

Conceptos generales

Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad

J. Casado. Adjunto Oftalmología. Unidad Vítreo-Retina. Hospital Universitario Mútua deTerrassa.

Correspondencia: E-mail: oftalmo@mutuaterrassa.es

Introducción

La maculopatía asociada a la edad (MAE) es una enfermedad que se caracteriza por la aparición de alteraciones degenerativas (drusas de pequeño tamaño más alteraciones pigmentarias) progresivas en la retina del área macular y de inicio hacia la quinta década de vida, sin alteración visual significativa. La DMAE atrófica es una forma avanzada de MAE que se manifiesta, habitualmente, con alteraciones retinianas que se acompañan de una progresiva atrofia del epitelio pigmentario retiniano en la mácula, que se traduce en una disminución progresiva de la agudeza visual y aparición de escotoma central a lo largo de los años. La DMAE neovascular es la otra forma avanzada de MAE. Se caracteriza por la aparición de membrana neovascular coroidea, que puede manifestarse como desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina o del neuroepitelio, tanto seroso como hemorrágico, exudación hacia el tejido retiniano y, finalmente, áreas de fibrosis subretinianas en la región macular.

Las previsiones de la OMS sugieren que, en las próximas décadas, la DMAE triplicará su prevalencia como consecuencia del incremento de longevidad de las sociedades industrializadas. Además, por el grado de incapacidad que genera, se apunta a que la DMAE será uno de los problemas sociosanitarios más importantes del siglo.

Sistemas de clasificación

A la hora de hacer el diagnóstico de las lesiones enmarcadas bajo el concepto de DMAE, es imprescindible recurrir a las definiciones y métodos propuestos por sistemas de clasificación reproducibles, tanto para realizar estudios epidemiológicos comparables, como para ofrecer una alternativa terapéutica correcta. Actualmente, los dos sistemas de clasificación más utilizados son el sistema Wisconsin¹ (traducción abreviada de Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System) y el sistema de clasificación internacional² (traducción abreviada de International Classification End Grading System For Age-related Maculopathy And Age-related Macular Degeneration). Ambos definen las características de las lesiones primarias, tanto de la maculopatía como de la DMAE, a partir de imágenes

fotográficas del fondo de ojo. Para Wisconsin, drusa blanda se define a partir de 125 micras y para el Sistema Internacional sería a partir de 65 micras.

Prevalencia

Los estudios poblacionales han permitido conocer la prevalencia tanto de las formas iniciales como la de las avanzadas en los distintos grupos de edad. En términos globales, la prevalencia de la MAE se incrementa a partir de los 40 años, con una gran variabilidad en las frecuencias de las diferencias en la clasificación de las drusas según su tipo y tamaño. En términos generales, se ha estimado que la prevalencia de MAE es de un 15% en los sujetos con edad entre 65 y 74 años, de un 25% en los de 75 a 84 años y de un 30% en los mayores de 85 años.

La DMAE es frecuente en los menores de 65 años, pero su prevalencia aumenta de manera exponencial a partir de los 70 años. La prevalencia global de DMAE se estima en un 1% para las personas entre 65 y 74 años de edad, un 5% para aquellos entre 75 y 84 años de edad, y un 13% para el grupo mayor de 85 años. Existe una menor variabilidad en la prevalencia de la DMAE, lo cual debe deberse no sólo a su menor frecuencia, sino también a una mayor concordancia en los criterios diagnósticos de la forma atrófica y neovascular.

Vale la pena mencionar el metaanálisis "Prevalencia de la degeneración macular en Estados Unidos"³, que analiza los resultados de estudios realizados previamente en poblaciones que no han recibido antioxidantes. Considerando variables como la edad, la raza y el sexo, concluyen que, en Estados Unidos, el 1,47% de la población padece DMAE, el 0,81% posee una forma atrófica en al menos un ojo y el 1,02% una forma neovascular en al menos un ojo.

De la misma manera, se estima que, en Estados Unidos, el número de individuos con DMAE en el año 2000 era aproximadamente de 1,75 millones, y que esta cifra aumentará en al menos un 50% para el año 2020, correspondiendo a 2,95 millones de afectados. Aplicando los mismos criterios, se estima que en Europa occidental actualmente existen 3,5 millones de personas con DMAE, y en 2020 serán 4,8 millones.

Según la pirámide poblacional española, las estimaciones son que en 2015, 400.000 pacientes sufrirán DMAE y más de 1 millón de personas puede considerarse población de riesgo⁴.

Tradicionalmente, se ha dicho que la DMAE atrófica es más frecuente que la neovascular, pero lo cierto es que la relación entre una forma y otra varía según los diferentes estudios realizados. Tanto el estudio Rotterdam⁵ (realizado en Holanda), el Blue Mountains⁶ (en Australia), el Beaver Dam⁷ (en Wisconsin, en Estados Unidos), como el VIP australiano⁸ encuentran una

Tabla 1. Muestra resumen de estudios de prevalencia de MAE y DMAE (datos acumulados)

Estudio	Número	Grupos edad	MAE %	DMAE %
Rotterdam. Holanda (5)	4.611	50/65	2,4	0,2
		65/80	9,2	3,2
		>80	15	11
BlueMountains. Australia (6)	3.585	50/65	2,1	0,2
		65/80	9,7	3,7
		>80	28	20
Beaver Damm. EE.UU (7)	4.926	50/65	12	0,6
		65/80	24	1,4
		>80	35	10
Santiago Comp. España (10)	474	55/65	17,1	1,2
		65/75	16,3	3,2
		>75	30,7	6,3
ARIC. EE.UU., caucásico (11)	6.190	40/60	7	0,1
		60/70	14	0,5
		>70	-	-
LALES. EE.UU. (12)	6.357	50/65	16	0,5
		65/80	24	1,7
		>80	30	8,4

mayor proporción de lesiones neovasculares que de lesiones atróficas en todos los grupos de edad (Tabla 1).

La acumulación de datos de los tres primeros estudios arroja una relación aproximada de 2:1 entre lesiones neovasculares y atróficas, que disminuye a partir de los 85 años. Por otra parte, el estudio Reykjavic⁹ en Islandia, y el de Santiago de Compostela¹⁰, en España, refieren una mayor prevalencia de degeneración macular atrófica.

Incidencia y evolución natural

Los estudios de prevalencia e incidencia han dado a conocer la envergadura de la DMAE en la población adulta y, al mismo tiempo, han permitido definir la progresión de esta enfermedad junto con el papel de los componentes primarios de la MAE, no sólo como manifestaciones iniciales de la enfermedad, sino también como posibles factores de riesgo retinianos para la aparición de formas más avanzadas de DMAE. De la población afectada de MAE, el 20% desarrollará formas avanzadas; la mitad de forma atrófica y la otra mitad de forma exudativa.

Todos los resultados obtenidos hasta ahora señalan que la aparición de DMAE está estrechamente ligada a la presencia inicial de algún tipo de maculopatía relacionada con la edad¹³. Según el estudio Beaver Dam, el mayor riesgo de progresión a DMAE se establece por la presencia de drusas como las definidas en combinación con grandes áreas de cualquier tipo de drusas y alteraciones del epitelio pigmentario.

El estudio Beaver Dam determinó, tras diez años de seguimiento, que la incidencia global de MAE para un ojo es del 8,9%¹⁴. Previamente, ya había establecido que una de cada tres personas de 70 años o más tendrá lesiones compatibles con maculopatía relacionada con la edad en un periodo de cinco años, y esta enfermedad progresará a una forma más avanzada a partir de los 80 años. Reafirmando el papel de la edad en esta enfermedad, se ha visto que las personas de 75 o más años de edad tienen una probabilidad 14 veces mayor de desarrollarla que en aquellos entre 43 y 54 años.

Hasta ahora, se ha considerado la presencia de drusas blandas y alteraciones del epitelio pigmentario como importantes factores de riesgo para la progresión de la MAE. El estudio de incidencia a diez años realizado por Beaver Dam concluyó que grandes áreas de drusas duras aumentan el riesgo de aparición de alteraciones del epitelio pigmentario en 3,3 veces

y aumentan el riesgo de desarrollo de drusas blandas grandes (>125 micras) en 2,7 veces¹⁴. Bressler et al.¹⁵ determinaron que el riesgo relativo de desarrollar DMAE de tipo exudativo es 2,4 y 2,5, ante la presencia de drusas grandes e hiperpigmentación focal del epitelio pigmentario de la retina, respectivamente.

En cuanto al riesgo de afectación del segundo ojo, sabemos que varía en función del tipo de lesiones del primero. En presencia de DMAE neovascular en un ojo, el riesgo acumulado de desarrollar una lesión exudativa en el segundo ojo es del 4% al 13% a los 12 meses, del 10% al 22% a los 24 meses y del 17% al 29% a los 36 meses. El Macular Photocoagulation Study Group¹⁶ determinó que, en los pacientes con membrana neovascular coroidea extrafoveal unilateral y ojo contralateral sano, el riesgo acumulado de aparición de una lesión neovascular en este último es de un 28% a los cinco años. Todo lo anterior refuerza la necesidad de examinar cuidadosamente ambos ojos en los pacientes con lesiones unilaterales iniciales o avanzadas, dado el alto riesgo de progresión de la enfermedad y la afectación bilateral.

Degeneración macular como causa de pérdida de visión

La DMAE constituye la principal causa de ceguera legal en los sujetos adultos de origen europeo¹⁷⁻²⁰. En Occidente, es la principal causa de ceguera irreversible en el grupo comprendido entre los 65 y 74 años de edad y la segunda en la población de 45 a 69 años. Una vez más, las cifras varían según el lugar del mundo donde se haya realizado el estudio. En el año 2000, se estimó que el 54% del total de ciegos legales de Estados Unidos, de raza caucásica y mayores de 40 años, se debían a DMAE, seguida de lejos por las cataratas, con un 9%. Debe tenerse en cuenta que estas cifras no son aplicables a la población afroamericana, en la cual la DMAE es la tercera causa de ceguera legal²¹, en concordancia con la menor prevalencia de la enfermedad. En Australia se estima que el 13% de los ciegos legales que gozan de pensión se deben a DMAE²² (Figura 1).

La disminución de la visión no es privativa de las formas avanzadas, ya que el estudio Beaver Dam comprobó que la presencia de drusas y alteraciones del epitelio pigmentario de la retina también la podía justificar, en ausencia

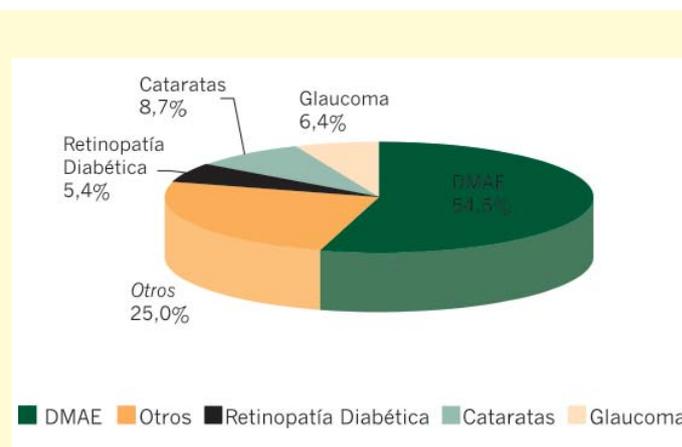


Figura 1. Causas de ceguera legal en mayores de 50 años en los países desarrollados

de atrofia o neovascularización²³. En las formas avanzadas, un 57% tuvo una pérdida de visión moderada tras 12 meses de seguimiento. Asimismo, en el estudio de Macular Protoagulation Study Group¹⁶ se observa que el 26% de los pacientes con DMAE neovascular unilateral experimentan una caída de la agudeza visual a valores <20/200 por aparición de neovasos coroideos en el segundo ojo tras cinco de seguimiento.

Perfil del paciente. Impacto social

La DMAE es una enfermedad que puede conducir a la ceguera legal en 5 años. Reduce seriamente las capacidades del paciente y genera comorbilidad. Afecta profundamente a la calidad de vida (QoL) del paciente y tiene peor impacto que el IAM, AVC o SIDA según la percepción de los pacientes con gran pérdida de autoestima y aislamiento²⁴ (Figura 2).

El perfil de un paciente afectado de DMAE sería el de una persona en edad de jubilación con patología sensitiva ocular o auditiva asociada, alguna otra enfermedad cardiovascular y cierto grado de trastorno psicomotriz y/o emocional²⁵.

La independencia de los pacientes se halla severamente afectada para la consecución de tareas finas como atención al correo, documentación, telefonía, identificación de personas, y se pierde la capacidad de realizar desplazamientos en coche o transporte público, así como labores básicas de intendencia en sus domicilios (Figura 3).



Figura 2. Valores de preferencia asignados a diversas enfermedades

20/30	Dificultad en lectura, necesidad lupas
20/50	Dificultad en la conducción
20/80	Dificultad en lectura, necesidad ayudas visuales
20/160	No concesión carnet conducir
20/200	Ceguera legal
20/300	Imposibilidad de cuidar de uno mismo
20/500	Imposibilidad total de lectura
20/600	Problemas de orientación y movilidad

Figura 3. Pérdidas de independencia según agudeza visual

Adaptado de Stevenson MR, et al. *Br J Ophthalmology* 2004;88:1125-30.

Por todo ello, la necesidad de asistencia socio-sanitaria se multiplica ante esta enfermedad altamente invalidante. Se destinan 6 veces más recursos en asistencia domiciliaria en pacientes con ceguera legal respecto a pacientes con visión normal.

Los gastos sociales relacionados con registros y beneficios por invalidez, rehabilitación, seguridad social, carga familiar, etc. se calculan en 12.000 €/año. Y, en cuanto al abordaje sanitario de la DMAE con visitas, pruebas, terapias, se calcula en otros 12.000 €/año²⁶.

De estos datos, se derivan presupuestos por paciente/año que superan enfermedades tan costosas como las demencias y alteraciones psiquiátricas, artropatías invalidantes o accidentes cerebrovasculares.

En la Comunidad Económica Europea, el gasto medio anual socio-sanitario para la DMAE se situaría en unos 200 millones de euros entre las economías más avanzadas. Este dato quedaría íntimamente relacionado con los índices de prevalencia según el envejecimiento poblacional. La DMAE es un problema que afecta de manera directa y dramática a los pacientes y familiares, pero de una manera íntimamente relacionada con los profesionales sanitarios e instituciones gubernamentales. Por tanto, la DMAE es considerada actualmente una auténtica prioridad en salud pública²⁷. Más aún, teniendo en cuenta las previsiones de que la población mundial mayor de 60 años se duplique en los próximos 15 años, llegando al 1,2 billones de personas, sería imprescindible destinar recursos para conseguir detectar a las personas susceptibles de padecer la enfermedad y aplicar terapias profilácticas para evitar el desarrollo de las formas invalidantes y costosas de la misma.

Bibliografía

1. Klein R, Davis M, Magli Y, et al. The Wisconsin age related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 1991;98:1128-34.
2. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39:367-374.
3. Friedman D, O'Colmain B, Munoz B, et al. Eye Diseases Prevalence Research Group. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
4. Gómez-Ulla F. Estudio prevalencia DMAE. *Archivos Sociedad Española Oftalmología* 2001;76.
5. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-10.
6. Mitchell P, Smith W, Attebo K. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-60.
7. Klein R, Klein B, Linton K. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
8. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, et al. The prevalence of age related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2000;107:1593-600.
9. Laatikainen L, Hirvela H. Prevalence and visual consequence of macular changes in a population aged 70 years and older. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;73: 105-10.
10. Lagos JR. *Prevalencia de la degeneración macular asociada a la edad en una población hospitalaria del área sanitaria de Santiago de Compostela. Thesis Doctoralis.* Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 2001;133.
11. Klein R, Clegg L, Cooper L, et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 1203-10.
12. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-97.
13. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.

14. Klein R, Klein B, Tomany S, *et al.* Ten-year incidence and progression of age related maculopathy: The Beaver Dam eye study. 109, 1767-1779. *Ophthalmology* 2002; 109:1767-1779.
15. Bressler SB, Maguire MG, *et al.* Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular degeneration. Macular photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;144:42-47.
16. Macular Photocoagulation Study Group. Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1189-99.
17. Klein R, Klein BE, Linton KL, *et al.* The Beaver Dam eye study: Visual acuity. *Ophthalmology* 1991;98:1310-5.
18. Munoz B, West SK, Rubin GS, *et al.* Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-825.
19. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, *et al.* Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:653-8.
20. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2001;108:960-967.
21. Friedman D, Katz J, Bressler N, *et al.* Racial differences in the prevalence of age related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106:1049-55.
22. Banks CN, Kratochvil R. Causes of blindness in Australia: analysis of pensions granted by the Department of Social Security on the ground of blindness for the year ending 30 June 1984. *Aust N Z J Ophthalmol* 1985;14:263-8.
23. Klein R, Wang J, Klein BEK, *et al.* The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:182-91.
24. SST Research group. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1597-628.
25. Brody, *et al.* Social prospection and visual impairment in age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1893-980.
26. Bonastre J, *et al.* *European Health Economic. Highligh reports*, 2005.
27. Bonastre J, *et al.* *Pharmacoeconomics* 2005;21:181-90.

Genética y degeneración macular asociada a la edad

R. Navarro Alemany. *Unidad de Retina. Instituto de Microcirugía Ocular de Barcelona.*

Correspondencia: Calle Munner, 10. 08022 Barcelona

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) puede ser definida como una degeneración progresiva del complejo fotorreceptores-epitelio pigmentario de la retina (EPR)-membrana de Bruch en la parte central de la retina. La DMAE es la principal causa de discapacidad visual en personas de edad avanzada en los países desarrollados. Un 30% de adultos mayores de 75 años presentan algún signo de maculopatía y un 6-8% de éstos presenta la forma más avanzada de la enfermedad, la cual es responsable de la pérdida de agudeza visual más severa^{1,2}.

El conocimiento acerca de la DMAE está evolucionando y el interés en la base genética de la misma se ha incrementado en los últimos años. Actualmente, se cree que en la etiología de dicha enfermedad juegan un papel importante las interacciones entre factores genéticos y ambientales.

Factores ambientales

Actualmente, los factores de riesgo más asociados a DMAE son la edad y el hábito tabáquico^{1,3-6}. Otros factores, si bien su relación es menos consistente, son la obesidad, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la exposición a la luz⁷.

Factores genéticos

Varios estudios epidemiológicos han encontrado un claro componente genético en la DMAE ya que, basándose en estudios familiares y estudios en

gemelos, los familiares de un paciente afectado presenta un mayor riesgo de padecerla⁸⁻¹¹. Seddon *et al.* demostraron que la prevalencia en familiares era significativamente mayor en relación a un grupo control (23,7% vs. 11,6%)¹².

A. Estudios de ligamiento

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios de ligamiento intentando identificar las regiones genómicas que contienen un locus de susceptibilidad para DMAE. Estos estudios buscan regiones del cromosoma que comparten familiares cercanos afectados de la enfermedad. La evidencia más fuerte de ligamiento ha sido encontrada en las regiones cromosómicas en 1q31-32 y 10q26 en diferentes estudios, y confirmadas por metaanálisis de 6 bases de datos¹³. Este metaanálisis también encontró cierta evidencia de ligamiento en cromosomas 2p, 3p, 4q, 12 q y 16 q.

B. Escrutinio de genes candidatos

Las similitudes existentes entre el fenotipo de algunas enfermedades maculares hereditarias de aparición temprana y algunas características que se observan en la DMAE sugieren una posible participación de estos genes en la patogénesis de la DMAE. Estos estudios de genes candidatos evalúan un gen específico en pacientes afectados y en un grupo control en búsqueda de variantes en la secuencia de codificación asociada a la enfermedad. A continuación, se presentarán algunos de los genes más estudiados.

1. ABCA4 (photoreceptor cell-specific ATP-binding cassette transporter)

Este gen fue identificado en 1997, y es el responsable de la enfermedad de Stargardt¹⁴. Este gen codifica una proteína responsable del transporte de derivados de la vitamina A a través de la membrana de los discos externos

de los fotorreceptores. Allikmets *et al* demostraron una asociación entre polimorfismos en ABCA4 y DMAE en 2 estudios^{15,16}. Aunque existen otros estudios que avalan estos resultados y otros que no lo hacen, el papel que juega este gen en la DMAE es incierto, pero no se puede excluir que pueda estar involucrado en algunos casos de DMAE¹⁷⁻²⁶.

2. Apolipoproteína E (APOE)

La apolipoproteína E es responsable del transporte de lípidos y colesterol en el sistema nervioso. Diversos estudios han objetivado una asociación entre DMAE y APOE, mientras que otros no la han hallado²⁷⁻³¹.

La APOE posee tres alelos comunes: épsilon 2, épsilon 3 y épsilon 4. Un posible efecto protector del alelo épsilon 4 y un efecto perjudicial del alelo épsilon 2 han sido descritos por diversos autores^{28,32,33}.

3. Fibulinas

Las fibulinas son proteínas que juegan un papel esencial en el ensamblaje y estabilización de la matriz extracelular. Dado que los primeros cambios patológicos detectables de la DMAE se localizan a nivel de la membrana de Bruch (matriz extracelular), los genes que codifican para las fibulinas han sido objeto de estudio.

Un estudio no demostró una relación entre los genes fibulina 1, 2 y 4 y DMAE, si bien reportó una asociación significativa en relación a fibulina 5, pero de incierto significado³⁴.

Mutaciones en fibulina 3 (EFEMP1), responsables de los cuadros de drusas dominantes hereditarias como *malattia leventinese* y distrofia retiniana en panal de abeja de Doyme, dan un cuadro fenotípicamente similar a la DMAE. Los estudios de Guymmer, Iyengar y Stone no han logrado implicar a EFEMP1 con la DMAE³⁵⁻³⁷.

El gen hemicentina-1 o fibulina 6 también ha sido estudiado en relación a la DMAE en diversos estudios, sin objetivarse una relación significativa.

4. TIMP3

El gen TIMP3 está mutado en la enfermedad de Sorsby, cuadro autosómico dominante que presenta ciertas características comunes con la DMAE. No se ha encontrado evidencia de asociación con la DMAE en el estudio de De La Paz *et al*³⁸.

5. VMD2

El gen VMD2 es el gen responsable de la enfermedad de Best. Diversos estudios han fracasado en relacionar dicho gen con la DMAE³⁹⁻⁴¹.

6. RDS

Mutaciones en el gen RDS (retinal degeneration slow) han sido asociadas con las distrofias en patrón del EPR y la distrofia corioidea areolar central. Si bien se han encontrado mutaciones en este gen en pacientes afectados de DMAE (111 del S), no se cree que estas mutaciones sean patogénicas, ya que algunas se han encontrado en la población general⁴².

7. ELOVL4

El gen ELOVL4 es el causante de la enfermedad de Stargardt autosómica dominante (STGD3). Este gen está involucrado en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga a nivel de la retina. Un estudio de Conley *et al* evidenció una asociación entre DMAE y una variante del ELOVL4 (Met299Val)⁴³. La asociación entre el metabolismo lipídico y una distrofia macular abre nuevas vías de estudio en relación a la importancia de los lípidos y la nutrición con la función visual.

8. Factor de complemento H (CFH)

En el año 2005, diversos investigadores identificaron una variante en el gen

CFH (1q31) que aumentaba el riesgo de desarrollar DMAE⁴⁴⁻⁴⁶. El CFH juega un papel importante en el sistema inmune, regulando la respuesta inflamatoria del organismo y evitando una activación incontrolada del sistema del complemento. Esta variante Tyr402Hys ha sido relacionada con ambas formas de DMAE, y el portador homocigoto de dicha variante tiene incrementada por 6 la probabilidad de desarrollar DMAE respecto a un no portador de dicho alelo. Posteriormente, Li *et al*. hallaron otros 20 polimorfismos que demostraron mayor susceptibilidad a DMAE que la variante Y402H⁴⁷.

9. Nuevos estudios

Un estudio reciente ha reportado una asociación con otros genes que codifican para proteínas reguladoras de la inflamación, como son los genes de factor B (FB) y complemento 2 (C2)⁴⁸. Este estudio ha demostrado que la posesión de un determinado polimorfismo en C2 y FB disminuye el riesgo de padecer DMAE.

Otros estudios han sugerido que el locus KHA1/LOC387715 en el cromosoma 10q26 puede estar implicado en una mayor susceptibilidad para desarrollar DMAE^{49,50}.

Conclusión

Diversos estudios han demostrado claramente que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la DMAE. Algunos de éstos han demostrado variantes en algunos genes que aumentan el riesgo de padecerla, mientras que otras han demostrado un efecto protector. Los factores ambientales modificables como el hábito tabáquico y el índice de masa corporal son importantes, ya que confieren un mayor riesgo de desarrollar neovascularización corioidea en presencia de variantes genéticas de alto riesgo. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica para estudiar genéticamente en familiares de pacientes afectados de DMAE los principales genes implicados (CFH, C2/FB, ApoE, LOC387715) de cara a identificar aquellos casos de alto riesgo y poder modificar aquellos factores ambientales involucrados en el desarrollo de la DMAE.

Bibliografía

- Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, *et al*. Prevalence of age-related macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, *et al*. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
- Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, *et al*. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;276:1147-51.
- Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, *et al*. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;276:1141-6.
- Seddon JM, Chen C. Epidemiology of age-related macular degeneration, in Ryan SJ (ed): *Medical Retina*, Vol. 2. St. Louis, C.V. Mosby. ed 4, 2006;1017-27.
- Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998;26(3):203-6.
- Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;3(3):171-5.
- Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:775-843.
- Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003 73(4):780-790.

12. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206.
13. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, et al. (2005) Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 14,2257-2264.
14. Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram A, Gerrard B, Baird L, Stauffer D, Peiffer A, Rattner A, Smallwood P, Li Y, Anderson KL, Lewis RA, Nathans J, Leppert M, Dean M, Lupski JR. A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997;15:236-46. Erratum in: *Nat Genet* 1997;17:122.
15. Allikmets R. Further evidence for an association of ABCR alleles with age-related macular degeneration. The International ABCR Screening Consortium. *Am J Hum Genet* 2000;67:487-91.
16. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science* 1997;277:1805-7.
17. Shroyer NF, Lewis RA, Yatsenko AN, Wensel TG, Lupski JR. Cosegregation and functional analysis of mutant ABCR (ABCA4) alleles in families that manifest both Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2001;10:2671-8.
18. Baum L, Chan WM, Li WY, Lam DS, Wang PB, Pang CP. ABCA4 sequence variants in Chinese patients with age-related macular degeneration or Stargardt's disease. *Ophthalmologica* 2003;217:111-4.
19. Rivera A, White K, Stohr H, Steiner K, Hemmrich N, Grimm T, Jurklics B, Lorenz B, Scholl HP, Apfelstedt-Sylla E, Weber BH. A comprehensive survey of sequence variation in the ABCA4 (ABCR) gene in Stargardt disease and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2000;67:800-13.
20. Guymer RH, Heon E, Lotery AJ, Munier FL, Schorderet DF, Baird PN, McNeil RJ, Haines H, Sheffield VC, Stone EM. Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:745-51.
21. Webster AR, Heon E, Lotery AJ, Vandenburgh K, Casavant TL, Oh KT, Beck G, Fishman GA, Lam BL, Levin A, Heckenlively JR, Jacobson SG, Weleber RG, Sheffield VC, Stone EM. An analysis of allelic variation in the ABCA4 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1179-89.
22. Stone EM, Webster AR, Vandenburgh K, Streb LM, Hockey RR, Lotery AJ, heffield VC. Allelic variation in ABCR associated with Stargardt disease but not age-related macular degeneration. *Nat Genet* 1998;20:328-9.
23. Fuse N, Suzuki T, Wada Y, Yoshida M, Shimura M, Abe T, Nakazawa M, Tamai M. Molecular genetic analysis of ABCR gene in Japanese dry form age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:245-9.
24. Kuroiwa S, Kojima H, Kikuchi T, Yoshimura N. ATP binding cassette transporter retina genotypes and age related macular degeneration: an analysis on exudative non-familial Japanese patients. *Br J Ophthalmol* 1999;83:613-5.1.
25. Schmidt S, Postel EA, Agarwal A, Allen IC Jr, Walters SN, De la Paz MA, Scott WK, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gilbert JR. Detailed analysis of allelic variation in the ABCA4 gene in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2868-75.
26. Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Munnich A, Coscas G, Soubbrane G, Kaplan J. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:244-7.
27. Baird PN, Guida E, Chu DT, et al. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;45:1311-5.
28. Schmidt S, Klaver C, Saunders A, et al. A pooled casecontrol study of the apolipoprotein E (APOE) gene in age-related maculopathy. *Ophthalmic Genet* 2002;23:209-23.
29. Zarepari S, Reddick AC, Branham KE, et al. Association of apolipoprotein E alleles with susceptibility to age-related macular degeneration in a large cohort from a single center. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1306-10.
30. Pang CP, Baum L, Chan WM, et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele is unlikely to be a major risk factor of age-related macular degeneration in Chinese. *Ophthalmologica* 214:289-91, 2000.
31. Schmidt S, Haines JL, Postel EA, et al. Joint effects of smoking history and APOE genotypes in age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2005;11:941-9.
32. Simonelli F, Margaglione M, Testa F, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in age-related macular degeneration in an Italian population. *Ophthalmic Res* 2001;33:325-8.
33. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353-9.
34. Stone EM, Braun TA, Russell SR, et al. Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:346-53.
35. Guymer RH, McNeil R, Cain M, et al. Analysis of the Arg345Trp disease-associated allele of the EFEMP1 gene age related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:419-23.
36. Iyengar SK, Song D, Klein BE, et al. Dissection of genomewide-scan data in extended families reveals a major locus and oligogenic susceptibility for age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2004;74:20-39.
37. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, et al. A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet* 1999;22:199-202.
38. De La Paz MA, Pericak-Vance MA, Lennon F, et al. Exclusion of TIMP3 as a candidate locus in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1060-5.
39. Seddon JM, Afshari MA, Sharma S, et al. Assessment of mutations in the Best macular dystrophy (VMD2) gene in patients with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy, age-related maculopathy, and bull's-eye maculopathy. *Ophthalmology* 2001;108:2060-7.
40. Kramer F, White K, Pauleikhoff D, et al. Mutations in the VMD2 gene are associated with juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best disease) and adult vitelliform macular dystrophy but not age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* 2000;8:286-92.
41. Lotery AJ, Munier FL, Fishman GA, et al. Allelic variation in the VMD2 gene in best disease and age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1291-6.
42. Shastry BS, Trese MT. Evaluation of the peripherin/RDS gene as a candidate gene in families with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999;213:165-70.
43. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, et al. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet* 2005;14:1991-2002.
44. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:421-4.
45. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science* 308:419-21, 2005.
46. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
47. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KE, Khanna R, Wade MS, Li Y, Liang L, Zarepari S, Swaroop A, et al. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1049-54.
48. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
49. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, et al. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
50. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005;14:3227-36.

Histopatología de la degeneración macular asociada a la edad

RP. Casaroli-Marano. Instituto Clínic de Oftalmología, Hospital Clínic de Barcelona (HCB), Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona Transplant Services Foundation (TSF), Corporación Sanitaria Clínic, HCB Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), HCB.

Correspondencia: Instituto Clínic de Oftalmología (ICOF)
Calle Sabino de Arana 1, 2ª planta
08028 Barcelona. E-mail: rcasaroli@ub.edu

Las alteraciones histopatológicas observadas en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) pueden aparecer en diversas estructuras del polo posterior, incluyendo la retina neurosensorial (RNS), el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la membrana de Bruch y la coriocapilar¹⁻⁵.

En los estadios precoces de la enfermedad, se observan alteraciones de tipo estructural localizadas entre el EPR y su lámina basal (depósitos laminares basales) o alteraciones asociadas a la membrana de Bruch, como lesiones focalizadas (drusas) o lesiones difusas (depósitos lineales basales). La membrana de Bruch es una estructura compuesta de cinco capas compactadas cuya lámina basal del EPR está representada por las capas más internas. Las capas más externas funcionan como una lámina basal secundaria asociada a las células endoteliales de la coriocapilar (Figura 1a y Figura 1b).

En las fases más tardías de la enfermedad, las lesiones se caracterizan por la pérdida o deposición de pigmento (hipopigmentación o hiperpigmentación), procesos de atrofia del EPR, además del adelgazamiento de las capas externas de la RNS, principalmente la capa de fotorreceptores de la retina. El conjunto de estas modificaciones estructurales, conocidas clínicamente como *forma atrófica* (DMAE atrófica o seca), normalmente resultan en la pérdida global de tejido. Por otro lado, la presencia de vasos de neoformación a partir de la coroidea (neovascularización coroidea, NVC), habitualmente relacionados con un menor o mayor componente de fibrosis cicatricial a la lesión, corresponden a la denominada *forma neovascular* (DMAE neovascular, exudativa o húmeda)¹⁻⁵.

Retina neurosensorial (RNS)

Con la edad, se constatan cambios hipertróficos con depósitos lipídicos, así como la sustitución de la matriz interaxonal por tejido conectivo, principalmente en el trayecto correspondiente a los axones de las células ganglionares y las células de Müller⁶. Con el envejecimiento también existe una disminución selectiva de los fotorreceptores retinianos. Los bastones disminuyen en número aun sin enfermedad asociada, mientras que los conos degeneran rápidamente en las fases avanzadas de la forma clínica de DMAE exudativa. La desaparición total de fotorreceptores en el área macular central es un hallazgo habitual en la forma clínica de DMAE atrófica o en la presentación disciforme de la enfermedad⁷.

Epitelio pigmentario de la retina (EPR)

En las fases clínicas tempranas de la maculopatía, las células del EPR pueden presentar pleomorfismo marcado con aumento de volumen, alteraciones pigmentarias, hipertrofia, hiperplasia o atrofia. La disminución en el número y en la densidad celular se observa, principalmente, en el área central macular^{1,2}.

La hiperpigmentación o acumulación de pigmento observadas clínicamente corresponden a focos subretinianos de depósitos pigmentarios a consecuencia de una hipertrofia del EPR o debido a la migración intrarretiniana de pigmento observado mayoritariamente en la capa nuclear externa de la retina⁸. La hipopigmentación del EPR se asocia habitualmente con cierto grado de adelgazamiento o atrofia, que puede venir acompañado de otras alteraciones estructurales, tales como las drusas blandas y los desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP)^{2,8}. Dichos cambios se han asociado a un mayor riesgo para el desarrollo de NVC^{9,10}.

Las drusas aparecen como áreas focales de deposición y acumulación de material eosinofílico entre la membrana de Bruch y el EPR (Figura 2a, Figura 2b y Figura 2c). Están básicamente localizadas en la zona de colágeno interna de la membrana de Bruch, pero pueden extenderse a la zona de colágeno externa en el caso de que exista una discontinuidad en la zona central de elastina¹¹⁻¹⁴. Las drusas tienen, normalmente, una forma globular con apariencia hialina densa y presentan una tinción positiva con ácido periódico de Schiff (PAS). También representan desprendimientos entre el EPR y las capas internas de la membrana de Bruch, que generalmente se encuentra aumentada de grosor. Generalmente se pueden constatar hallazgos degenerativos mínimos en la capa de los fotorreceptores de la retina asociados a la lesión. Estudios realizados con técnicas de inmunohistoquímica y de caracterización molecular han demostrado que las drusas son estructuras de acumulación constituidas por diversos elementos, tales como proteínas séricas circulantes, inmunoglobulinas, componentes del complemento, diferentes lípidos y glucosaminoglucanos^{15,16}. Atendiendo a su tamaño, pueden ser divididas en drusas preclínicas (< 25 µm) y drusas clínicas (≥ 25 µm)¹². Y, según su aspecto clínico, se clasifican en: drusas duras, blandas, difusas, mixtas y calcificadas¹⁷. Las drusas duras (nodulares o miliares) (Figura 2a) están generalmente asociadas al envejecimiento, pero no a las formas avanzadas de DMAE¹⁷. Poseen un aspecto nodular y lobulado, con superficie lisa, y están constituidas de material hialino que se tiñe de forma positiva con PAS^{1,2,4,5}. Debido a su contenido rico en polisacáridos y lípidos, se postula que el origen de las drusas duras podría ser una degeneración de tipo lipoidea de las células del EPR. Están presentes solamente en el 6% o 7% de los ojos con DMAE. Las drusas blandas se generan *de novo*, a partir de un engrosamiento difuso de la cara interna de la membrana de Bruch que conlleva la separación de la lámina basal del EPR^{1,4,13}. Las drusas blandas frecuentemente presentan vacuolas internas, o bien están ocupadas por un material proteico amorfo, fibrilar o membranoso, con propiedades débiles para las tinciones^{11,13,14}. Las células del EPR que las recubren están adelgazadas o ausentes, hecho que predispone la aparición de espacios vacíos entre las drusas y la membrana de Bruch (Figura 2b y Figura 2c). Estos espacios pueden facilitar la invasión de los vasos de neoformación a partir de la coriocapilar^{12,14}. Se ha constatado histopatológicamente que las drusas blandas tienen una preferencia de aparición en el área central foveal y están presentes en aproximadamente un 28% de los ojos estudiados con DMAE^{1,2,4}. Las drusas difusas (cuticulares o laminares) se caracterizan por engrosamientos nodulares difusos ubicados en la cara interna de la membrana de Bruch y localizados, concretamente en el área macular^{1,2}. Las drusas mixtas (semisólidas) presentan características tanto de drusas duras como de drusas difusas^{12,14}. Igual que las anteriores, se asocian a un aumento del grosor de la lámina basal de las células del EPR, que normalmente presenta algún grado de cambio degenerativo. En la observación microscópica, las drusas mixtas aparecen más aplanadas que las drusas blandas⁴. Finalmente, las drusas pueden experimentar un fenómeno de mineralización que origina un proceso de calcificación distrófica secundaria. Esta última está asociada a una atrofia de las células del EPR, cuya representación clínica son las drusas calcificadas^{2,4}.

En la *atrofia geográfica* o *aureolar* (DMAE atrófica o seca), la pérdida de las células del EPR se acompaña del adelgazamiento y degeneración gradual de las capas externas de la RNS (capa de fotorreceptores y capa nuclear externa). Generalmente, junto a estas áreas atróficas bien delimitadas en

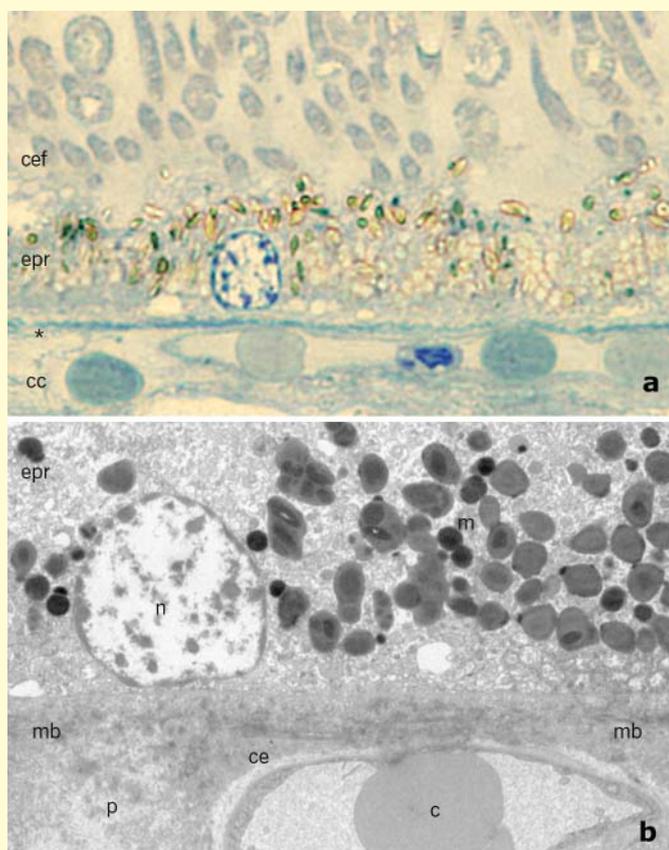


Figura 1. Relaciones histológicas y ultraestructura de la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina. (1a) Microscopía óptica en sección semi-fina con azul de toluidina. La membrana de Bruch (asterisco) aparece como una lámina densa, de aproximadamente 2 a 4 μm de grosor, que separa la retina neurosensorial (cef, capa externa de fotorreceptores) y el epitelio pigmentario de la retina (epr) de los pequeños vasos de la coriocapilar (cc). (1b) Microscopía electrónica de transmisión. La membrana de Bruch (mb) está compuesta de cinco capas compactadas (colágeno-elastina-colágeno) cuya lámina basal del epitelio pigmentario de la retina (epr) está representada por las capas de colágeno más internas (n, núcleo celular; m, gránulos intracelulares de melanina). Las capas de colágeno más externas funcionan como una lámina basal secundaria asociada a las células endoteliales (ce) de los capilares (c) en la coriocapilar (p, pilares intercapilares)

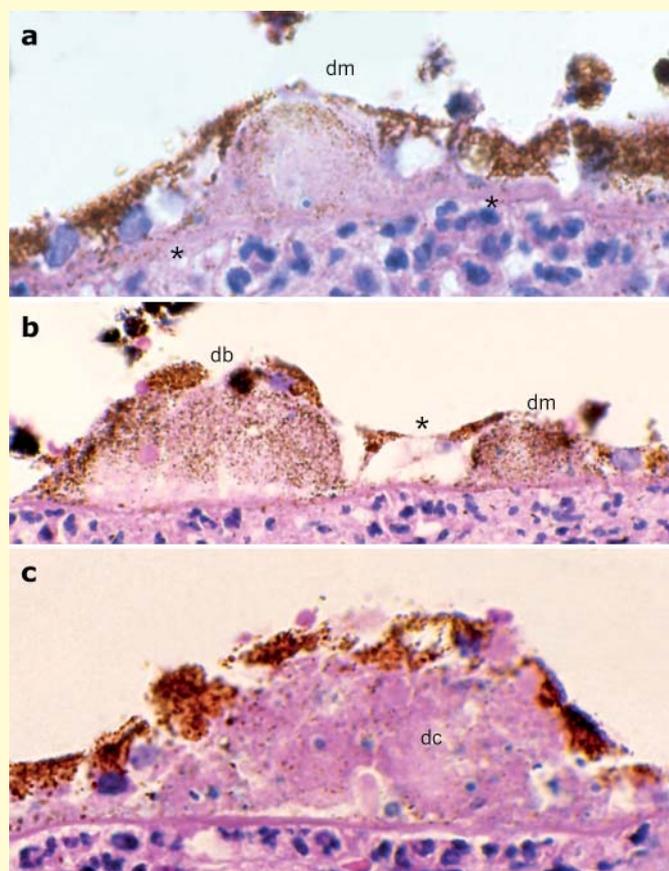


Figura 2. Características histopatológicas de las drusas. (2a) Las drusas duras (dm) exhiben aspecto nodular y lobulado, con superficie lisa y bien delimitada, y están constituidas de material hialino compacto altamente eosinófilo. La membrana de Bruch (asterisco) puede presentar irregularidades y cierto grado de engrosamiento. (2b) Las drusas blandas (db) aparecen a partir de engrosamientos y alteraciones estructurales de la cara interna de la membrana de Bruch, que conllevan la separación de la lámina basal del EPR. Frecuentemente son más voluminosas que las drusas duras (dm) y presentan material amorfo interno con poca afinidad a los colorantes. Las células del EPR que las recubren están adelgazadas o ausentes, hecho que predispone la aparición de espacios vacíos entre las drusas y la membrana de Bruch (asterisco). Dichos espacios pueden predisponer la aparición de vasos de neoformación a partir de la coriocapilar. (2c) En algunas ocasiones, se observa la colección de varias drusas blandas con importantes implicaciones estructurales sobre el EPR. La traducción clínica de esta alteración histopatológica son las drusas coalescentes (dc)

el EPR, la coriocapilar subyacente se encuentra hialinizada con grados variables de esclerosis vascular^{2,4,18}. En las áreas de atrofia también se puede observar cierta actividad macrofágica y la presencia de material pigmentario residual localizado entre la lámina basal del EPR y la cara más interna de la membrana de Bruch. Los límites externos de las áreas atroficas están normalmente hiperpigmentados debido a la hipertrofia de las células del EPR y a la presencia de células gigantes multinucleadas ricas en pigmento¹⁹. En la atrofia geográfica, eventualmente se puede observar NVC en los bordes externos de la lesión, región donde se encuentran células del EPR viables¹⁸.

Membrana de Bruch

Los primeros cambios patológicos que se observan en la DMAE suelen estar localizados en la zona colagénica interna de la membrana de Bruch. Estas alteraciones estructurales iniciales se extienden hacia la zona de elastina central y la zona colagénica externa. Posteriormente, en las fases más

avanzadas de la enfermedad, dichos cambios patológicos avanzan hacia el tejido conjuntivo de la coriocapilar¹⁹. Mediante estudios ultraestructurales con microscopio electrónico de transmisión, se pudo observar que con el envejecimiento existe un incremento de colágeno de tipo IV en la capa de elastina central y en las capas de colágeno (tipo I y III) interna y externa de la membrana de Bruch^{20,21}.

Se ha observado la deposición de detritus membranosos de naturaleza lipídica –fosfolípidos de membrana, lípidos neutros, colesterol libre y ácidos grasos– que contribuyen a la calcificación y fragmentación de la membrana de Bruch²². Se ha visto una relación estrecha entre la presencia de células inflamatorias y la destrucción focal con microrroturas en la membrana de Bruch²³. Estudios posteriores evidenciaron que el grado de calcificación y la cantidad de microrroturas en la membrana de Bruch se relacionaban directamente con la presencia de la forma exudativa de la DMAE²⁴.

Se han identificado dos tipos básicos de *depósitos basales* que provocan un engrosamiento difuso de la cara interna de la membrana de Bruch^{2,4,25}. Los depósitos laminares basales parecen ser un indicador del grado de atrofia del EPR y de la degeneración de la capa de fotorreceptores, mientras que los *depósitos lineales basales* se han relacionado con la progresión hacia estadios más avanzados de la DMAE^{18,25}. Diversos estudios de caracterización molecular evidenciaron que los depósitos laminares basales están básicamente constituidos de colágeno tipo IV, glucoproteínas de adhesión de la matriz extracelular (laminina, fibronectina), glucosaminoglucanos (heparán y condroitín sulfatos), colesterol y carbohidratos²⁶. Más recientemente, los depósitos lineales basales han sido considerados como acumulaciones estables de los desechos membranosos del EPR y son considerados como una extensión o progresión de los depósitos laminares basales²⁵. Los depósitos lineales basales están constituidos principalmente de lípidos. Ambos tipos de depósitos basales son de difícil diferenciación histopatológica mediante la observación por microscopía óptica. La aparición de depósitos basales también induce la presencia de células inflamatorias derivadas de macrófagos y células gigantes multinucleadas con actividad fagocítica²².

Coriocapilar

En la DMAE, la coriocapilar se encuentra engrosada exhibiendo un fenómeno de hialinización de las paredes de los capilares. Ocasionalmente, se pueden observar restos de capilares ocluidos con paredes fibróticas y colapsadas^{12,21}. Los pilares intercapilares están infiltrados por células con función fagocítica, muy probablemente derivadas de macrófagos. Los vasos de mayor calibre no presentan alteraciones estructurales.

Neovascularización coroidea (NVC)

La NVC aparece como un crecimiento de vasos de neoformación derivados de la coriocapilar –que atraviesan áreas de rotura o fragmentación de la membrana de Bruch– hacia el interior del espacio subretiniano y, ocasionalmente, puede progresar a anastomosis capilares coriorretinianas^{2,4,27}. Esencialmente, la NVC (DMAE neovascular, exudativa o húmeda) representa la presencia de vasos de neoformación originados en la coriocapilar y que avanzan hacia una membrana de Bruch alterada. La forma histopatológica más precoz de NVC está representada por la aparición de finos vasos de neoformación dentro del grosor de la membrana de Bruch. Ocasionalmente, un proceso inflamatorio de tipo granulomatoso de muy bajo grado puede acompañar a la aparición de la neovascularización. Se pudo constatar que en el momento en que los vasos de neoformación son visibles clínicamente, ya existen evidencias histopatológicas de un componente de fibrosis prominente asociado a la lesión. La fibrosis puede estar asociada con la hiperplasia o la metaplasia del EPR, con atrofia de la RNS, y la presencia de edema del parénquima con quistes intrarretinianos (edema macular).

La presencia de depósitos de hemosiderina está asociada con episodios hemorrágicos previos.

Cuando los capilares coroideos atraviesan los defectos de la membrana de Bruch y crecen hacia el espacio entre ésta y el EPR, caracterizan el patrón de crecimiento de tipo 1 o NVC *subepitelial*. Otras veces, los capilares coroideos crecen entre el EPR y la RNS originando NVC *subretiniana* con patrón de crecimiento de tipo 2. También se puede observar un patrón de crecimiento combinado^{1,2,27}. Normalmente, la NVC de tipo 1 exhibe un crecimiento de orientación horizontal, hecho que contribuye a preservar la integridad de la RNS, cuya traducción clínica angiográfica es la de neovasos tipo oculto^{2,5,27}. En la NVC subepitelial, frecuentemente, se observan alteraciones retinianas asociadas tales como los desprendimientos serosos o hemorrágicos del EPR. Se ha visto que las membranas neovasculares de la NVC de tipo 1 se encuentran firmemente adheridas al EPR que las recubre y a la membrana de Bruch subyacente. La NVC de tipo 2 presenta una tendencia de crecimiento vertical, invadiendo el espacio subretiniano. Debido a su localización y a la ausencia de células del EPR en su cara interna, la NVC subretiniana avanza hacia la cara externa de la RNS. Este patrón de crecimiento caracteriza los aspectos clínicos de presentación angiográfica relacionados con los componentes clásicos de neovascularización^{27,28}. Estudios histopatológicos e inmunocitoquímicos, cuyo objetivo era identificar y caracterizar los componentes celulares y extracelulares de las membranas neovasculares extraídas quirúrgicamente de pacientes portadores de DMAE, revelaron la presencia de células del EPR, células endoteliales, fibroblastos, macrófagos, linfocitos, remanentes de la RNS, además de fibrina, colágeno y depósitos laminares basales. Estos hallazgos sugieren que la NVC puede tratarse de una respuesta reparativa inespecífica similar a una proliferación de tejido de granulación de tipo fibrovascular²⁹.

El aumento del componente fibrótico en la NVC con abundante depósito de tejido conjuntivo subretiniano representa el proceso cicatricial de los estadios finales de la DMAE neovascular. Las cicatrices disciformes generalmente están vascularizadas, pero se componen, fundamentalmente, de tejido conectivo en sustitución del tejido neural².

Bibliografía

- Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Retina* 2005;25(5 Suppl):615-27.
- Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;92:615-27.
- Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al. Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med* 2006;38:450-71.
- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
- Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:27.
- Sharma RK, Ehinger B. Retinal cell transplants: how close to clinical application? *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:355-63.
- Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1236-49.
- Bressler NM, Silva JC, Bressler SB, et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 1994;14:130-42.
- Smiddy WE, Fine SL. Prognosis of patients with bilateral macular drusen. *Ophthalmology* 1984;91:271-7.
- Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-7.
- Sarks SH. Drusen and their relationship to senile macular degeneration. Council Lecture. *Aust J Ophthalmol* 1980;8:117-30.

12. Farkas TG, Sylvester V, Archer D. The ultrastructure of drusen. *Am J Ophthalmol* 1971;71:1196-205.
13. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, et al. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:358-68.
14. Sarks SH, Van Driel D, Maxwell L, et al. Softening of drusen and subretinal neovascularization. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980;100:414-22.
15. Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14682-7.
16. Hageman GS, Mullins RF. Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Mol Vis* 1999;5:28.
17. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74.
18. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-77.
19. Penfold PL, Killingsworth MC, Sarks SH. Senile macular degeneration. The involvement of giant cells in atrophy of the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:364-71.
20. Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, et al. Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study. *Ophthalmology* 1990;97:171-8.
21. Das A, Frank RN, Zhang NL, et al. Ultrastructural localization of extracellular matrix components in human retinal vessels and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1990;108:421-9.
22. Holz FG, Sheridah G, Pauleikhoff D, et al. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;112:402-6.
23. Killingsworth MC, Sarks JP, Sarks SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 1990;4:613-21.
24. Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of Drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:267-73.
25. Curcio CA, Millican CL. Basal linear deposit and large drusen are specific for early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:329-39.
26. Malek G, Li CM, Guidry C, et al. Apolipoprotein B in cholesterol-containing drusen and basal deposits of human eyes with age-related maculopathy. *Am J Pathol* 2003;162:413-25.
27. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496-503.
28. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
29. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126:59-69.

MAE y degeneración macular asociada a la edad atrófica

L. Broc Iturralde¹, S. Ruiz Bilbao², JR. Anglada Escalona².

¹Médico Adjunto del Departamento de Retina y Vítreo del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. Retinólogo en Instituto de Oftalmología Castanera. ²Médico Adjunto del departamento de Retina y Vítreo del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Correspondencia: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona, Barcelona
E-mail: laurabroc@gmail.com

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad es la primera causa de pérdida irreversible de agudeza visual central en los países desarrollados^{1,2}. La patogénesis de la DMAE es desconocida, pero se piensa que el estrés oxidativo juega un papel fundamental.

A lo largo de los años, los términos *maculopatía asociada a la edad* y *degeneración macular asociada a la edad* se han utilizado de forma indistinta. Sin embargo, el ARM Epidemiological Study Group³ realiza una clasificación

internacional en la que el término maculopatía asociada a la edad (MAE) se reserva a aquellas alteraciones más precoces que se observan en el área macular, como son drusas blandas de más de 63 micras y zonas de hiper o hipopigmentación del epitelio pigmentario retiniano (EPR), mientras que el término de *degeneración macular asociada a la edad* (DMAE) se aplicaría a formas mucho más evolucionadas, como son la forma neovascular o la forma atrófica.

Epidemiología y factores de riesgo

La prevalencia de la DMAE atrófica se estima entorno al 3,5% en pacientes de más de 75 años de edad⁴. Se han descrito factores de riesgo constitucionales y ambientales. Es bien sabido que existe una predisposición genética al desarrollo de DMAE⁵. Algunos estudios han encontrado una mayor predisposición en las mujeres que en los hombres tanto de formas iniciales como avanzadas⁶. También se ha observado una menor prevalencia en poblaciones de raza negra e hispana frente a la raza caucásica⁷, probablemente por un efecto protector de la melanina a nivel de la coroides. La exposición solar⁸, el tabaco y el bajo consumo de pescado son factores favorecedores⁸. Recientemente, Chew *et al*⁹ han publicado un trabajo en el que, a diferencia de estudios previos¹⁰, no encuentran una relación entre la cirugía de la catarata y un mayor riesgo de progresión hacia formas evolucionadas de DMAE.

Clínica

La sintomatología del paciente puede ser muy variable en función del estadio de la enfermedad. Así, pacientes con MAE pueden estar asintomáticos, referir metamorfopsia o una disminución moderada de la agudeza visual, mientras que aquellos que presentan una DMAE atrófica suelen tener un compromiso visual importante y un escotoma central que les incapacita para la visión próxima.

Exploración y hallazgos angiográficos

Drusas

El término drusas proviene del alemán *drusen* que significa nódulos, tumefacciones. Se trata de depósitos de material extracelular localizados entre el EPR y la pared interna de la membrana de Bruch¹¹. Oftalmoscópicamente, se manifiestan como unos depósitos amarillentos bajo el EPR que generalmente se encuentran confinados al polo posterior, aunque también se pueden encontrar en otras zonas del fondo de ojo. Las drusas pueden variar en su forma, tamaño, número, pigmentación y grado de elevación¹².

Se han descrito los siguientes tipos de drusas¹¹⁻¹⁴:

- **Drusas duras:** también denominadas *miliares*, son depósitos amarillentos de < 63 micras de diámetro, con bordes bien delimitados, que pueden estar asociadas a fenómenos de hipopigmentación y/o hiperpigmentación circundante. Se asocian a una disfunción localizada del EPR. Pueden aparecer a edades tempranas y permanecer a lo largo de la vida. Este tipo de drusas no parecen estar asociadas a un mayor riesgo de evolución hacia formas graves de DMAE y, por tanto, en sí no constituyen un criterio diagnóstico de MAE³. Sin embargo, cuando se agrupan pueden transformarse en drusas blandas, y éstas sí que son precursoras de DMAE. En la AGF tienden a la hiperfluorescencia debido a un defecto ventana por el adelgazamiento o depigmentación del EPR adyacente (Figura 1).
- **Drusas blandas:** también denominadas *serosas o confluentes*, son de mayor tamaño (generalmente > 63 micras), de un color amarillento más pálido y de bordes mal definidos. Se asocian a una disfunción difusa del EPR. Generalmente son asintomáticas al inicio, y se descubren de forma casual en una exploración rutinaria o cuando existe una DMAE en el ojo contralateral. Se suelen situar en el polo posterior, a nivel central, tienen tendencia a confluir, y en algunos casos pueden dar lugar a un desprendimiento del EPR sin NVSR adyacente (DEP de tipo drusenoides). Las drusas blandas son muy frecuentes en los estadios iniciales de la DMAE y son precursoras de neovascularización coroidea. En la AGF se comportan como lesiones hiperfluorescentes por impregnación, y esta hiperfluorescencia aumenta en tiempos tardíos sin sobrepasar los bordes de la lesión (Figura 2).
- **Drusas semisólidas:** también denominadas *drusas mixtas*, posiblemente sean estadios intermedios entre las drusas duras y las drusas blandas. Angiográficamente se comportan como las drusas blandas, aunque la hiperfluorescencia no es tan evidente.
- **Drusas laminares basales:** también denominadas *cuticulares o nodulares*, aparecen en una población más joven. Fueron descritas inicialmente por Gass¹⁵ como un engrosamiento nodular de la membrana basal del EPR. Son lesiones pequeñas (de 25 a 75 micras), amarillentas, redondeadas, muy numerosas y se hacen más visibles en la AGF. Ocasionalmente, pueden adquirir un aspecto pseudoviteliforme que obliga a establecer un diagnóstico diferencial con distrofias retinianas como la distrofia foveomacular viteliforme del adulto. En la AGF son discretamente hiperfluorescentes en tiempos iniciales, y pierden fluorescencia en fases más tardías.
- **Drusas calcificadas:** o *mineralizadas*, tienen un aspecto mucho más brillante y de bordes irregulares muy bien delimitados. Todos los tipos de drusas pueden calcificarse adquiriendo esta apariencia brillante. La calcificación de una drusa blanda generalmente precede a una regresión de la misma y al desarrollo de una atrofia del EPR. En AGF generalmente son hiperfluorescentes en tiempos tardíos (Figura 3).



Figura 1. Retinografía en color: drusas duras

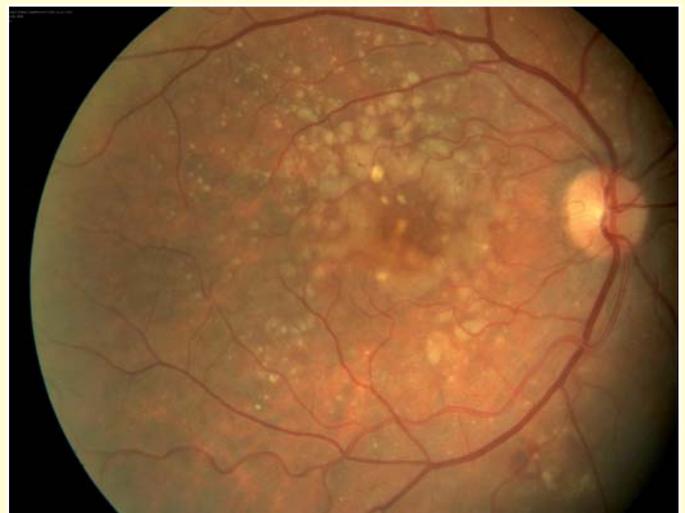


Figura 2. Retinografía en color: drusas blandas en el área macular



Figura 3. Retinografía en color: drusas calcificadas



Figura 4. Retinografía en color: drusas blandas y zonas de hiperpigmentación

- **Drusas reticuladas o pseudodrusas:** son lesiones pálidas, múltiples, alejadas de la mácula, generalmente a lo largo de la arcada temporal superior. Típicamente se observan mejor con luz azul¹⁶. Su presencia conlleva un riesgo neovascular muy elevado, de un 66% aproximadamente¹⁷.

Alteraciones pigmentarias

Los cambios pigmentarios se corresponden con zonas de hiperpigmentación en las capas más externas de la retina o áreas de hipopigmentación del EPR, de un tamaño lo suficientemente pequeño para no constituir una DMAE atófica³. Desde el punto de vista angiográfico, las acumulaciones pigmentarias se manifiestan como lesiones hipofluorescentes por un bloqueo de la fluorescencia, mientras que las zonas de depigmentación son hiperfluorescentes por un efecto ventana, pudiendo entremezclarse y adquirir un aspecto granular (Figura 4).

Atrofia geográfica

La DMAE atrófica o atrofia geográfica (AG) es una forma avanzada de MAE. Consiste en una o más áreas de hipopigmentación de bordes bien definidos, redondeadas u ovales, a través de las cuales se pueden observar claramente los vasos coroideos. Estas lesiones deben tener un diámetro mínimo de 175 micras³. En la mayoría de los casos la AG resulta de la regresión de grandes drusas confluentes representando el estadio final del “ciclo de vida” de la drusa. Estas zonas atróficas tienen tendencia a aumentar de tamaño y confluir entre ellas a lo largo de los años, pudiendo permanecer la fovea indemne hasta estadios muy avanzados de la enfermedad. Desde el punto de vista histopatológico, se caracteriza por la ausencia de EPR, fotorreceptores y coriocalpilar. Angiográficamente se observa una hiperfluorescencia en fases iniciales por un efecto ventana, debido a la atrofia del EPR que no aumenta de tamaño en los últimos tiempos del angiograma. En el caso de que existan acumulaciones de pigmento asociados, se puede observar una hipofluorescencia por efecto pantalla (Figura 5).



Figura 5. Retinografía en color: placas de atrofia del EPR y coriocalpilar con respecto del área macular central

Clasificación

En base a los hallazgos biomicroscópicos, se distinguen 4 estadios de MAE¹⁸ (Tabla 1).

Evolución de la MAE

Con el paso del tiempo, tanto las drusas como las alteraciones de EPR tienen tendencia a aumentar tanto en número como en superficie¹⁹. En algunos casos es posible observar la regresión y la desaparición de una drusa⁶.

Tabla 1.

Estadio	Hallazgos
0	No signos de MAE o drusas duras < 63 micras
1a	Únicamente drusas blandas (>63 micras)
1b	Alteraciones pigmentarias sin drusas blandas
2a	Únicamente drusas blandas (> 125 micras) o drusas reticulares
2b	Drusas blandas > 63 micras con alteraciones pigmentarias
3	Drusas blandas (> 125 micras) o drusas reticulares y cambios pigmentarios
4	DMAE atrófica o exudativa

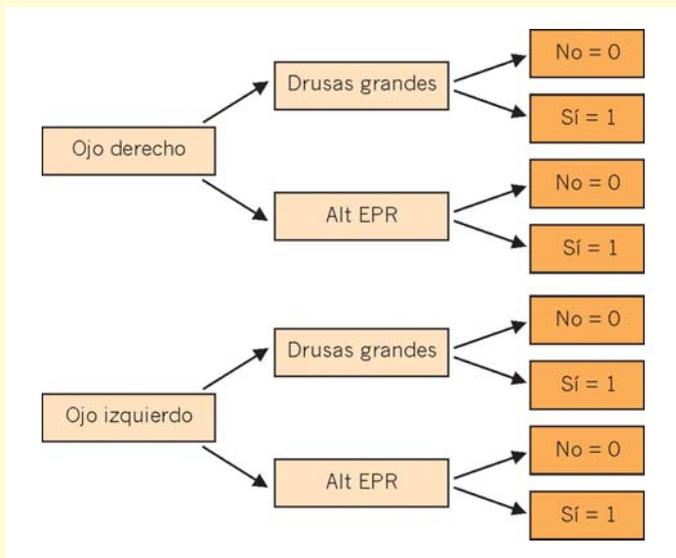


Figura 6.

En la DMAE atrófica la progresión suele ser lenta pero constante, y la tendencia es hacia la confluencia de las áreas de atrofia²⁰.

Se ha establecido una escala simplificada para definir el riesgo de desarrollo de una forma avanzada de DAME, ya sea seca o exudativa, en base a la presencia de drusas grandes (> 125 micras) y alteraciones pigmentarias²¹. Se asigna a cada ojo un factor de riesgo si existen drusas grandes y otro factor de riesgo si existe una alteración del EPR. A aquellas personas que no presentan drusas grandes pero sí drusas intermedias en ambos ojos, se les asigna un factor de riesgo. El riesgo a los 5 años de desarrollar una forma avanzada de DMAE en al menos un ojo es de 0,5% si no existen factores de riesgo, 3% si existe 1 factor, 12% para 2 factores, 25% para 3 y un 50% para aquellos pacientes que presentan 4 factores de riesgo (Figura 6).

Hay que tener presente que a partir de una DMAE atrófica se puede desarrollar una forma neovascular²²; si la AG es bilateral, en el 11% de los casos puede aparecer una membrana neovascular a los 4 años; si la AG es unilateral y en el otro ojo ya existe una DMAE exudativa el riesgo es de un 34% en el ojo con AG²³. Generalmente, la NVSR no aparece en la zona de atrofia, sino en los bordes de la misma.

Tratamiento

El tratamiento de la MAE es médico y está encaminado a intentar disminuir la progresión hacia formas avanzadas de DMAE. Es importante evitar factores de riesgo como el tabaco, controlar los niveles de tensión arterial, protegerse de la luz, y llevar a cabo un aporte suplementario de antioxidantes como vitaminas, minerales, luteína, zeaxantina y ácidos grasos omega 3, dado que pueden disminuir el riesgo de progresión de una MAE a formas evolucionadas de DMAE^{24,25}.

Bibliografía

1. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137(3):486-95.
2. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):477-85.
3. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
4. Hirvela H, Luukinen H, Laara E, et al. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996;103(6):871-7.
5. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):199-206.
6. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104(1):7-21.
7. Schachat AP, Hyman L, Leske MC, et al. Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):728-35.
8. Tan JS, Mitchell P, Kifley A, et al. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1089-95.
9. Chew EY, Sperduto RD, Milton RC, et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 2009;116(2):297-303.
10. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2020-5.
11. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin MA. Drusen in age-related macular degeneration: pathogenesis, natural course, and laser photocoagulation-induced regression. *Surv Ophthalmol* 1999;44(1):1-29.
12. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32(6):375-413.
13. Gómez-Ulla JMF. Degeneración macular asociada a la edad. Prous Science. Barcelona, España 2005;99-108.
14. Gómez-Ulla F, Marin F, Ramirez JM, Treviño A. La mácula senil. Barcelona: *Edika Med*, 1993;97-126.
15. Gass JD, Jallow S, Davis B. Adult vitelliform macular detachment occurring in patients with basal laminar drusen. *Am J Ophthalmol* 1985;99(4):445-59.
16. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):354-9.
17. Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, Sarks JP. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15(3):183-91.
18. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2237-41.
19. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003;121(4):519-26.
20. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106(9):1768-79.

21. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
22. Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Bressler NM, *et al.* The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106(5):910-9.
23. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, *et al.* Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology* 1997;104(10):1677-91.
24. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1439-52.
25. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119(10):1417-36.

Proliferación angiomasosa retiniana

S. Abengoechea¹, P. Sauvageot²

¹Médico Adjunto. Departamento de Vítreo-Retina. ²Médico Residente. Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona

Correspondencia: E-mail: sah@barraquer.com

Introducción

La proliferación angiomasosa retiniana (RAP en siglas anglosajonas) forma parte, junto con la vasculopatía polipoidea, de un subtipo de degeneración macular asociada a la edad exudativa (DMAE) denominada forma atípica. Consiste en un crecimiento neovascular proveniente de los capilares profundos retinianos y con extensión subyacente hacia el espacio subretiniano y posteriormente coroideo. El término RAP, sus características clínicas y su evolución, fueron definidos por Yannuzzi *et al.*¹, aunque otros autores habían descrito su existencia con anterioridad sin considerarla como una entidad independiente²⁻⁵. Un dato importante a tener en cuenta es el alto índice de bilateralidad. Existen trabajos donde se contempla que el 100% de casos se afecta el ojo contralateral en un período de tres años⁶.

Existen tres estadios de evolución clínica:

- Estadio I. Neovascularización intrarretiniana. Proliferación de capilares del área parafoveal del plexo profundo. Según diferentes autores¹, hasta el 41% de casos se diagnostica en esta fase de evolución. En nuestra experiencia clínica, sobre 22 ojos de 15 pacientes, el 9,09% eran detectados en este estadio. Estos datos tienen una lógica, ya que en muchos casos son asintomáticos y el paciente acude al oftalmólogo en fases más avanzadas. Biomicroscópicamente, se aprecia una lesión rojiza con hemorragias intrarretinianas puntiformes asociadas. La presencia de anastomosis retino-retinianas se observa en un 30% de casos. En la angiografía fluoresceínica, el 19% de casos son clasificados de membrana neovascular (MNV) clásica, y el 81% restante, de oculta. En la angiografía con verde de indocianina, existirá la característica hiperfluorescencia puntiforme en tiempos tardíos (“hot spot”), que nos orientará en gran medida en el diagnóstico de

esta entidad. En la tomografía de coherencia óptica (OCT en siglas anglosajonas), podremos visualizar el complejo neovascular como una lesión de hiperreflectividad media con un edema asociado (Figura 1).

- Estadio II. Neovascularización subretiniana. En esta fase evolutiva existe una extensión por debajo de la capa de los fotorreceptores. En nuestra serie, el 63,6% de casos son diagnosticados en este estadio, mientras que, para otros autores¹, lo fueron el 39% de casos. Biomicroscópicamente, se aprecia un desprendimiento del epitelio pigmentado (DEP), pudiéndose asociar a desprendimiento de retina neurosensorial exudativo (DR), edema macular, hemorragias intra y/o subretinianas y exudación lipídica. Podemos observar la presencia de anastomosis retino-retiniana hasta en un 39% de casos. En la angiografía fluoresceínica, se aprecia un DEP fibrovascular y, en el verde de indocianina, un punto caliente en tiempos tardíos (Figura 2).
- Estadio III. Neovascularización coroidea. Existe un estímulo de neoformación vascular coroidea que provoca la aparición de una membrana neovascular. Según diferentes autores¹, el 20% de casos son diagnosticados en este estadio. En nuestra experiencia, el 27,2% de RAP diagnosticados lo fueron en esta fase evolutiva. Las características biomicroscópicas son muy similares a las descritas en el estadio II. Existirá la presencia de anastomosis retino-retiniana en un 36% de casos. En la angiografía fluoresceínica se aprecia un DEP fibrovascular dando lugar a la imagen de una MNV oculta. En el verde de indocianina, dependiendo del tamaño de la membrana coroidea, se apreciará un punto caliente o una MNV en placa (Figura 3).

El curso evolutivo y la respuesta terapéutica del RAP difieren respecto a la convencional membrana neovascular coroidea. En los años previos a la aparición de los fármacos anti-VEGF, se publicaron múltiples tratamientos para el abordaje del RAP: terapia fotodinámica con verteporfín aislada (TFD)⁷⁻¹⁰ o asociada a triamcinolona intravítrea^{11,12}, cirugía ablativa de las arteriolas y vénulas¹³, termoterapia transpupilar¹⁴, fotocoagulación láser focal aislada¹⁵ y asociada con triamcinolona intravítrea¹⁶. La mayoría de estudios concluyen que el RAP es una entidad de difícil manejo, y los resultados visuales a largo plazo son pobres. Tras la aparición de fármacos anti-VEGF, el pronóstico visual ha mejorado notablemente, si bien es cierto que el seguimiento todavía es limitado en el tiempo. En algunas publicaciones, se refleja que el número de retratamientos es mayor respecto a las MNV de origen coroideo¹⁷.

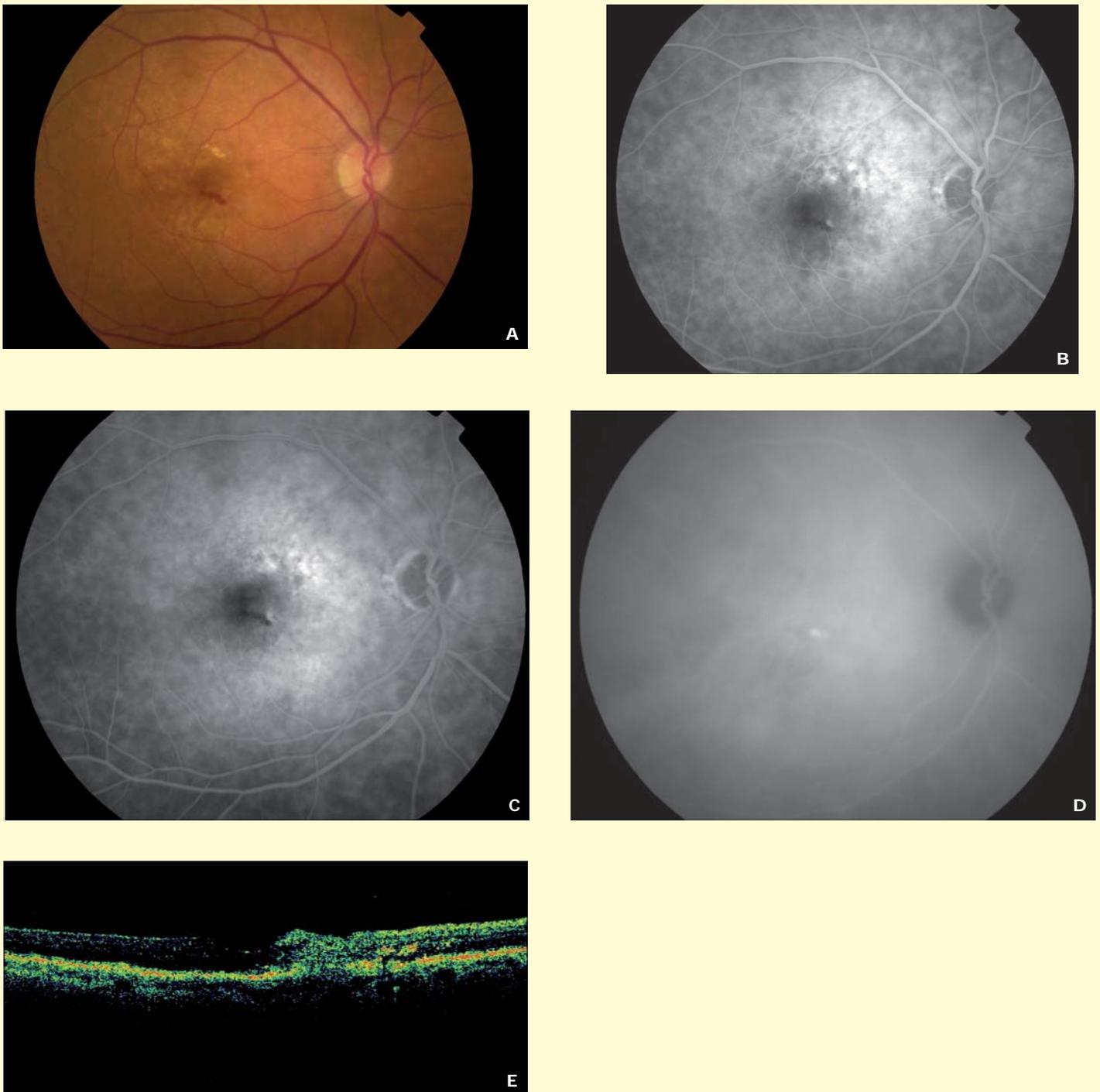


Figura 1. RAP estadio 1A. Hemorragia intrarretiniana evidenciada en la retinografía color. 1B y 1C. AGF mostrando la presencia del RAP. D. "Hot spot" en tiempos tardíos de la angiografía con verde de indocianina. E. Lesión de reflectividad media alta que ocupa todo el espesor retiniano correspondiente al RAP.

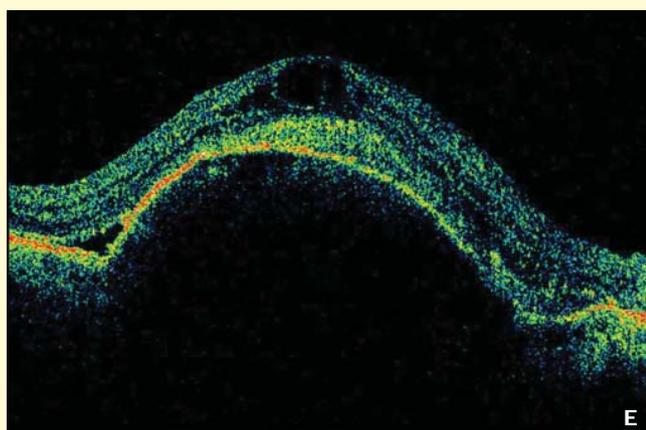
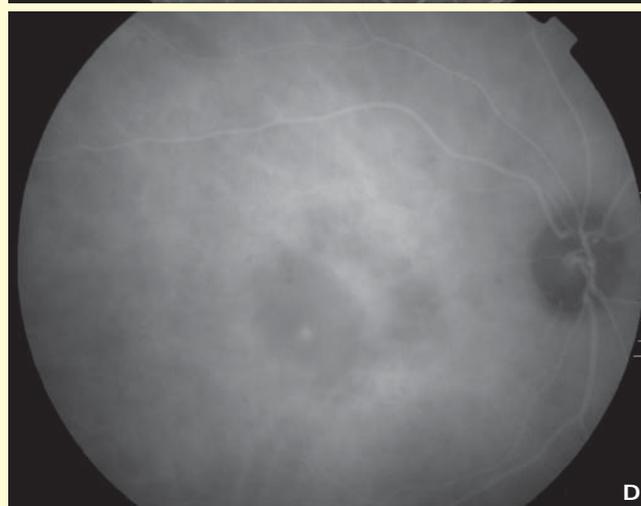
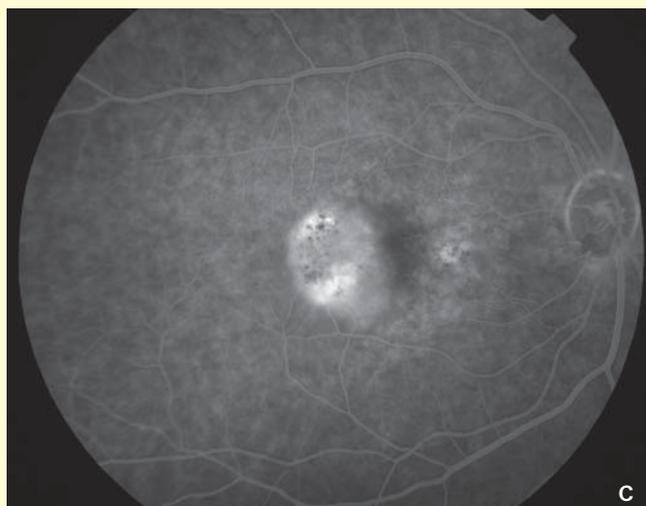
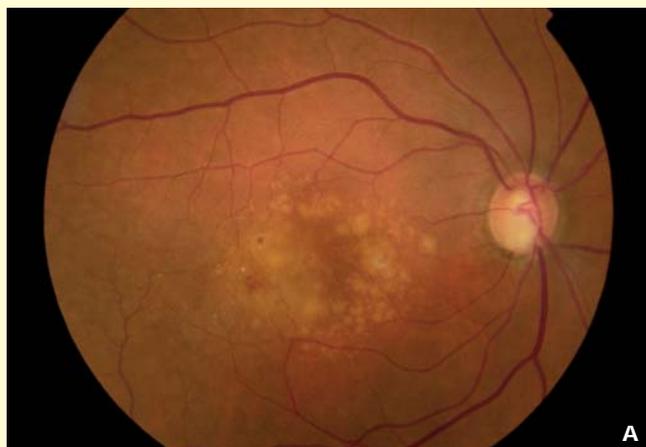


Figura 2. RAP estadio II. 2A. Retinografía color mostrando hemorragias intrarretinianas y un DEP 2B. Fases tempranas del angiograma mostrando claramente la presencia del RAP. Nótese la presencia de una arteriola aferente y una vénula eferente. 2C. Fases tardías del angiograma, donde se evidencia la presencia de un DEP vascularizado 2D. "Hot spot" en tiempos tardíos de la angiografía con verde de indocianina 2E. OCT con edema macular quístico, DEP y una lesión de reflectividad media alta correspondiente al RAP

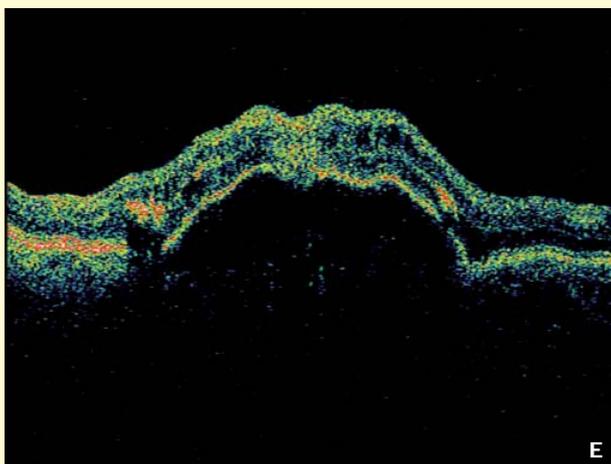
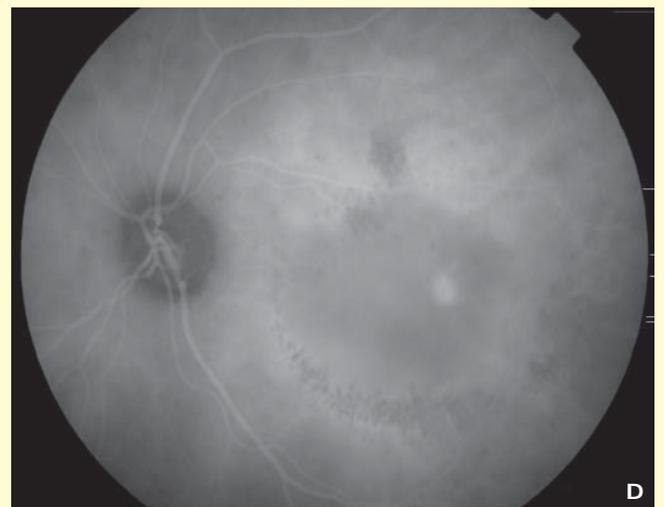
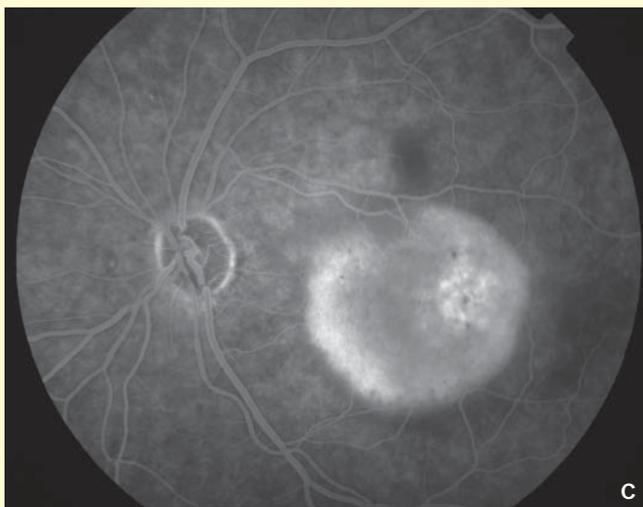


Figura 3. RAP estadio III. 3A. Retinografía color mostrando una exudación en circinada con una lesión rojiza central. 3B y 3C. DEP fibrovascular. Nótese las comunicaciones retino-retinianas y retino-coroideas 3D. Angiografía con verde de indocianina mostrando una MNV coroideas secundaria al RAP. 3E. OCT donde se muestra cómo el RAP ocupa todo el espesor retiniano y se adentra en el espacio sub-EP. Existen DEP, fluido subetiniano y edema macular quístico

En nuestra experiencia, el tratamiento de las RAP con Ranibizumab (Lucentis®) presenta una alta eficacia y seguridad. Realizamos un estudio retrospectivo analizando dos grupos de seguimiento de pacientes tratados con Ranibizumab intravítreo como tratamiento de RAP.

Material y métodos

Éste es un estudio retrospectivo, abierto, intervencionista y no randomizado que pretende conocer la eficacia y seguridad del Ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la proliferación angiomasiosa retiniana a los 6 y a los 12 meses de seguimiento.

Los criterios de elegibilidad se muestran en la Tabla 1.

Catorce pacientes presentaron un seguimiento mínimo de 6 meses y 7 un seguimiento mínimo de 12 meses. Los datos basales de población son 14 ojos de 14 pacientes, 7 hombres y 7 mujeres, en 6 casos eran bilaterales (aunque en todos los casos el ojo adelfo presentaba una cicatriz macular disciforme).

De los 14 ojos tratados, 11 no habían recibido previamente ningún tratamiento y 3 ya habían sido tratados: 2 con terapia fotodinámica con Verteporfin asociado a Triamcinolona intravítrea y 1 caso únicamente con TFD. De los 7 pacientes controlados al año, 2 habían recibido tratamiento previo con TFD asociado a Triamcinolona intravítrea y 5 eran naïve.

En la visita inicial, y cada 6 semanas, obtuvimos la agudeza visual mejor corregida utilizando la escala del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) a 2 metros y expresada en la mayor cantidad de letras que el paciente es capaz de leer. Asimismo, estudiamos las características tomográficas maculares mediante Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec. El protocolo de obtención de imágenes fue el Radial Lines, consistente en la realización de 6 cortes de 6 milímetros de longitud cada uno y centrados en la fóvea. El espesor macular se obtuvo examinando el subcampo central de 1.000 micras de diámetro del protocolo de obtención del grosor retiniano del OCT. También, en cada visita de control, realizan un examen biomicroscópico. En la visita inicial, se realiza una AGF y una angiografía con verde de indocianina.

En el protocolo de inyección intravítrea, la piel periocular se desinfecta con povidona yodada al 10%. Se instila una solución de povidona yodada al 5% en la conjuntiva bulbar mientras se realiza la anestesia tópica con lidocaína al 5%. La inyección intravítrea de Ranibizumab tiene lugar mediante una jeringuilla de insulina con aguja de 30 gauges. En los 5 días siguientes a la inyección, el paciente se instila gotas de ofloxacino cada 6 horas.

Los criterios de retratamiento están basados en la presencia de actividad neovascular, ya sea en forma de líquido intrarretiniano o a nivel subretiniano

objetivado por OCT, así como en la presencia de sangre de nueva aparición, detectada por biomicroscopia.

A fin de poder conocer los resultados en dos períodos de tiempo diferentes, y así poder estudiar su evolución, dividimos a los pacientes en dos grupos en función del período de seguimiento. Grupo A: seguimiento mínimo de 6 meses, y Grupo B: seguimiento mínimo de 1 año.

El objetivo primario de este estudio es conocer la proporción de pacientes que pierden menos de 15 letras a los 12 meses, comparándolos con su estado basal. Como objetivos secundarios de la función visual, medimos aquellos que están entre 0 y ganancia de 15 letras, y aquellos que ganan más de 15 letras. Otro objetivo secundario del estudio es objetivar la variación del grosor medio respecto a su situación basal.

Finalmente, estudiamos los efectos adversos, tanto a nivel sistémico como local, en ambos grupos de seguimiento.

Resultados

Incluimos a 14 ojos de 14 pacientes (7 varones, 7 mujeres) con un seguimiento mínimo de 6 meses (Grupo A) y 7 ojos de 7 pacientes (4 varones, 3 mujeres), con un seguimiento mínimo de 12 meses (Grupo B). Respecto a la estadificación basal, 10 (71,4%) pacientes fueron diagnosticados en estadio 2 y 4 (28,6%) en estadio 3.

La edad media es de 66 años, con un rango de entre 50 y 89 años.

La AV basal media era de 31 letras de la escala del ETDRS a 2 metros, con un rango entre 25 y 45.

El espesor foveal medio basal era de 341 micras.

Todos los pacientes incluidos en el estudio completaron las visitas programadas y aceptaron recibir el tratamiento cuando éste fue propuesto.

- Objetivo primario: Pacientes que pierden menos de 15 letras. En el grupo A (pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses), se observó que 13 ojos (92,8%) perdieron menos de 3 líneas.

En el grupo B (pacientes con un seguimiento mínimo de 1 año), se evidenció que los 7 ojos (100%) perdieron menos de 3 líneas.

- Objetivo secundario: En el grupo A, 4 ojos (28,5%) ganaron entre 0 y 15 letras, y 9 ojos (64,3%) ganaron un mínimo de 15 letras.

En el grupo B, los 3 ojos (42,84%) ganaron entre 0 y 15 letras, mientras que 4 ojos (57,14%) ganaron más de 3 líneas. Eso implica que los 7 ojos (100%) mantuvieron la agudeza visual estable o ganaron alguna letra.

La AV media basal fue de 31 letras, a los 6 meses se apreció un notable incremento hasta las 47 letras ($p=0,006$), y a los 12 meses tuvo un mínimo descenso hasta las 45 letras ($p=0,001$). El mayor incremento se apreció en los 3 primeros meses, objetivado a partir de entonces un mantenimiento hasta el año de seguimiento.

Respecto al espesor foveal medido, mediante la OCT, apreciamos un espesor foveal basal medio de 341 micras. A los 6 meses se apreció claramente una disminución, al ser de 236 micras ($p=0,00001$). Al año de tratamiento fue de 267 micras ($p=0,03$). Así pues, la disminución inicial y el mantenimiento posterior hasta el año de tratamiento se observó tanto en la agudeza visual media como en el espesor foveal medio. Tanto para los resultados de cambios de agudeza visual media como de espesor retiniano medio a los 6 meses, y al año mostraron una alta significación estadística.

Respecto al número de inyecciones, a los 6 meses de seguimiento, la media fue de 2,7 por paciente, con un rango entre 1 y 4. A los 12

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión en el tratamiento de los RAP con Ranibizumab intravítreo

Criterios de inclusión

1. Edad igual o superior a 50 años
2. RAP de cualquier estadio diagnosticado por AVI
3. Presencia de fluido sub o intrarretiniano en la OCT
4. Agudeza visual mejor corregida medida por la escala del ETDRS entre 25 y 75 letras a 2 metros

Criterios de exclusión

1. Cicatriz fibrótica o atrofia del epitelio pigmentado que afecten el área foveal
2. Opacidades corneales, cristalinas o vítreas que dificulten el correcto seguimiento clínico.

meses de seguimiento, la media de inyecciones fue de 5, con un rango entre 1 y 6.

En cuanto a los efectos adversos sistémicos, no evidenciamos ninguno al año de seguimiento. Respecto a los efectos adversos oculares, únicamente apreciamos 1 caso con reacción inflamatoria inespecífica en cámara anterior, que remitió a los 5 días con un tratamiento tópico de tobramicina y dexametasona.

Este trabajo necesita completarse con más pacientes y con un seguimiento mayor, pero nos da una orientación acerca de la alta eficacia y la seguridad de Ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la proliferación angiomasiosa retiniana. Por otra parte, los resultados de este estudio son notablemente superiores a otros publicados por otros fármacos antiangiogénicos como bevacizumab¹⁸. Sin duda, el bajo número de pacientes puede marcar las diferencias en los resultados, mientras en nuestro estudio tenemos 7 pacientes con un control al año, el mencionado estudio reúne 26, siendo este último un estudio en colaboración entre dos centros.

Así pues, las características clínicas, el curso evolutivo y la respuesta al tratamiento de la proliferación angiomasiosa retiniana son diferentes respecto a las membranas neovasculares de origen coroideo. Se debe de conocer esta entidad para orientar correctamente el cuadro y ser tratado de manera adecuada.

Bibliografía

1. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416-34.
2. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1392-98.
3. Hartnett ME, Weiter JJ, Staurengi G, Elsner AE. Deep retinal vascular anomalies in vascularized age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1996;103(12):2042-53.
4. Slakter JS, Yannuzzi LA, Schneider U, Sorenson JA, Ciardella A, Guyer DR, Spaide RF, Freund KB, Orlock DA. Retinal choroidal anastomoses and occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2000;107(4):742-53; discussion 753-4.
5. Lafaut BA, Aisenbrey S, Vanden Broecke C, Bartz-Schmidt KU. Clinicopathological correlation of deep retinal vascular anomalous complex in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000;84(11):1269-74.
6. Gross N, Aizman A, Brucker A, Klancnick JR, Yannuzzi LA. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2005;25:713-718.
7. Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, Viola F, Musicco I, Staurengi G. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1644-50.
8. Boscia F, Parodi MB, Furino C, Reibaldi M, Sborgia C. Photodynamic therapy with verteporfin for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(10):1224-32.
9. Boscia F, Furino C, Sborgia L, Reibaldi M, Sborgia C. Photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferations and pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):1077-9.
10. Gómez-Ulla F, Abalades MJ, Fernández M, Olmedo M. Successful treatment of retinal angiomatous proliferation by photodynamic therapy. *Optom Vis Sci* 2006;83(8):546-9.
11. Krebs I, Krepler K, Stolba U, Goll A, Binder S. Retinal angiomatous proliferation: combined therapy of intravitreal triamcinolone acetonide and PDT versus PDT alone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(2):237-43.
12. Mantel I, Ambresin A, Zografos L. Retinal angiomatous proliferation treated with a combination of intravitreal triamcinolone acetonide and photodynamic therapy with verteporfin. *Eur J Ophthalmol* 2006;16(5):705-10.
13. Nakata M, Yuzawa M, Kawamura A, Shimada H. Combining surgical ablation of retinal inflow and outflow vessels with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):968-70.
14. Kuroiwa S, Arai J, Gaun S, Iida T, Yoshimura N. Rapidly progressive scar formation after transpupillary thermotherapy in retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2003;23(3):417-20.
15. Johnson TM, Glaser BM. Focal laser ablation of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2006;26(7):765-72.
16. Krieglstein TR, Kampik A, Ulbig M. Intravitreal triamcinolone and laser photocoagulation for retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1357-60.
17. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(1):43-58.
18. Montero JA, Fernandez MI, Gomez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):448-51.

Vasculopatía coroidea polipoidea idiopática

S. Viver Oller. Médico Adjunto. Departamento de Vítreo y Retina. Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona

Correspondencia: Sònia Viver. Centro de Oftalmología Barraquer Muntaner, 314 08021 Barcelona (España)
E-mail: docsonia@barraquer.com

Vasculopatía polipoidea coroidea Introducción y concepto

Conocemos como vasculopatía polipoidea coroidea (VPC) aquella anomalía vascular coroidea caracterizada por la presencia de desprendimientos

serosanguíneos de la retina neurosensorial y del epitelio pigmentado de la retina, múltiples y recurrentes¹.

Epidemiología

Se trata de una entidad relativamente frecuente, aunque generalmente infra-diagnosticada², fundamentalmente unilateral, presente en sujetos de cualquier raza, aunque con predilección por razas pigmentadas y más frecuente en mujeres (ratio 4,7:1) de una edad comprendida entre los 50 y los 65 años³. Aunque es más habitual su localización peripapilar, no es rara en la región macular⁴.

Diagnóstico y pruebas diagnósticas

El diagnóstico de presunción lo basaremos en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos fundoscópicos. Los pacientes suelen referir pérdida visual,

metamorfopsia, escotomas, micropsias, fopsias, mala estereopsis, etc.; habitualmente, de instauración más lenta y menos acusada que en la DMAE.

En la exploración del fondo de ojo, observaremos, típicamente, desprendimientos exudativos y/o hemorrágicos del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y de la retina neurosensorial. Todo ello, junto a la presencia de una o varias lesiones esféricas de color rojo-anaranjado subretinianas, nos debe hacer sospechar que estamos ante una VPC (Figura 1).

En otras ocasiones, los sujetos pueden presentar hemorragia subretiniana, exudación lipídica más o menos extensa, edema macular quístico, cicatrices fibrosas, áreas de atrofia e incluso verdaderas membranas neovasculares asociadas⁵.

En la angiografía fluoresceínica (AF), la VPC adopta la apariencia de una membrana neovascular oculta o mínimamente clásica, que puede confundirse con una DMAE (Figuras 2a y 2b).



Figura 1a. Pólipo coroideo visible como una lesión esférica de color rojizo rodeada por exudación lipídica

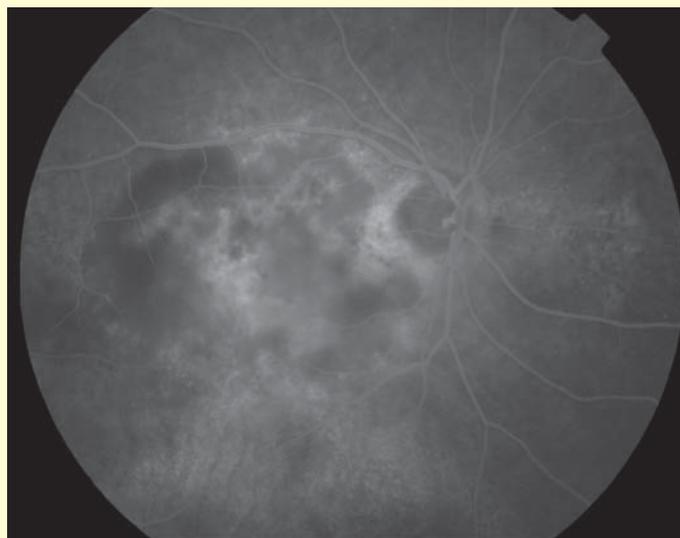


Figura 2b. Comportamiento de la lesión en angiografía fluoresceínica parecido al de una membrana neovascular oculta

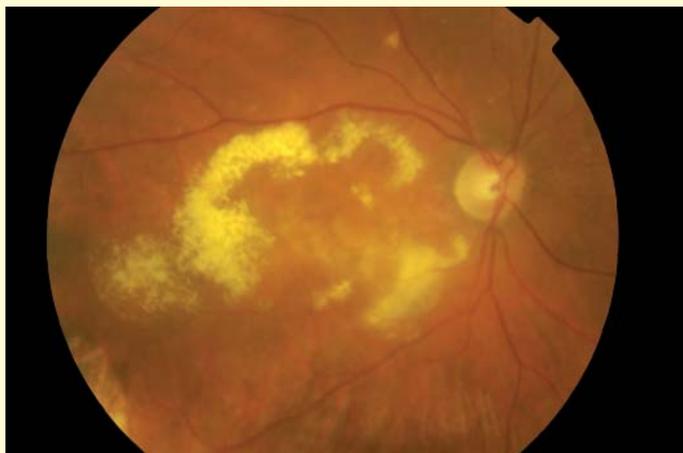


Figura 2a. Exudación lipídica densa y levantamiento neurosensorial marcado sin lesión polipoidea clara

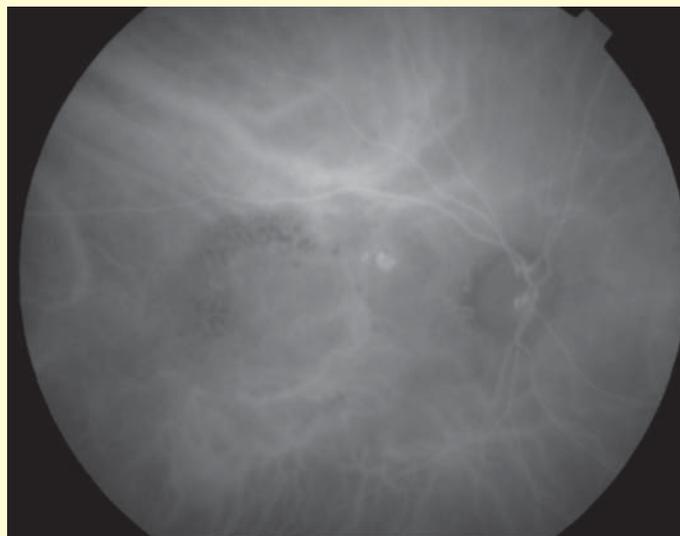


Figura 2c. En verde de indocianina la lesión polipoidea queda claramente evidenciada como áreas redondeadas de hiperfluorescencia

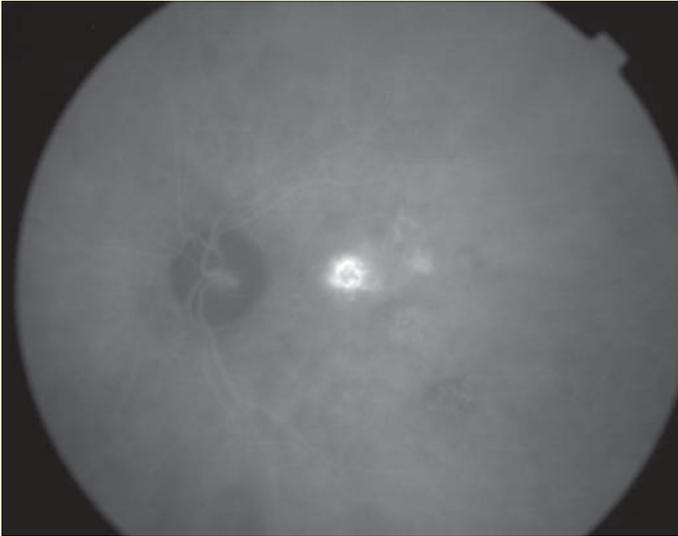


Figura 3. Fenómeno de “wash out”(desaparición lenta de la hiperfluorescencia desde el interior de la lesión hasta periferia)

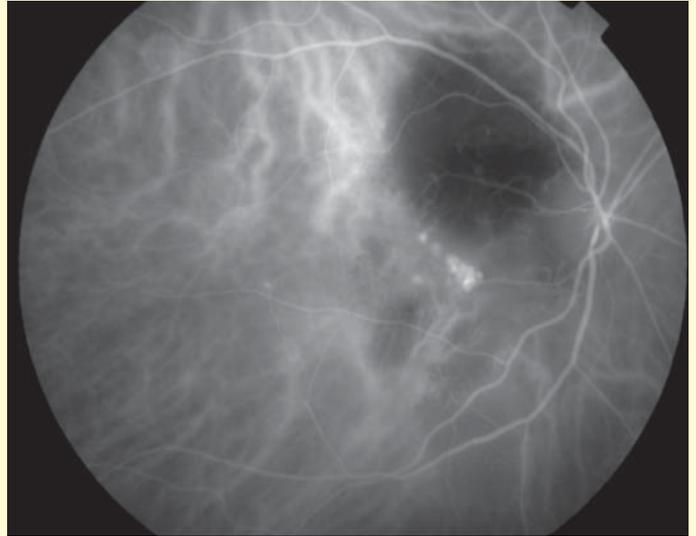


Figura 5. Lesiones polipoideas múltiples (“racimo de uvas”) peripapilares

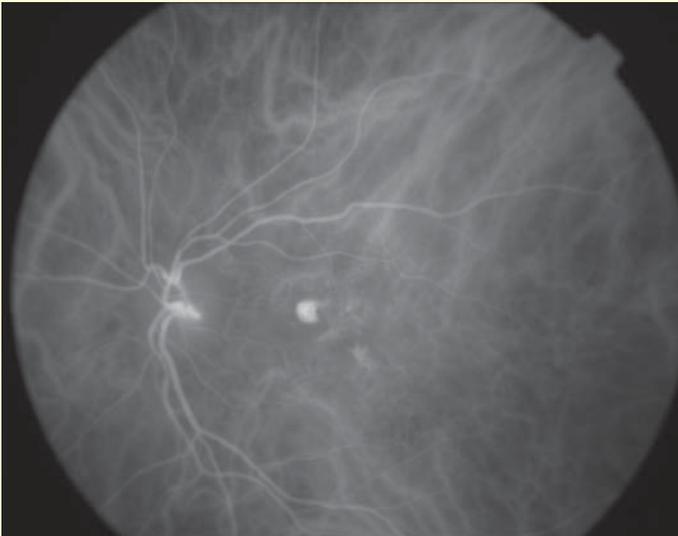


Figura 4. Dilatación aneurismática única de gran tamaño

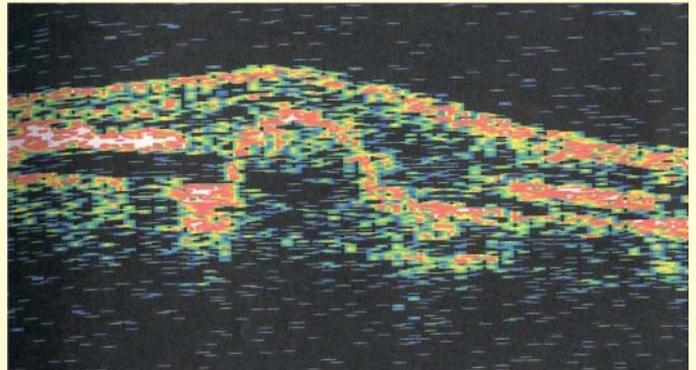


Figura 6. Imagen tomográfica típica de de un pólipo, a modo de cúpula que protruye por debajo del epitelio pigmentario de la retina

La prueba diagnóstica por excelencia es la angiografía con verde de indocianina (AVI), que identifica de manera precisa esta anomalía vascular^{6,7} (Figura 2c).

En fases tempranas del angiograma, se empieza a rellenar la red vascular anómala de manera más rápida que el resto de vasos retinianos, mientras el área inmediatamente circundante a la lesión se mantiene hipofluorescente. En tiempos medios, aparecen progresivamente unas áreas focales de hiperfluorescencia correspondientes a las estructuras polipoideas, mientras el tejido circundante, progresivamente, va incrementando su fluorescencia. En

fases tardías, existe un “fenómeno de lavado” o “wash-out” desde el centro de los pólipos (Figura 3).

Según los hallazgos en AVI, se pueden diferenciar dos patrones de dilataciones polipoideas: una dilatación aneurismática única y grande o una agrupación de múltiples y pequeñas dilataciones, parecidas a un “racimo de uva”⁸ (Figura 4 y 5).

La tomografía de coherencia óptica muestra una elevación cupuliforme que protruye por debajo del epitelio pigmentario de la retina, con una reflectividad

interna moderadamente baja⁹. La tomografía también refleja la presencia de fluido intrarretiniano o subretiniano asociado (Figura 6).

Patogenia e histopatología

Su patogenia es todavía desconocida.

Diferentes estudios histopatológicos^{2,10} han demostrado que se trata de una anomalía primaria coroidea que se origina en la coroides interna. Consiste en una red vascular patológica compuesta por un complejo entramado de grandes, medianos y pequeños vasos dilatados, de finas paredes e interconectados entre sí, cuyas ramas terminales adoptan una configuración polipoidea o aneurismática. Esta red se dispone por debajo del epitelio pigmentario de la retina y, probablemente, también, por debajo de la membrana de Bruch¹¹.

Curso natural de la VPC

La VPC es una entidad crónica y persistente con tendencia a la recurrencia y, en menos ocasiones, a la resolución espontánea de la exudación o las hemorragias en el polo posterior⁴.

Uyama, *et al.*⁸ estudiaron la evolución natural de esta enfermedad, concluyendo que en el 50% de los pacientes existía un curso favorable; en el restante, la enfermedad cursaba con compensaciones hemorrágicas y/o exudativas múltiples y recurrentes, que derivaban en una degeneración macular y pérdida visual irreversible. Esta tendencia a la mala evolución parecía más propia de los patrones tipo "racimo de uvas".

En la VPC, se distinguen 3 patrones evolutivos distintos⁸:

1. Patrón exudativo: Presencia de desprendimientos serosos del EPR y desprendimientos de retina prominentes con tendencia a la exudación lipídica estable, con escasa o nula presencia de hemorragias.
2. Patrón hemorrágico: Presencia de desprendimientos de retina hemorrágicos, hemorragias submaculares, hemorragias vítreas, etc.
3. Patrón alternante: Combinación de los 2 anteriores.

Pronóstico de la VPC

El pronóstico visual en la VPC es generalmente mejor que en la DMAE exudativa. Sin embargo, en los casos de VPC localizados en la región macular, la visión puede quedar grave e irreversiblemente afectada.

Las causas principales de pérdida visual severa en la VPC son: primero, la degeneración y atrofia del EPR y de la retina neurosensorial en la mácula; segundo, la proliferación fibrovascular subretiniana y, tercero, la hemorragia submacular masiva, que lesiona de manera permanente el EPR y la capa de fotorreceptores².

Diagnóstico diferencial de la VPC⁸

Las manifestaciones clínicas de la VPC y de la DMAE son similares, no así sus características demográficas, su curso natural y su pronóstico. Para su diagnóstico diferencial, son imprescindibles tanto la AF como, sobre todo, la AVI. En ambas, la MNV aparece como una placa de hiperfluorescente ya desde tiempos iniciales, que se mantiene y se hace más difusa en fases tardías, a diferencia de las características angiográficas tan particulares de los pólipos, que hemos comentado con anterioridad.

En los casos donde la VPC muestra cambios exudativos puros, puede confundirse con una corioidopatía central serosa (CSC). En ambas entidades, el DEP asociado resulta hiperfluorescente en tiempos tardíos de la AF, aunque en AVI el DEP aparece hipofluorescente y la lesión polipoidea habitualmente hiperfluorescente. Además, la CSC presenta en AF y en AVI áreas multifocales de hiperfluorescencia coroidea por hiperpermeabilidad de la coriocapilar, que no hallamos en la VPC¹².

Opciones terapéuticas

Debe plantearse tratamiento en aquellos sujetos quienes la exudación o las hemorragias amenacen o envuelvan la fóvea.

Las opciones terapéuticas propuestas han sido múltiples. En lesiones extrafoveales activas, la fotocoagulación láser argón o diodo podría resolver las manifestaciones sero-hemorrágicas^{13,14}, aunque no existen estudios randomizados controlados que confirmen la eficacia y seguridad de la fotocoagulación en la VPC.

La terapia fotodinámica con Verteporfin (TFD) es, hasta la fecha, el único tratamiento que se ha demostrado eficaz y seguro en el manejo de las lesiones polipoideas subfoveales¹⁵⁻¹⁷.

En la actualidad, las terapias intravítreas con fármacos antiangiogénicos están emergiendo con fuerza. Estas terapias se sustentan en la expresión aumentada de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en especímenes con VPC y en el incremento de las concentraciones de VEGF en el humor acuoso de dichos pacientes¹⁸.

El primer artículo publicado al respecto es el de Gomi, *et al.*¹⁹. Este grupo concluye que la inyección intravítrea de 1 mg de bevacizumab (Avastin), en dosis única en pacientes con VPC, puede reducir el fluido intrarretiniano de manera temporal, aunque no resulta efectiva en la resolución anatómica de las anomalías vasculares.

Probablemente, una opción altamente efectiva pueda ser la combinación de varias de las terapias comentadas, en especial la terapia combinada de fármacos anti-VEGF y TFD.

Bibliografía

1. Yanuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1990;10:1-8.
2. Kenichiro S, Takahashi K, Yamada H. Polypoidal choroidal vasculopathy. Incidence, Demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1392-1396.
3. Yannuzzi LA, Wong DWK, Storzolini BS. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1503-10.
4. Moorthy RS, Lyon AT, Rabb MF. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmology* 1998;105:1380-1385.
5. Okubo A, Hirakawa M, Ito M, *et al.* Clinical features of early and late stage polypoidal choroidal vasculopathy characterized by lesion size and disease duration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:491-499.
6. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;117:478-485.
7. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS. Indocyanine green videoangiography of idiopathic choroidal vasculopathy. *Retina* 1995;15:100-110.
8. Uyama M, Wada M, Nagai Y. Polypoidal choroidal vasculopathy: Natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-648.
9. Otsuji T, Takahashi K, Fukushima I, Uyama M. Optical Coherence tomography findings of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Laser* 2000;31:210-214.

10. Okubo A, Sameshima M, Uemara A. clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 1093-8.
11. Rosa HR, Davis JL, Eifrig CWG. Clinicopathologic correlation of polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120:502-8.
12. Yannuzzi L, Freund BF, Goldbaum, *et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy masquerading as central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2000;107:767-77.
13. Guyer DR, Yannuzzi LA, Ladas I. Indocyanine-green guided laser photocoagulation of focal spots at the edge of plaques of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1996;114:693-7.
14. Gómez-Ulla F, González F, Torreiro MG. Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 1998;18:481-3.
15. Spaide RF, Donsoff BA, Lam DL. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with Photodynamic Therapy. *Retina* 2002;22:529-35.
16. Eandi CM, Ober MD, Freund KB. Selective Photodynamic Therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina* 2002;22:529-35.
17. Roger AH, Greenberg PB, Martidis A, Puliafito CA. Photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:60-63.
18. Tong JP, Chan WM, Liu DT. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141: 456-62.
19. Gomi F, Sacaguchi H, Tsujikawa M. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-3.