prascina, F., Bandello, F., & Querques, G. (2021). The COVID-19 Pandemic Has Had Negative Effects on Baseline Clinical Presentation and Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Treatment-Naïve Exudative AMD. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1265.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/jcm10061265>

Whitmore, S. S., Sohn, E. H., Chirco, K. R., Drack, A. V., Stone, E. M., Tucker, B. A., & Mullins, R. F. (2015). Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Progress in retinal and eye research*, 45, 1–29.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.11.005>

Crabb J. W. (2014). The proteomics of drusen. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(7), a017194.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017194>

Cooke Bailey, J. N., Pericak-Vance, M. A., & Haines, J. L. (2014). Genome-wide association studies: getting to pathogenesis, the role of inflammation/complement in age-related macular degeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(12), a017186.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017186>

Ambati, J., Atkinson, J. P., & Gelfand, B. D. (2013). Immunology of age-related macular degeneration. *Nature reviews. Immunology*, 13(6), 438–451.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1038/nri3459>

Yu, D., & Chung, S. (2019). Orientation Information in Encoding Facial Expressions for People With Central Vision Loss. *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(4), 1175–1184.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25380>

Colantuono, D., Miere, A., Semoun, O., Amoroso, F., & Souied, E. H. (2020). AMD Management During the COVID-19 Pandemic. *Acta ophthalmologica*, 98(7), e925.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1111/aos.14469>

Fung, T., Kuet, M. L., Patel, M. K., & Puri, P. (2021). Addressing COVID-19 fear to improve clinic attendance for patients with wet age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*, 99(2), e285.

Disponible en: <https://doi.org/10.1111/aos.14520>

More, P., Almuhtaseb, H., Smith, D., Fraser, S., & Lotery, A. J. (2019). Socio-economic status and outcomes for patients with age-related macular degeneration. *Eye (London, England)*, 33(8), 1224–1231.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0393-3>

Jacob, L., Spiess, A., & Kostev, K. (2017). Prevalence of depression, anxiety, adjustment disorders, and somatoform disorders in patients with age-related macular degeneration in Germany. *German medical science : GMS e-journal*, 15, Doc04.

Disponible en: <https://doi.org/10.3205/000245>

Keenan, T. D., Wiley, H. E., Agrón, E., Aronow, M. E., Christen, W. G., Clemons, T. E., Chew, E. Y., & Age-Related Eye Disease Study and Age-Related Eye Disease Study 2 Research Groups (2019). The Association of Aspirin Use with Age-Related Macular Degeneration Progression in the Age-Related Eye Disease Studies: Age-Related Eye Disease Study 2 Report No. 20. *Ophthalmology*, 126(12), 1647–1656.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.023>

Kanda, A., Chen, W., Othman, M., Branham, K. E., Brooks, M., Khanna, R., He, S., Lyons, R., Abecasis, G. R., & Swaroop, A. (2007). A variant of mitochondrial protein LOC 387715/ARMS<sup>2</sup>, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(41), 16227–16232.

Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703933104>

Fierz W. (2017). Age-Related Macular Degeneration: A Connection between Human Herpes Virus-6A-Induced CD46 Downregulation and Complement Activation?. *Frontiers in immunology*, 8, 1314.

Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01314>

El-Shazly, A., Farweez, Y., Elewa, L. S., Elzankalony, Y. A., & Farweez, B. (2017). Effect of Active and Passive Smoking on Retinal Nerve Fibre Layer and Ganglion Cell Complex. *Journal of ophthalmology*, 2017, 6354025.

Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/6354025>

Kim, T. Y., Kang, H. G., Choi, E. Y., Koh, H. J., Kim, S. S., Lee, J. H., Kim, M., Byeon, S. H., & Lee, C. S. (2020). Prognostic Factors and Long-term Surgical Outcomes for Exudative Age-related Macular Degeneration with Breakthrough Vitreous Hemorrhage. *Korean journal of ophthalmology* : KJO, 34(4), 281–289.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0014>

Pan, Y., Iejima, D., Nakayama, M., Suga, A., Noda, T., Kaur, I., Das, T., Chakrabarti, S., Guymer, R. H., DeAngelis, M. M., Yamamoto, M., Baird, P. N., & Iwata, T. (2021). Binding of Gtf2i- $\beta/\delta$  transcription factors to the ARMS2 gene leads to increased circulating HTRA1 in AMD patients and in vitro. *The Journal of biological chemistry*, 296, 100456. Advance online publication.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100456>

Al-Zamil, W. M., & Yassin, S. A. (2017). Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*, 12, 1313–1330.

Disponibile en: <https://doi.org/10.2147/CIA.S143508>

Yerramothu P. (2018). New Therapies of Neovascular AMD-Beyond Anti-VEGFs. *Vision (Basel, Switzerland)*, 2(3), 31.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/vision2030031>

Plyukhova, A. A., Budzinskaya, M. V., Starostin, K. M., Rejdak, R., Bucolo, C., Reibaldi, M., & Toro, M. D. (2020). Comparative Safety of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD): A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Direct Comparative Studies. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1522.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/jcm9051522>

Nguyen, C. L., Oh, L. J., Wong, E., Wei, J., & Chilov, M. (2018). Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC ophthalmology*, 18(1), 130.

Disponibile en: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0785-3>

Ricci, F., Bandello, F., Navarra, P., Staurenghi, G., Stumpp, M., & Zarbin, M. (2020). Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8242.

Disponibile en: <https://doi.org/10.3390/ijms21218242>

Roshandel, D., Eslani, M., Baradaran-Rafii, A., Cheung, A. Y., Kurji, K., Jabbehdari, S., Maiz, A., Jalali, S., Djalilian, A. R., & Holland, E. J. (2018). Current and emerging therapies for corneal neovascularization. *The ocular surface*, 16(4), 398–414.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.06.004>

Fields G. B. (2019). The Rebirth of Matrix Metalloproteinase Inhibitors: Moving Beyond the Dogma. *Cells*, 8(9), 984.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells8090984>

Motarjemizadeh, Q., Aidenloo, N. S., Abbaszadeh, M., & Sadrinia, V. (2018). Intravitreal Bevacizumab with or without Triamcinolone for Wet Age-related Macular Degeneration: Twelve-month Results of a Prospective, Randomized Investigation. *Middle East African journal of ophthalmology*, 25(1), 1–7.

Disponible en: [https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO\\_292\\_16](https://doi.org/10.4103/meajo.MEAJO_292_16)

García-Layana, A., García-Arumí, J., Figueroa, M. S., Arias Barquet, L., Ruíz-Moreno, J. M., Monclús-Arbona, L., & The Spanish Amd Multicenter Group (2019). Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *Journal of ophthalmology*, 2019, 9821509.

Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/9821509>

Zhao, Z. C., Zhou, Y., Tan, G., & Li, J. (2018). Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *International journal of ophthalmology*, 11(12), 1999–2003.

Disponible en: <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.12.20>

Lane, J., Rohan, E., Sabeti, F., Essex, R. W., Maddess, T., Dawel, A., Robbins, R. A., Barnes, N., He, X., & McKone, E. (2018). Impacts of impaired face perception on social interactions and quality of life in age-related macular degeneration: A qualitative study and new community resources. *PloS one*, 13(12), e0209218.

Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209218>

Lee, J., Suh, H. S., & Hwang, I. C. (2021). The Relationship between Age-Related Macular Degeneration and Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*, 50(2), 219–231.

Disponible en: <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i2.5334>

Frederick, P. A., & Kleinman, M. E. (2014). The Immune System and AMD. *Current ophthalmology reports*, 2(1), 14–19.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40135-013-0037-x>



Finger, R. P., Daien, V., Eldem, B. M., Talks, J. S., Korobelnik, J. F., Mitchell, P., Sakamoto, T., Wong, T. Y., Pantiri, K., & Carrasco, J. (2020). Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC ophthalmology*, 20(1), 294.

Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01554-2>

Wooff, Y., Fernando, N., Wong, J.H.C., Dietrich, C., Aggio-Bruce, R., Chu-Tan, J.A., Robertson, A. B., Doyle, S. L., Mang, S. M. & Natoli, R. (2020). Caspase-1-dependent inflammasomes mediate photoreceptor cell death in photo-oxidative damage-induced retinal degeneration. *Sci Rep* 10, 2263.

Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58849-z>

Monés, J. (n.d.) La BMF explora los últimos avances en investigación en el Congreso ARVO 2016 (Seattle). (2021). *Barcelona Macula Foundation: Research for Vision*.

Disponible en: <https://barcelonamaculafound.org/es/patologias/dmae-degeneracion-macu-lar-asociada-la-edad/>

Layana, A., Minnella, A., Garhöfer, G., Aslam, T., Holz, F., Leys, A., ... Seddon, J. (2017). Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration. *Nutrients*, 9(10), 1120.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9101120>

Kim, T. Y., Kang, H. G., Choi, E. Y., Koh, H. J., Kim, S. S., Lee, J. H., Kim, M., Byeon, S. H., & Lee, C. S. (2020). Prognostic Factors and Long-term Surgical Outcomes for Exudative Age-related Macular Degeneration with Breakthrough Vitreous Hemorrhage. *Korean journal of ophthalmology*, 34(4), 281–289.

Disponible en: <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0014>

Morrow, N. C., Chung, A. T., & Wall, M. (2019). Photopsias. More than just flashes and floaters. *EyeRounds*.

Disponible en: <https://EyeRounds.org/tutorials/photopsias/index.htm>