

Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Revisión etiopatogénica y terapéutica. Actuación del óptico-optometrista en la detección primaria y el seguimiento terapéutico.

Alberto López Miguel - O.C. nº 16.905 - Noelia García Sanchez - O.C. nº 14.241 - Juan C. Nieto Fernandez - O.C. nº 16.136

Introducción. El estudio de la etiopatogenia de la DMAE es primordial para el desarrollo de nuevos tratamientos que provoquen que la DMAE deje de ser la principal causa de pérdida visual irreversible en el mundo occidental a partir de los 50 años.

Metodos. Estudio retrospectivo que incluyó 13 ojos de 13 pacientes diferentes con DMAE. Todos ellos fueron tratados con Bevacizumab intravítreo 1,25 mg. Se valoró la efectividad objetiva del tratamiento a las 6, 12 y 18 semanas mediante AV y tomografía de coherencia óptica.

Resultados. La mejoría de la AV y la reducción del grosor macular central a las 6, 12 y 18 semanas fueron significativas. No se encontró relación significativa entre la reducción del grosor macular y el incremento de AV.

Conclusión. Inyecciones de Bevacizumab intravítreas están asociadas a corto plazo con una mejora de la AV y con un descenso del grosor macular.

PALABRAS CLAVE

DMAE, Bevacizumab, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una patología retiniana de polo posterior

circunscrita al área macular cuya clínica aparece normalmente a partir de los 50 años. Su estudio epidemiológico nos demuestra que es la principal causa de pérdi-

	Pre-tto	6 semanas	12 semanas	18 semanas
AV Media. (LogMAR) (\pm SD)	0,731 (\pm 0,3591)	0,523 (\pm 0,34)	0,554 (\pm 0,37)	0,546 (\pm 0,30)
AV Mediana. (LogMAR) (valor de p*)	0,700	0,400 (p=0,009)	0,400 (p=0,017)	0,500 (p=0,003)
Grosor Macular (μ m). Media (\pm SD)	310,92 (\pm 67,97)	243,38 (\pm 63,94)	256,46 (\pm 59,77)	255,38 (\pm 55,44)
Grosor Macular (μ m). Mediana (valor de p*)	296,00	240,0 (p=0,04)	253,0 (p=0,006)	285,0 (p=0,016)

Tabla.1. Valores de AV (LogMAR) y de grosor macular (μ m) pre-tratamiento, a las 6, 12 y 18 semanas.

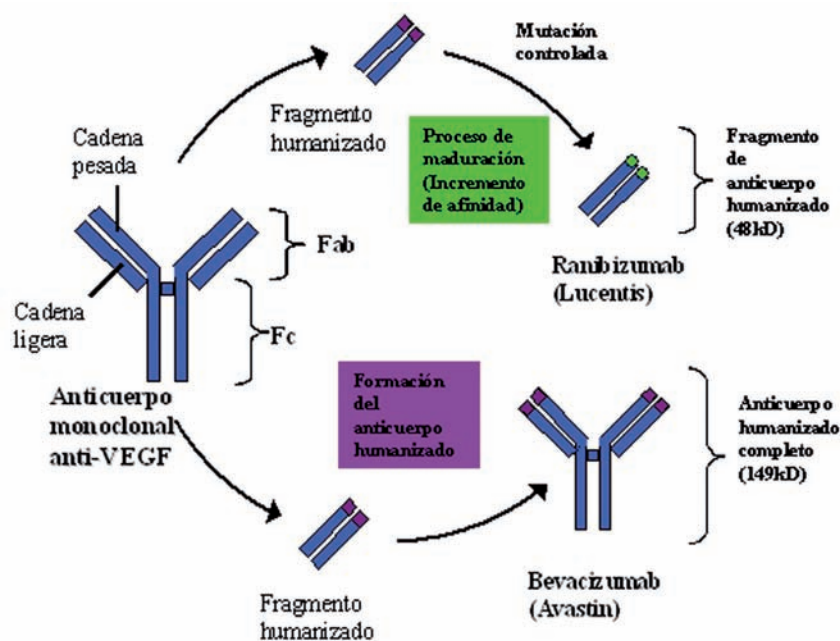


Figura 1. Vías de creación del Ranibizumab y del Bevacizumab.

da visual irreversible en el mundo occidental a partir de dicha edad.¹ Los datos epidemiológicos señalan que existe la misma prevalencia de la enfermedad en su estadio precoz en la raza blanca, negra y latina, pero la raza blanca tiene mayor prevalencia de desarrollo del estadio avanzado de la enfermedad.^{2,3} El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad o para su progresión es el ser o haber sido fumador,^{2,4-6} junto con las características genéticas del paciente.^{7,8} Igualmente, el tener hipertensión arterial y/o hipercolesterolemia pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de la DMAE.^{5,6} Otros factores, como la diabetes, el elevado índice de masa corporal (IMC), la menopausia tardía, la hipermetropía, la ingesta de alcohol e incluso el nivel de estudios del paciente, poseen cierto grado de asociación con el desarrollo de la DMAE.^{5,6,9} Existen también factores que pueden reducir la incidencia de la enfermedad como son la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados omega-3 o la actividad física frecuente.¹⁰⁻¹²

Debido a estos datos epidemiológicos es fundamental la labor del

óptico-optometrista en el screening de la población de riesgo mediante la evaluación del paciente sano con frecuencia anual. En primer lugar se debe realizar anamnesis apropiada, haciendo especial hincapié en los antecedentes familiares del paciente para descartar la posible predisposición genética.⁸ Asimismo se deben realizar tests de despistaje como la rejilla de Amsler, técnica muy sencilla a la vez que accesible y útil, que aporta información fiable en pacientes con agudeza visual (AV) decimal mayor o igual a 0.5.^{13,14} Más sofisticado sería el uso del perimetro de hiperagudeza preferencial (PHP), el cual tiene un mayor sensibilidad que la rejilla de Amsler en la detección de lesiones relativas a la DMAE.¹⁵ También se puede utilizar en la valoración un test específico de sensibilidad de color como es el colorímetro tris-tímulo, ya que los pacientes que sufren DMAE precoz pierden progresivamente su capacidad para distinguir el amarillo del azul (tritanomalia), independientemente de la facoesclerosis del cristalino o de la AV.^{16,17} Finalmente también se puede realizar valoración in vivo del fondo ocular mediante oftal-

moscopia directa o utilizando una cámara digital no midriática, siendo de gran utilidad en el screening para visualizar las alteraciones producidas por la DMAE.¹⁸ El screening cobra gran importancia sabiendo que, cuanto mayor sea la agudeza visual en el momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener una buena agudeza visual al final del tratamiento. Consecuentemente, la derivación del paciente para proceder al diagnóstico precoz es de vital importancia.¹⁹

La DMAE muestra varios signos. Dichos signos deben ser conocidos por el óptico-optometrista para realizar una buena labor de detección precoz. Los signos se pueden clasificar en precoces y tardíos. Dentro del grupo de los precoces estarían descritas las drusas (manchas amarillas en el área macular) y la hiperpigmentación y/o despigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR).

Las drusas pueden clasificarse en duras o blandas. Las drusas duras son pequeños puntos redondos, bien delimitados y con aspecto blanco amarillento, que están asociados a una disfunción focal del EPR. Las drusas blandas poseen mayor tamaño y no están bien delimitadas. Con la evolución de la enfermedad crecen progresivamente, dando lugar a la forma de DMAE atrófica o exudativa. Dentro del grupo de los signos tardíos estarían descritas las áreas de atrofia geográfica, que son áreas perfectamente demarcadas de atrofia del EPR permitiendo la visión de los vasos coroideos. El desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) se produce por la reducción de la conductividad hidráulica de la membrana de Bruch. La neovascularización (NVC) que se produce a través de la membrana de Bruch, creciendo desde la coriocapilar, puede estar delimitada por el EPR o puede extenderse al espacio subretiniano. En función de su facilidad para ser definidas en la retinografía angiofluoresceínica, se pueden clasificar en

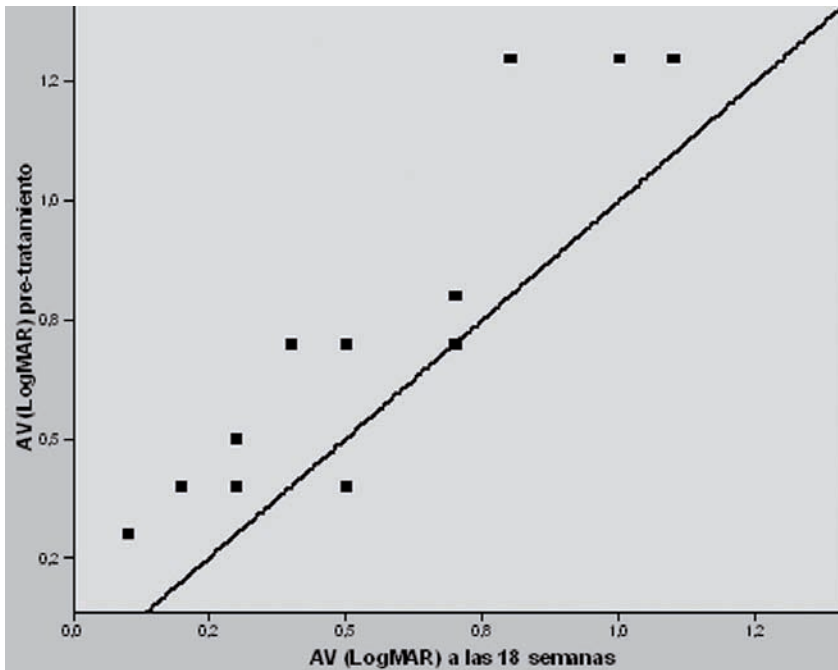


Figura 2. Comparación de la AV (LogMAR) pre-tratamiento y a las 18 semanas de iniciado el tratamiento. La ecuación de la recta es $x=y$. Se puede apreciar como en la mayoría de los casos la AV se ha incrementado o ha permanecido estable.

membranas clásicas u ocultas. Si están bien definidas se denominan clásicas. En el caso contrario, ocultas. La NVC puede evolucionar a DEP hemorrágico, el cual se produce cuando existe rotura de los vasos sanguíneos dentro de la NVC. Dicha hemorragia puede traspasar el EPR y en algunos casos incluso la retina sensorial, provocando hemorragia vítrea. A dichos procesos hemorrágicos le sigue la aparición de tejido cicatricial fibroglial (disciforme), provocando pérdida permanente de visión.²⁰

La DMAE se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos. La DMAE atrófica o seca se caracteriza por la aparición de drusas y áreas de atrofia geográfica del EPR y por tener una progresión más lenta que la de tipo exudativo. Alrededor del 85% de los pacientes desarrolla este subtipo clínico. La otra variante sería la DMAE exudativa o húmeda, la cual se caracteriza por ser, en primer lugar, mucho menos frecuente y, en segundo lugar, por ser más agresiva en la afectación visual debido a la NVC y la subsecuentemente cicatrización.

La etiopatogenia de la DMAE es bastante compleja, su conocimiento no es completo y actualmente sigue en estudio,²¹ pero se pueden describir cuatro procesos que contribuyen a la enfermedad, teniendo también en cuenta la predisposición genética: lipofuscinogénesis, drusogénesis, inflamación local y neovascularización.⁷

La creciente disfunción del EPR debida a la edad produce alteraciones metabólicas en las propias células del EPR, lo cual conlleva a la progresiva acumulación de lipofuscina, es decir, la lipofuscinogénesis. La lipofuscina son gránulos compuestos principalmente de lípidos (50%) y proteínas (44%) procedentes de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores.²² La lipofuscinogénesis está modulada por dos factores: la exposición a luz (espectro visible y UV) y los niveles altos de oxígeno en la retina. La retina es un área altamente oxigenada, posee la tasa más alta de consumo de oxígeno por unidad de peso e, igualmente, es un área de absorción de gran cantidad de luz del espectro tanto visible como ultravioleta (UV). La combinación de ambos factores

favorece el desarrollo de procesos oxidativos, lo cual incrementa el ratio de la lipofuscinogénesis.²³ La relación entre los procesos oxidativos y el desarrollo de atrofia geográfica ha sido confirmado "post mortem" en pacientes que sufrieron DMAE.²⁴

La formación de drusas, drusogénesis, es un proceso lento, complejo y multifactorial que provoca directamente alteraciones estructurales en el EPR, e indirectamente activación del sistema inmune e inflamación local.^{21,25} El análisis inmunohistoquímico de las drusas revela la presencia de numerosas moléculas asociadas al sistema inmune. Especial importancia tiene la presencia de componentes de la cascada de complemento (especialmente el factor H del complemento, CFH), y los complejos de ataque a membrana de complemento (*membrane attack complex*, MAC).²⁶ Dichas moléculas son producidas localmente por el EPR, la coroides y la retina.²⁷ El CFH inhibe la activación del complemento. Por lo tanto, su ausencia, mutación o baja actividad pueden provocar el desarrollo de inflamación local que estimule la drusogénesis.^{7,28}

La NVC es otro proceso característico de la DMAE. Su aparición se puede explicar de la siguiente forma. En condiciones normales existe un equilibrio entre factores pro-angiogénicos (ej. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) y anti-angiogénicos (ej. *pigment epithelium growth factor*, PEDF), aunque dicho equilibrio puede romperse en situaciones de hipoxia o isquemia. El VEGF es una citoquina que incrementa la permeabilidad vascular y la respuesta inflamatoria. Especialmente el VEGF165 juega un papel muy importante en la rotura de la barrera hematorretiniana. En el caso de la DMAE son las reacciones inmunes junto con los procesos de inflamación local los que provocan el desequilibrio entre los distintos factores.^{7,29}

El tratamiento de la DMAE se divide en función del tipo. Actualmente no existe tratamiento curativo

para la DMAE.³⁰ Por lo tanto, la terapéutica se centra en la prevención secundaria. En la DMAE atrófica se ha demostrado que la ingesta de antioxidantes, como la vitamina C y E, los β -carotenos, la luteína, la zeaxatina y el Zinc, reduce la probabilidad de progresión de la DMAE,³¹ pero no hay evidencia de que puedan ejercer un efecto profiláctico en la prevención primaria.^{30,32,33} Otros factores modificadores de la rapidez de la progresión de la enfermedad son el tabaco, el IMC y la ingesta de alcohol.^{3,4}

Los mayores esfuerzos terapéuticos se centran en la DMAE exudativa, ya que es responsable de grave pérdida de visión.³⁴ El objetivo del tratamiento es la resolución de la NVC, y las opciones terapéuticas son las siguientes:

- **Fotocoagulación laser.** Se basa en la ablación térmica de la membrana neovascular. El proceso puede conseguir limitar el crecimiento de la NVC pero a su vez produce un escotoma absoluto del área fotocoagulada. Por lo tanto, si se daña la fovea, la pérdida de visión es significativa.³⁵ Otro handicap derivado es el ratio de recurrencia post-tratamiento. En caso de lesión extrafoveal es del 50%. En lesiones juxtafoveales se incrementa hasta el 80% y en el caso de lesiones subfoveales la AV en el 82% de los casos no supera 1.0 (LogMAR).³⁶ Por lo tanto, esta opción de tratamiento sólo se considera en casos en los que la lesión esté localizada en un área extrafoveal y tanto la cicatriz provocada como la posible recurrencia no afecten al área foveal en un futuro.³⁵

- **Terapia fotodinámica (TFD). Verteporfina (Visudyne®).** La verteporfina es un derivado porfirínico utilizado como agente fotosensibilizante. La TFD es un proceso en dos fases que requiere la administración de un fármaco fotosensibilizante seguido de una activación mediante una fuente luminosa. En el caso de la verteporfina, se utiliza la emisión de un láser rojo no térmico a 689 nm (λ). La absorción de dicha emisión

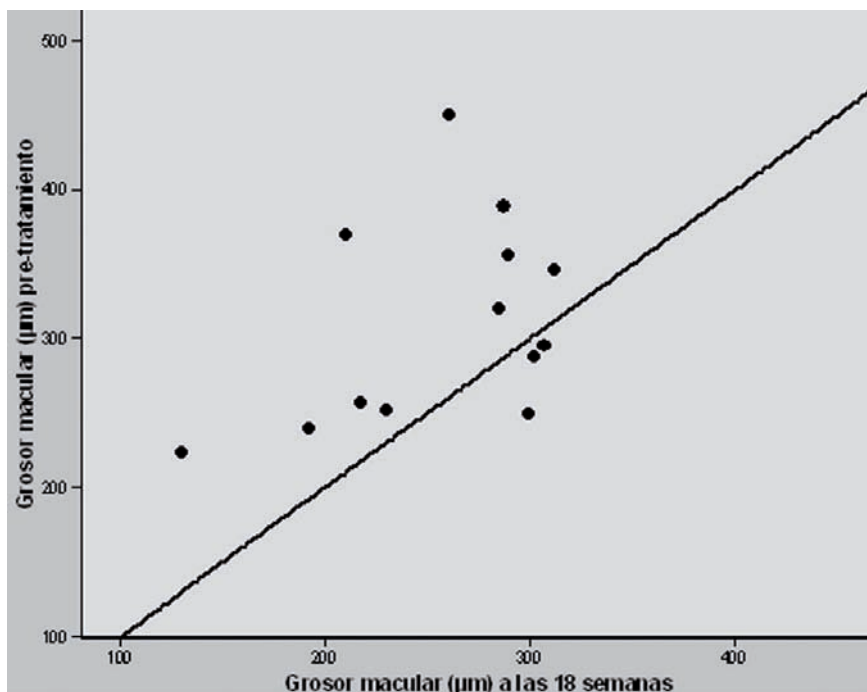


Figura 3. Comparación del grosor macular (μm) medido por el OCT pre-tratamiento y a las 18 semanas de iniciado el tratamiento. La ecuación de la recta es $x=y$. Se puede observar como en la mayoría de los casos el grosor macular se ha reducido o ha permanecido estable, aunque en tres casos se haya incrementado.

provoca la oxidación fotoquímica de las células endoteliales del complejo neovascular.³⁵ Fue el primer medicamento aprobado para el uso en casos de NVC subfoveal porque se conserva tanto la integridad como la función de los fotorreceptores.³⁵ Los resultados no han sido muy esperanzadores, ya que, en los casos en los que la membrana era clásica, el 65% de los pacientes no mantuvo ni incrementó su AV tras 5 años desde el primer tratamiento, y la pérdida media de AV fue de 8 letras en el test de AV estandarizado utilizado (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS).³⁷ Peor pronóstico tienen los pacientes en los que se desarrolla una membrana oculta, ya que el 72% de los pacientes perdió AV a los dos años. La pérdida media fue de 19 letras (ETDRS).³⁸ Aun así, los resultados demuestran que la TFD reduce al 50% el riesgo de pérdida de visión comparado con pacientes que no hayan recibido ningún tratamiento.³⁵

- **Antiangiogénicos (anti-VEGF).** La TFD y la fotocoagulación laser pueden ser efectivos en el tratamiento puntual de una lesión, pero no previenen la aparición de lesiones

futuras. El objetivo de los nuevos tratamientos antiangiogénicos es inhibir la actividad del VEGF, ya que es un importante mediador en el desarrollo de la NVC retiniana.³⁹ Los anti-VEGF son administrados de forma intravítrea, ya que su administración sistémica puede conllevar serios efectos adversos como el tromboembolismo y la hipertensión.⁴⁰ Aun así, hay que tener en cuenta el riesgo post-punción intravítrea de producir endoftalmitis, entre 0.05% y 1.9%.⁴¹

- **Pegabtanib (Macugen, Pfizer).** El pegabtanib es un aptámero compuesto de ácido ribonucleótido (RNA) que se une al VEGF165 de forma selectiva y competitiva inhibiendo la angiogénesis. Se administra de forma intravítrea (0.3mg) y con una frecuencia de 6 semanas, ya que es rápidamente degradado por los enzimas intraoculares. Los resultados demostraron que a los dos años el 59% de los pacientes tratados perdió menos de 15 letras (ETDRS).⁴² El beneficio terapéutico es comparable a la TFD y, por el contrario, produce mayor incomodidad a los pacientes porque tienen que recibir tra-

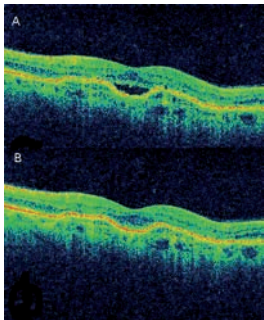


Figura 4. A. OCT macular pre-tratamiento, donde se observa desprendimiento neurosensorial (DNS) del área subfoveal. B. OCT macular a las 12 semanas del primer tratamiento.

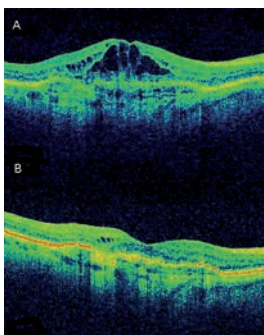


Figura 5. A. OCT macular pre-tratamiento donde se observa un DNS, LIR, edema macular quístico (EMQ) y alteración del EPR. B. OCT macular a las 12 semanas del tratamiento antiangiogénico. Se observa que el DNS y el EMQ han desaparecido, pese a que persiste algo de LIR.

tamiento intravítreo con una frecuencia alta.³⁵ La posible causa por la que pegaptanib no consigue buenos resultados inhibiendo la NVC es porque las membranas neovasculares contienen similar cantidad de mRNA tanto para el VEGF165 como para el VEGF121, y el VEGF121 no es inhibido por el pegaptanib. Además, el VEGF165 puede pasar a VEGF110 por acción enzimática, no siendo este último tampoco inhibido por el pegaptanib.⁴⁰

- **Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc.).** Es un fragmento humanizado y recombinado de un anticuerpo. Su peso molecular es de 48-kDa y es capaz de inhibir todas las formas biológicas del VEGF con gran afinidad.⁴⁰ Su administración es intravítrea. Actualmente existe un estudio pro-

tolizado comparativo de dos dosis diferentes, 0.3mg y 0.5mg. Los primeros resultados al año de tratamiento demostraron un incremento medio de AV entre 12 y 24 letras (ETDRS) para los pacientes que recibieron la dosis de 0.3mg, variando en función de la AV pre-tratamiento; mientras que para la dosis de 0.5mg la mejoría se situó entre 17 y 24 letras (ETDRS), siendo significativamente mejor comparado con los pacientes que fueron tratados con TFD. Todos los pacientes poseían membranas neovasculares clásicas.⁴³ En otro estudio, los resultados fueron analizados después de dos años de tratamiento. Para el grupo de 0.3mg y el grupo de 0.5mg la mejoría media fue respectivamente de 20 y 21 letras (ETDRS), en comparación con los pacientes que recibieron el placebo.⁴⁴

- **Bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc.).** Al igual que el Ranibizumab, inhibe todas las formas biológicas del VEGF. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa, mientras que Ranibizumab es un fragmento del mismo. Ambas proteínas fueron genéticamente diseñadas partiendo del mismo anticuerpo monoclonal (Fig. 1). Aunque su diferencia radica en que el Bevacizumab tiene dos lugares de unión al VEGF, mientras que el Ranibizumab tiene de tres a seis veces más afinidad debido a que ha sido artificialmente mutado.⁴⁵ El Bevacizumab fue primariamente diseñado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.⁴⁶ Su uso terapéutico para la DMAE no está legalmente aceptado, así que sólo se puede emplear como uso compasivo. Los resultados a corto plazo (3 meses) han demostrado un incremento significativo de la AV y una reducción del grosor macular respecto de la situación inicial.⁴⁷⁻⁵¹ Dichos resultados siguieron siendo significativos a los 6 meses.^{52,53}

El objetivo de este estudio es valorar objetivamente la eficacia del

tratamiento con un fármaco no convencional de nueva aplicación (Bevacizumab), perteneciente al grupo de los anti-angiogénicos, en pacientes diagnosticados de DMAE exudativa.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 13 pacientes diagnosticados de DMAE exudativa, los cuales desarrollaron neovascularización activa y recibieron tratamiento mediante inyección intravítrea de Bevacizumab (1.25mg). Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes: ser mayor de 50 años, haberse realizado una tomografía de coherencia ocular y una angiografía fluoresceínica diagnóstica de DMAE neovascular. Se excluyeron todos los pacientes que habían sido tratados previamente por DMAE exudativa o padecían de cualquier otro tipo de enfermedad retiniana conocida. Todos los pacientes recibieron valoración de su condición visual en la primera visita. Dicha evaluación comprendía la anamnesis, la AV sin refracción, la AV con su mejor graduación óptica, evaluación de la musculatura ocular extrínseca e intrínseca, evaluación del segmento anterior, toma de presión intraocular (PIO) con tonómetro de no contacto (NIDEK RKT-7700, NIDEK, CO, LTD, Gamagori, Japan), evaluación del polo posterior, medida del grosor macular con el tomógrafo de coherencia óptica (OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) y realización de retinografía angiofluoresceínica en los casos determinados por el facultativo. Los datos extraídos para el estudio fueron la AV con la mejor graduación en la primera y sucesivas visitas, así como el grosor del área macular (1mm de diámetro central) obtenido por el OCT en cada visita. La AV fue tomada en nomenclatura decimal. Para el estudio estadístico se traspasó a LogMAR. En el estudio de la eficacia del tratamiento se incluyen los datos aportados por el instrumento OCT, debido a que ya ha sido anteriormente validado

para el análisis de las características morfológicas oculares.^{54,55} Se debe tener en cuenta siempre que la medición del grosor macular del aparato OCT es la correcta, ya que en los pacientes con DMAE exudativa la medición automática de los límites internos y externos retinianos puede ser incorrecta, especialmente en los casos donde existe líquido subretiniano.⁵⁶ En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado del paciente y la autorización del uso compasivo del Bevacizumab por parte del Ministerio de Sanidad, ya que cuando se realizó este estudio todavía no existía ningún antiangiogénico no selectivo comercializado en España. Bajo las condiciones de asepsia adecuadas el facultativo procedió a inyectar 1,25 mg de Bevacizumab intravítreo vía pars plana. El re-tratamiento con Bevacizumab se determinó según la resolución o no de la neovascularización retiniana, teniendo en cuenta la presencia de Edema Macular (EM), de líquido intrarretiniano (LIR) y/o de líquido subretiniano (LSR) en el OCT, la evolución de la AV y la aparición de nuevas hemorragias en el fondo de ojo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL). Se analizaron los resultados de la AV y del grosor macular obtenidos en las distintas visitas. En primer lugar se determinó si la muestra inicial era paramétrica. En el caso de que no fuese paramétrica se analizarían las medianas utilizando el test de Friedman y el de Wilcoxon. Igualmente se analizó si existía relación entre la variación de AV y la variación del grosor macular tras el tratamiento con el test de Spearman. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $75,23 \pm 8,3$ años. La media de inyecciones intravítreas de Bevacizumab que recibió cada paciente fue de $2,38 \pm 0,5$ durante las 18

semanas de duración del estudio. El coeficiente de asimetría de la muestra pre-tratamiento de la AV y del grosor macular fue 0,750 y 0,599, respectivamente, por lo que sólo pudo ser validado el análisis estadístico no paramétrico. Tanto la mejora de la AV como la reducción del grosor macular central a las 6, 12 y 18 semanas respecto del valor pre-tratamiento resultaron ser significativos (**Tabla 1**). No se encontró relación significativa entre la reducción del grosor macular y el incremento de AV (Rho de Spearman: 0,341. $p=0,254$).

CONCLUSIONES

Las terapias antiangiogénicas han emergido con gran fuerza en el panorama actual para el tratamiento de la DMAE exudativa. Estudios preliminares han demostrado la eficacia tanto en la mejora de la AV como en la mejora de la morfología retiniana en pacientes tratados con Ranibizumab,^{43,44} el cual ya ha sido aprobado por el Ministerio de Sanidad para su utilización en la DMAE exudativa.

Este estudio retrospectivo incluye 13 ojos de 13 pacientes diferentes con neovascularización retiniana secundaria a DMAE. Todos ellos fueron tratados con Bevacizumab intravítreo 1,25 mg (Avastin). A las 6, 12 y 18 semanas de seguimiento la AV se incrementó de forma significativa (**Tabla 1**). A su vez, se produjo una disminución del grosor macular central (OCT) también de forma significativa (**Tabla 1**), aunque dicha correlación no fue significativa, lo cual ha sido ya descrito por otros autores.⁵⁷

El análisis de los resultados demuestra que inyecciones de Bevacizumab intravítreas están asociadas a corto plazo con una mejora de la AV (**Fig. 3**), con un descenso del grosor macular (**Fig. 4**) y con la normalización de las estructuras anatómicas retinianas (**Fig. 5 y 6**) en pacientes con neovascularización secundaria a DMAE. Dichos datos concuerdan con los

estudios hasta ahora realizados, donde no sólo se producía estabilización de la AV, sino incluso incremento de la misma a los 3 y 6 meses.⁴⁷⁻⁵³

El problema básico del Bevacizumab es que carece de aprobación formal y sólo puede ser utilizado vía uso compasivo, a través del Ministerio de Sanidad. Así mismo el coste por dosis de Bevacizumab intravítreo es significativamente menor que el coste de Pegaptanib o Ranibizumab, controversia que ha llegado incluso a publicaciones no científicas.⁵⁸

Las principales limitaciones del estudio son la ausencia de controles randomizados, el número limitado de pacientes y el tiempo limitado de seguimiento, por lo que son necesarios estudios con más largo seguimiento para asegurar la eficacia de este tratamiento. A su vez, también son necesarios estudios comparativos o revisiones sistemáticas con los otros agentes antiangiogénicos (Pegaptanib o Ranibizumab).⁵⁹

Es importante para el óptico-optometrista poseer el conocimiento necesario sobre las nuevas terapias en la patología ocular, en este caso la DMAE (antiangiogénicos), para implicarse en la valoración ocular del paciente, siendo un agente activo en el sistema de salud comunitario. Las vías normalizadas para incorporarse a dicho sistema son el screening de la población sana y la educación para la salud de la misma. Sin tener en cuenta el impacto económico que produce en la sociedad la DMAE,⁶⁰ la AV previa y la AV post-tratamiento son claves para mantener la calidad de vida que permita realizar las tareas cotidianas. Por lo tanto, la detección precoz es prioritaria.¹⁹

Por último, el optico-optometrista está involucrado en la atención visual avanzada de los pacientes con DMAE a través del área que ocupan tanto las ayudas de baja visión como la rehabilitación visual.⁶¹⁻⁶⁴ ●

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004 Mar;137(3):486-95.
2. Klein R. Overview of progress in the epidemiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 Jul-Aug;14(4):184-7.
3. Clemons TE, Milton RC, Klein R, et al. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):533-9.
4. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Oct 1;156(7):589-98.
5. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1280-7.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2224-32.
7. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006 May-Jun;58(3):353-63. Review.
8. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Mar;27(3):269-75. Review.
9. Buch H, Vinding T, La Cour M, et al. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Aug;83(4):409-18.
10. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol*. 2007 May;125(5):671-9.
11. Chua B, Flood V, Rochtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006 Jul;124(7):981-6.
12. Knudtson MD, Klein R, Klein BE. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2006 Dec;90(12):1461-3.
13. Tornambe P, Augustin AJ, Offermann I, Lutz J, et al. Comparison of the original Amsler grid with the modified Amsler grid: result for patients with age-related macular degeneration. *Retina*. 25(4):443-445, June 2005
14. Crossland, Michael; Rubin, Gary. The Amsler chart: absence of evidence is not evidence of absence. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar; 91(3):391-393.
15. Preferential Hyperacuity Perimeter Research Group. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina*. 2005 Apr-May;25(3):296-303.
16. Arden GB, Wolf JE. Colour vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep; 88(9):1180-1185.
17. Frennesson JC, Nilsson UL, Nilsson SE. Colour contrast sensitivity in patients with soft drusen, and early stage of ARM. *Doc Ophthalmol*. 1995;90:377-86.
18. Muller A, Vu HT, Ferraro JG, et al. Rapid and cost-effective method to assess vision disorders in a population. *Clin & Experiment Ophthalmol*. 2006 Aug 34(6):521-525.
19. Loewenstein A; Richard & Hinda Rosenthal Foundation. The significance of early detection of age-related macular degeneration: Richard & Hinda Rosenthal Foundation lecture, The Macula Society 29th annual meeting. *Retina*. 2007 Sep;27(7):873-8.
20. Kanski, Jack J. *Oftalmología clínica*. Edit: Elsevier. 5ª Edición. pp 398-427.
21. Nussenblatt RB, Ferris F III. Age-related macular degeneration and the immune response: implications for therapy. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct;144(4):618-26.
22. Sparrow JR, Boulton M. RPE lipofuscin and its role in retinal pathobiology. *Exp Eye Res*. 2005 May;80(5):595-606.
23. Seddon JM, Hennekens CH. Vitamins, minerals, and macular degeneration: promising but unproven hypotheses. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:176-9.
24. Shen JK, Dong A, Hackett SF, et al. Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol*. 2007 Dec;22(12):1301-8.
25. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LVA. Role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002 Sep;134(3):411-31.
26. Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr;51(2):137-52. Review.
27. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis and dense deposit disease. *FASEB J*. 2000;14:835-846.
28. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2001 Nov;20(6):705-32. Review.
29. Adams AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005 Feb-Mar;25(2):111-8.
30. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Oct 13;335(7623):729.
31. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417-36.
32. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007 Sep;125(9):1225-32.
33. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD000253
34. Votruba M, Gregor Z. Neovascular age-related macular degeneration: present and future treatment options. *Eye*. 2001 Jun;15(Pt 3):424-9.
35. Schmidt-Erfurth UM, Pruenke G. Management of neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2007 Jul;26(4):437-51.
36. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1994 Apr;112(4):500-9.
37. Treatment of Age-Related Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP report no. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Sep;244(9):1132-42.
38. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*. 2001 May;131(5):541-60.
39. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669-76. Review.
40. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2002.e1-12.
41. Takeda AL, Colquitt J, Clegg AJ, Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1177-82.
42. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006 Jun;113(6):992-1001.
43. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct 17.
44. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
45. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol*. 1999 Nov 5;293(4):865-81.
46. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 29;333(2):328-35. Review.
47. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Apr-May;27(4):439-44.
48. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):510-2.
49. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IbENA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Oct;47(10):4569-78.
50. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul;142(1):1-9.
51. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Apr;26(4):383-90.
52. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, et al. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Jul-Aug;27(6):701-6.
53. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar K, et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Eye*. 2007 Sep 21;
54. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260-70.
55. Voo I, Mavrouides EC, Puliafito CA. Clinical applications of optical coherence tomography for the diagnosis and management of macular diseases. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17:21-31.
56. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113:285-93.
57. Abrahám-Marín ML, Cortes-Luna CF, Alvarez-Rivera G, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 May;245(5):651-5.
58. Perancho I. El controvertido precio de una terapia para poder ver. *El mundo. Salud (suppl)*. Oct 2006.Nº679
59. Takeda AL, Coquitt J, Clegg AJ, Jones J. Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1177-82.
60. Lotery A, Xu S, Zlatava G, Loftus J. Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*. 2007 Oct;91(10):1303-7.
61. Gupta OP, Brown GL, Brown MM. Age-related macular degeneration: the costs to society and the patient. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007 May; 18(3):201-5. Review.
62. Covert D, Berdeaux G, Mitchell J, et al. Quality of life and health economic assessments of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jan;52 Suppl 1:S20-5. Review.
63. Colenbrander A, Goodwin L, Fletcher DC. Vision rehabilitation and AMD. *Int Ophthalmol Clin*. 2007 Winter;47(1):139-48. Review.
64. Edmonds SA, Edmonds SE. New evidence that vision rehabilitation is a key component in the management of patients with macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Jun;17(3):278-80. Review.