

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Cirugía



**TRATAMIENTO DE LA DMAE EXUDATIVA  
MEDIANTE TERAPIA FOTODINÁMICA EN  
MONOTERAPIA O COMBINADA CON  
TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA, UTILIZANDO UN  
PROTOCOLO DE RETRATAMIENTO FOTODINÁMICO  
PRECOZ: ESTUDIO COMPARATIVO**

Tesis Doctoral

**María Teresa Álvarez García**

**Madrid 2009**



# UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía



## **TRATAMIENTO DE LA DMAE EXUDATIVA MEDIANTE TERAPIA FOTODINÁMICA EN MONOTERAPIA O COMBINADA CON TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA, UTILIZANDO UN PROTOCOLO DE RETRATAMIENTO FOTODINÁMICO PRECOZ: ESTUDIO COMPARATIVO**

Tesis Doctoral

**María Teresa Álvarez García**

Director

Profesor Miguel A. Teus Guezala

Profesor Titular de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de  
Alcalá, Madrid



*A Fernando, Paula y Jorge,  
por formar parte de mí y ser el sueño  
que se ha hecho realidad*

*“Si haces lo que has hecho siempre  
no llegarás más lejos de lo que siempre has llegado”*

Anónimo



## **AGRADECIMIENTOS**

*A Fernando, mi marido, que siempre ha creído en mí, con todo lo que eso conlleva.*

*A mis hijos, Paula y Jorge, y de nuevo a mi marido, que han soportado sin protestar el hecho de que gran parte del tiempo que he dedicado a la elaboración de esta tesis ha sido tiempo robado al que les hubiera correspondido compartir conmigo.*

*Al director de esta tesis, el Profesor Teus, por su apoyo, sus consejos y su continuo ejemplo, que son un estímulo para que todo el que trabaja con él acabe descubriendo el “encanto” de la investigación.*

*Al departamento de optometría de Vissum Madrid Santa Hortensia, dirigido por Jose Luis Hernández, por su inestimable ayuda a la hora de recopilar los datos optométricos imprescindibles para esta tesis doctoral y, en especial a María Ortega, sobre la que recayó el peso principal de la evaluación optométrica de los pacientes incluidos en este estudio.*

*A Novartis y en especial a la delegada Dña. Noelia Vergara, por su ayuda y disponibilidad a la hora de conseguir parte de la bibliografía de esta tesis doctoral.*

*A las doctoras Esther Arranz y Laura De Benito, por estar siempre dispuestas a resolver mis dudas acerca de los aspectos formales de la elaboración de una tesis.*

*A mis padres, César y M<sup>a</sup> Jesús, por su amor incondicional y por haberme transmitido los valores que han hecho posible ser quien soy.*



# ÍNDICE GENERAL

<b>1</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>3</b>
1.1	INTRODUCTION.....	3
1.2	METHODS.....	4
1.3	RESULTS.....	6
1.4	DISCUSSION.....	7
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
2.1	ANATOMOFISIOLOGÍA DE LA MÁCULA.....	13
2.2	EPIDEMIOLOGÍA DE LA DMAE.....	15
2.2.1	<i>Clasificación</i> .....	15
2.2.2	<i>Importancia socio sanitaria de la DMAE</i> .....	16
2.2.3	<i>Incidencia y evolución natural</i> .....	17
2.2.4	<i>Factores de riesgo</i> .....	19
2.3	ETIOPATOGENIA.....	24
2.4	HISTOPATOLOGÍA DE LA DMAE.....	27
2.5	EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA DMAE EXUDATIVA.....	28
2.6	TRATAMIENTO DE LA DMAE EXUDATIVA.....	36
2.6.1	<i>Fotocoagulación con láser argón</i> .....	36
2.6.2	<i>Termoterapia transpupilar</i> .....	38
2.6.3	<i>Tratamiento quirúrgico</i> .....	38
2.6.4	<i>Terapia fotodinámica</i> .....	40
2.6.5	<i>Terapia fotodinámica combinada con triamcinolona intravítrea</i> .....	43
2.6.6	<i>Antiangiogénicos</i> .....	45
<b>3</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b> .....	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>55</b>
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	55
4.2	POBLACIÓN MUESTRAL.....	55
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	56
4.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	56
4.5	SECUENCIA DE VISITAS.....	57
4.6	EXPLORACIONES REALIZADAS.....	58
4.6.1	<i>Evaluación oftalmológica completa</i> .....	58
4.6.2	<i>Evaluación optométrica</i> .....	59

4.6.3	<i>Angiografía fluoresceínica</i> .....	60
4.6.4	<i>Tomografía de coherencia óptica</i> .....	61
4.7	MÉTODO DE APLICACIÓN DE LA TFD .....	64
4.8	MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DE LA TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA .....	64
4.9	CRITERIOS DE RETRATAMIENTO .....	65
4.10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	66
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>69</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN MUESTRAL .....	69
5.2	EVALUACIÓN DE LOS GRUPOS A LOS 3 MESES DE SEGUIMIENTO .....	71
5.3	EVALUACIÓN DE LOS GRUPOS A LOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO .....	72
5.4	EVALUACIÓN DE LOS GRUPOS A LOS 9 MESES DE SEGUIMIENTO .....	73
5.5	EVALUACIÓN DE LOS GRUPOS A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO .....	74
5.6	ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EVOLUCIÓN TEMPORAL A LO LARGO DE UN AÑO DE SEGUIMIENTO .....	77
5.6.1	<i>Parámetros funcionales</i> .....	77
5.6.2	<i>Parámetros morfológicos</i> .....	80
5.7	ESTUDIO DE CORRELACIONES ENTRE PARÁMETROS ANGIOGRÁFICOS Y TOMOGRÁFICOS .....	85
5.8	CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS FUNCIONALES Y MORFOLÓGICOS .....	88
5.8.1	<i>Visita basal en la población muestral total</i> .....	88
5.8.2	<i>Visita basal comparando ambos grupos de estudio</i> .....	89
5.8.3	<i>Visita final comparando ambos grupos de estudio</i> .....	91
5.8.4	<i>Correlación entre el cambio visual y los parámetros morfológicos</i> .....	92
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>97</b>
6.1	RETRATAMIENTO PRECOZ CON TFD .....	97
6.2	TERAPIA FOTODINÁMICA COMBINADA CON TRIAMCINOLONA INTRAVÍTREA .....	98
6.2.1	<i>Parámetros funcionales</i> .....	101
6.2.2	<i>Parámetros morfológicos</i> .....	104
6.2.3	<i>Número de retratamientos con TFD</i> .....	108
6.2.4	<i>Correlación entre parámetros angiográficos y tomográficos</i> .....	108
6.2.5	<i>Correlación entre parámetros funcionales y morfológicos</i> .....	110
6.3	EFFECTOS ADVERSOS .....	112
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>121</b>

## ABREVIATURAS

AFG:	Angiografía fluoresceínica
AV:	Agudeza visual
AVI:	Angiografía con verde indocianina
AVMC:	Agudeza visual mejor corregida
AT:	Área total
DEP:	Desprendimiento del epitelio pigmentario
DM:	Diámetro mayor
DMAE :	Degeneración macular asociada a la edad
DE:	Desviación estándar
EMQ:	Edema macular quístico
EPR:	Epitelio pigmentario retiniano
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FCVE:	Factor de crecimiento vascular endotelial
FDE:	Factor derivado del epitelio pigmentario
FI:	Fluido intrarretiniano
FS:	Fluido subretiniano
G:	Gauges
GC:	Grupo control
GE:	Grupo de estudio
GF:	Grosor foveal
GRM:	Grosor retiniano máximo
HTA:	Hipertensión arterial
HTO:	Hipertensión ocular
J:	Julios
MAE:	Maculopatía asociada a la edad
MNVC:	Membrana neovascular coroidea
mW:	Milivatios
nm:	Nanómetros
OR:	Odss ratio
PIO:	Presión intraocular
SC:	Sensibilidad al contraste
TCO:	Tomografía de coherencia óptica
TFD:	Terapia fotodinámica
TIV:	Triamcinolona intravítrea
VEAN:	Visitas de evaluación de la actividad neovascular
VMT:	Volumen macular total
ZAF:	Zona avascular foveal



---

## **SUMMARY**



# **1 Summary**

## **1.1 Introduction**

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness in people over age 65 in industrialized countries. While non-neovascular AMD accounts for roughly 80% to 85% of all cases, the most severe visual loss occurs when a subretinal choroidal neovascularization (CNV) develops.

Photodynamic therapy (PDT) with verteporfin is an effective treatment for neovascular AMD. PDT reduces vision loss in patients with classic or predominantly classic exudative AMD, but is less effective for many patients with occult subfoveal neovascularization. In addition, repeated treatments may be needed in many cases. The use of intraocular triamcinolone acetonide (ITA) in association with PDT may improve the results of treatment in patients with CNV. Triamcinolone acetonide, is a steroid commonly used to treat ocular inflammation, and it is administered both as peribulbar and as sub-Tenon's injections. In addition to its antiinflammatory effects, corticosteroids have antiangiogenic properties. Intravitreal injection of triamcinolone seems to be a safe procedure, with a long-lasting therapeutic effect, because the drug persists many weeks in the vitreous cavity.

Several studies have reported that primary CNV closure after PDT is transient and that CNV recanalization and progressive re-growth occur as early as 4 to 6 weeks after PDT. Transient choriocapillaris closure occurs 1 week after PDT, and at this time there is an enhanced angiogenic response to PDT with overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF). Several authors have evaluated if early retreatment with PDT 6 weeks or 8 weeks after an initial treatment, offers the choriocapillaris time to reperfuse and still limits CNV recanalization and regrowth more effectively than the extended interval of 3 months recommended by the standard therapeutic regimen. However, shortening the re-treatment interval does not seem to improve the results reported in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study.

Previous studies have not evaluated early retreatment with PDT combined with ITA. Combination therapy of PDT with ITA might provide synergetic effects to improve the outcome after PDT. The current prospective study was designed to determine if early retreatment with PDT every 6 weeks associated with 4 mg of ITA every 12 weeks compared with a control group without ITA is more effective in the treatment of CNV associated with AMD.

## **1.2 Methods**

We conducted a prospective, interventional, controlled, nonrandomized study of PDT with verteporfin with or without ITA in patients with CNV secondary to AMD. Patients with all subtypes of CNV (predominantly classic, minimally classic, or occult) were included. To be eligible for the study, patients must have had CNV under the foveal geometric center, with a lesion smaller than 5,400  $\mu\text{m}$  in its greatest linear dimension (GLD), a Snellen visual acuity (VA) of 20/400 or better at baseline, clear media, and willing to participate in the study. Patients were excluded if they had any ocular condition other than AMD that causes neovascularization, such as myopia or intraocular inflammation, or any ocular condition that could have compromised vision in the study eye. In addition, patients could not have any disease that might have interfered with the treatment or increased the risk of side effects, such as hepatitis, porphyria, glaucoma, or known sensitivity to the drugs or the fluorescein dye used in the trial. Patients were also excluded if they were using corticosteroids, had preexisting foveal atrophy, or rips on the pigment epithelium. Patients could not have undergone any other treatment for CNV or intraocular surgery within 3 months before study enrollment.

Consecutive patients who fulfilled the inclusion criteria and were candidates for PDT were offered PDT with ITA injection. Those who did not agree to treatment with ITA served as the control group, and those who accepted the combined procedure comprised the study group.

Patients underwent a complete ophthalmic examination, including slit-lamp biomicroscopy, measurement of intraocular pressure (IOP), indirect ophthalmoscopy, fluorescein angiography (FA), and optical coherence tomography (OCT). The baseline findings were recorded at the initial visit (visit 1). Patients were scheduled for follow-up examinations every 6 weeks for 12 months. At all these visits, the best-corrected visual acuity (BCVA) was measured, and the patients underwent complete ophthalmic examinations, FA, and OCT using the same examination schedule as at baseline. Patients in both groups received PDT retreatment if leakage was present in the FA exam. Early retreatment with PDT every 6 weeks associated with an ITA (4 mg) every 12 weeks, if necessary, was administered in the study group. No ITA injections were administered in the control group. If no retreatment criteria were present for two consecutive visits, the next follow-up visits were scheduled every 12 weeks; if any retreatment criteria reappeared, the follow-up visits were scheduled every 6 weeks.

The BCVA was measured by the same certified examiner, masked to the patient's treatment, according to a standardized refraction protocol using retroilluminated modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts. For FA, a model TRC-50IA/Imaginet camera (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) was used. OCT evaluation (OCT 3000, Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc., Humphrey Division, Dublin, CA) consisted of six 6-mm linear scans centered on the fovea, according to the fast macular thickness protocol. Foveal thickness and total macular volume were calculated automatically from the OCT scans. Maximum retinal thickness and intraretinal and subretinal fluid measurements were performed using the manually assisted technique and the caliper button in the OCT 3000 system software.

PDT with verteporfin was performed according to the standard protocol of the TAP Study.

ITA was injected after PDT on the same day under sterile conditions in the operating room. The triamcinolone was prepared after centrifugation of the containers to remove the solvent. The extracted volume then was replaced with 10 ml of balanced saline solution (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX). At the end, 0.1 ml of solution was left in the syringe. The patients had been treated previously with ofloxacin drops (Exocin, Allergan SA, Madrid, Spain) three times daily. Before injection, topical lidocaine 5% (B. Braun Medical SA, Barcelona, Spain) and 10% povidone-iodine (Betadine, Viatris Manufacturing, Bordeaux, France) were diluted with 50% saline and applied, the patient was draped as for cataract surgery, and an eyelid speculum was put in place. An anterior chamber paracentesis was performed using a 30-gauge needle to remove 0.1 to 0.2 cc of aqueous humour. An intravitreal injection of 0.1 cc of the solution of triamcinolone acetonide (Trigon Depot 40 mg/ml, Bristol-Myers Squibb, SL, Madrid, Spain) was performed transconjunctivally using a 30-gauge needle at the temporal inferior pars plana 3 to 3.5 mm from the limbus in patients who were aphakic or pseudophakic, and 3.5 to 4.0 mm from the limbus in patients who were phakic. Additional povidone-iodine 5% drops and a combination of prednisolone acetate, neomycin, and polymyxin B (Poly-Pred, Allergan SA) were instilled after the injection. Poly-Pred was administered four times daily for 4 days after the injection. Patients were instructed to sit up for 3 hours and sleep in a semirecumbent position for the first 4 days to prevent settling of crystals over the macula. If the IOP was 24 mmHg or higher at any time, the patients received antiglaucoma topical medication.

All examinations and procedures described were performed by the same experienced ophthalmologist. Statistical analysis was performed with the Statview SE + Graphics TM program.

### **1.3 Results**

Fifteen eyes of 14 patients in the study group and 15 eyes of 13 patients in the control group were analyzed. All major baseline characteristics were comparable between the two groups ( $P>0.05$ ). All patients completed 12 months of follow-up.

The baseline VA (logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR) was  $0.58 \pm 0.3$  in the study group and  $0.59 \pm 0.2$  in the control group. No significant difference was found between groups regarding the initial VA, GLD, and total area (TA) of the macular lesions on FA, total macular volume, foveal thickness, maximum retinal thickness, intraretinal fluid, and subretinal fluid by OCT.

Outcomes at month 12 showed that there was a statistically significant difference between both groups in GLD and TA, with a decrease in both parameters in the study group and an increase also in both of them in the control group, as compared with baseline values. The total macular volume, foveal thickness, maximum retinal thickness, intraretinal fluid decreased in both groups, with a greater decrease in the study group that reached statistical significance. In the study group, there was no difference in the GLD or TA among the three subtypes of CNV. The differences between the study group and the control group in the BCVA ( $P=0.8$ ) and the changes in ETDRS letters ( $P=0.7$ ) did not reach significance; there was a slight decrease in visual function compared with baseline in both cases ( $P=0.6$  and  $P=0.3$ , respectively; Wilcoxon signed-rank test). At the same time point, there was no significant difference between groups in the volume of subretinal fluid by OCT ( $P=0.1$ ), but in this case the Wilcoxon signed-rank test showed that both types of treatments obtained similar efficacy in reducing the subretinal fluid ( $P=0.001$ ).

For this study, stable VA was defined as a VA value of  $\pm 3$  lines from baseline. A gain of 3 or more lines was defined as improvement, and a decrease of 3 or more lines was defined as worsening of VA. Most patients in both groups, 73.3% ( $n=13$ ) showed a stable or an improved VA. Only one patient (6.6%) gained more than 15 letters in the study group and two patients (13.3%) in the control group. Regarding the decrease in VA, four patients (26.6%) in both groups lost more than 15 letters, but one patient (6.6%) in the control group and two patients (13.3%) in study group lost more than six lines of VA.

The mean number of PDT treatments in the combined and monotherapy groups was  $2.6 \pm 1.4$  and  $4.2 \pm 1.7$ , respectively ( $P=0.005$ ). The mean number of ITA injections in the study group was  $2.1 \pm 1.1$  (range, 1 to 4).

No patients developed ocular or systemic complications as the result of PDT. No serious complications such as endophthalmitis or retinal detachment developed after ITA injection.

Five (50%) of the 10 phakic patients in the study group developed progressive cataract and subsequently required cataract surgery. Five (33.3%) of the 15 patients in the study group developed a transient IOP increase of 24 mmHg or higher after the ITA injection. Administration of one topical antiglaucomatous drug was necessary for IOP control in four cases, and two drugs were needed in one case.

No other side effects were noticed, except transient floaters or subconjunctival hemorrhage, in the ITA group.

Among the basal OCT and FA parameters only the maximum retinal thickness showed a statistically significant correlation with the BCVA at month 12.

## **1.4 Discussion**

Our results suggest that early retreatment with PDT every 6 weeks associated with 4 mg of ITA every 12 weeks is beneficial in the treatment of all subfoveal CNV subtypes secondary to AMD. This treatment protocol induced a significant improvement in some relevant FA and OCT parameters, and also reduced the need for retreatment.

The pathogenesis of CNV is multifactorial. Corticosteroids may be a useful therapeutic agent in the treatment of CNV because of their dual antiinflammatory and antiangiogenic actions.

Other authors have investigated the use of combined PDT with verteporfin and ITA in the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. Most of these studies reported positive VA outcomes and a reduction in retreatment rates. However, it is difficult to reach conclusions because of the heterogeneity of these reports. There were major differences such as the number of patients analyzed, the ITA dose (from 4 to 25 mg), length of follow-up, CNV subtypes, time of ITA administration in relation to PDT and the study design, among others.

On the other hand, several authors have evaluated if early retreatment with PDT 6 weeks or 8 weeks after the initial treatment allows the choriocapillaris time to reperfuse, and still limits CNV recanalization and regrowth more effectively than the extended interval of 3 months recommended as a standard regimen. However, shortening of the re-treatment interval seems not to have serious side effects, but does not obtain a substantial overall benefit compared with the results reported in the TAP Study.

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate early retreatment with PDT combined with ITA. We performed a prospective, controlled, 1-year follow-up study of PDT with verteporfin with or without ITA in patients with CNV secondary to AMD, without restrictions regarding the type of CNV. In this comparative study, our results showed that combined treatment has more favorable results compared with PDT alone. Patients who underwent PDT with ITA had a significant reduction in GLD and TA in FA, whereas those who received PDT monotherapy alone had a significant increase in GLD and TA. In addition, all OCT parameters showed an improvement at the 1-year follow-up visit in both groups, but the improvement was significantly greater in the study group, except for the subretinal fluid, in which both therapeutic approaches obtained similar efficacy. The difference between the study and the control groups did not reach significance regarding changes in BCVA or ETDRS letters, and both types of treatments obtained similar efficacy in terms of VA stability (loss of fewer than 15 letters) or, VA improvement, i.e., 73.3% (13 patients) in both groups.

Patients who received combined treatment had  $2.6 \pm 1.4$  treatment sessions, compared with  $4.2 \pm 1.7$  in the monotherapy group. A lower retreatment rate in the combined-treatment group also was observed in other controlled studies and in other trials, compared with the 3.3 and 3.2 retreatments reported in the TAP and in the Verteporfin in Photodynamic Therapy trials, respectively. However, our retreatment rate was higher than in other prospective, controlled studies, in which the number of PDT treatments in the combined-therapy group ranged from 1.13 to 1.8, but it was lower than the 3.81 retreatment rate reported by Michels et al with early PDT retreatment every 8 weeks.

In contrast to the results reported by some 1-year follow-up studies, which showed a mean improvement in BCVA with the combined treatment, our results showed that patients who had combined therapy had a mean BCVA reduction of 1 line (5.4 letters). Our findings agree with several other combined-treatment reports and with the study of Michels et al, in which the mean VA decreased two lines, from 49.3 letters at the baseline visit to 39.1 letters at month 12.

However, both modalities of early PDT retreatment (with or without ITA) in the current study prevented a severe loss in BCVA (> 3 lines), with 73.3% of patients showing stable or improved VA. In other combined-treatment studies, the percentage of patients who lost fewer than three lines of VA ranged from 89% to 45,9%.

In the current study, the FA and OCT variables in the study group improved significantly 12 months postoperatively compared with the control group. These findings are consistent with the results described by other authors. The subretinal fluid decreased in both the study and control groups, and there was no statistically significant difference between them. ITA is an effective means of reducing retinal edema, and this fact may explain that OCT, which is a highly sensitive way for macular edema evaluation, showed better results in the parameters related to macular edema in the study group.

Among the basal OCT and FA parameters only the maximum retinal thickness showed a significant correlation with the final BCVA (month 12).

Combined treatment with PDT and ITA seems to be a well-tolerated and safe procedure. Regarding complications, in the current study we had no case of endophthalmitis, in contrast with the series previously quoted. A transient IOP elevation ( $\geq 24$  mmHg) occurred in 33.3% of the patients in the study group, which was controlled with topical ocular hypotensive drugs. Previous studies have found relevant increases of the IOP affecting from 9% to 70% of the patients. Progression of preexisting cataract in phakic eyes was observed in 50% of our patients. This rate is consistent with the previously reported rate of cataract progression after ITA, (ranging from 10% to 57%). This adverse event may have adversely affected the final visual outcome in the study group.

The results of the current study should be interpreted with caution, because of the study limitations, that include the small number of patients analyzed, the lack of randomization, among others. However, the results achieved are similar to those reported previously by other investigators who assessed combined PDT with ITA. It is necessary to evaluate the changes after combined therapy with PDT and ITA in a much larger population, preferably in multicenter, randomized, masked, placebo-controlled trials.

In conclusion, a potential benefit in both the rate of retreatments, and in the parameters evaluated by FA and OCT at 12 months was found combining ITA with PDT in the management of CNV secondary to AMD. However, these advantages were mostly anatomic and did not correlate with a functional improvement. Nevertheless, it is possible to speculate that the decrease in the macular edema and in the size of the CNV could lead to beneficial visual effects other than an improvement in the VA, such as a reduction in the size of the central scotoma or in the magnitude of the metamorphopsia in these eyes.

## **INTRODUCCIÓN**



## 2 Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) sigue siendo hoy en día una enfermedad de gran relevancia clínica en Oftalmología, no sólo por su elevada prevalencia, sino también por su carácter crónico y degenerativo y su potencial de conducir a una importante discapacidad visual. Sin embargo, en los últimos años han surgido diferentes abordajes terapéuticos que están permitiendo cambiar el oscuro horizonte al que estaban destinados los pacientes que desarrollaban esta enfermedad y nos han ofrecido, como profesionales de la medicina, la posibilidad de modificar nuestra anterior actitud expectante por una manera activa de abordar la enfermedad encaminada a su diagnóstico y tratamiento precoz con el objeto de preservar, e incluso mejorar, la capacidad visual de nuestros pacientes con DMAE.

Este importante cambio se ha producido principalmente en el manejo terapéutico de la forma húmeda o exudativa de la DMAE, que siendo el subtipo menos frecuente (supone el 15% del total) <sup>1</sup> es el que provoca la mayor parte de las pérdidas severas de agudeza visual en esta enfermedad <sup>2</sup>.

Antes de comenzar a profundizar en los avances terapéuticos aplicables a la DMAE, conviene repasar algunos conceptos anatomo-fisiológicos y de valoración clínica acerca de la mácula, así como la epidemiología y la patogenia de esta enfermedad.

### 2.1 Anatomofisiología de la mácula

La mácula es un área oval de unos 5 mm de diámetro, localizada en el polo posterior <sup>3</sup>, a unos 2 diámetros papilares hacia el lado temporal de la papila óptica <sup>4</sup>. Aparece más oscura que la retina circundante, en parte por la presencia de pigmento xantófilo <sup>3</sup>, que contribuye a la protección de la mácula frente a la formación de radicales libres, y porque las células del epitelio pigmentario (EPR) subyacentes son más altas y con una pigmentación más densa <sup>4</sup>. Dentro de la zona macular se pueden diferenciar varias áreas de importancia clínica <sup>3</sup>.

- **Fóvea:** Depresión de la superficie retiniana situada en el centro de la mácula, con un diámetro de 1,5 mm.

- **Foveola:** Forma el suelo central de la fovea y mide 0,35 mm. Es la zona más delgada de la retina y carece de células ganglionares. Está desprovista de una red vascular superficial y recibe su aporte sanguíneo de la coroides. Es la única región de la fovea en la que no se encuentran bastones. La mayor densidad de conos que existe en esta área es lo que posibilita que sea la zona de mayor agudeza visual.
- **Zona avascular foveal:** Se trata de la zona macular central desprovista de vasos retinianos superficiales. Mide 0,5 mm de diámetro y su localización exacta sólo puede determinarse mediante una angiografía fluoresceínica (AFG). Constituye un punto de referencia para poder localizar las membranas neovasculares.

La peculiar distribución de las capas retinianas en el área macular, especialmente en la zona foveal, está encaminada a que la información luminosa pueda llegar sin interferencias a los fotorreceptores. Éstos detectan la luz y las células del EPR proporcionan su aporte metabólico. El EPR está formado por una única capa de células hexanocuboideas dispuestas sobre la membrana de Bruch<sup>5</sup>. Ejercen un importante papel en el mantenimiento de la función de los fotorreceptores, puesto que se encargan de 5 procesos fundamentales: absorción de la luz dispersa, transporte activo de metabolitos, provisión de aislamiento a través de la barrera hematorretiniana, regeneración de los pigmentos visuales y fagocitosis (los segmentos externos de los conos y los bastones contienen acúmulos de discos de membrana muy ricos en lípidos, que migran hacia las microvellosidades de las células del EPR, donde son fagocitados y eliminados. Cada célula del EPR se comporta como un macrófago estático que procesa los segmentos de conos y bastones en unas estructuras denominadas fagosomas; los productos resultantes se reciclan y se reincorporan a las células fotorreceptoras o se transportan hacia los coriocapilares. Con el paso del tiempo este sistema pierde eficacia y los productos de desecho pueden acumularse en el EPR en forma de lipofucsina o en la membrana de Bruch formando drusas)<sup>5</sup>.

La membrana de Bruch separa el EPR de la coriocapilar. Se trata de una compleja membrana basal que consta de 5 capas, y en los individuos sanos y jóvenes la superficie retiniana de esta membrana es lisa para asegurar la alineación regular de las células del EPR. Los nutrientes y los productos de desecho son intercambiados entre el EPR y la coriocapilar a través de la membrana de Bruch, la cual junto con el EPR, constituyen la barrera hemato-retiniana externa<sup>5</sup>. Con el incremento de la edad la membrana de Bruch va engrosándose progresivamente, pasando de tener 2  $\mu\text{m}$  en la primera década de la vida hasta alcanzar 4,7  $\mu\text{m}$  en la décima década<sup>6</sup>. Esto provoca una disminución de la porosidad

y de la permeabilidad de la misma, lo que causa un aumento de la resistencia al movimiento de los fluidos a través de esta membrana<sup>6</sup>.

Por lo que respecta al aporte sanguíneo, hay que recordar que la arteria central de la retina abastece a todas las células de la retina neural a excepción de los fotorreceptores, que reciben su aporte metabólico de la coroides mediante transporte activo a través del EPR<sup>5</sup>. La región macular está irrigada por ramas distales de las arterias ciliares cortas<sup>6</sup>. Esta es la zona de la coroides que presenta una mayor presión de perfusión sanguínea y una velocidad de flujo sanguíneo más alta<sup>6</sup>. Mediante flujometría con láser-Doppler, se ha observado que el flujo sanguíneo coroideo disminuye con la edad<sup>6</sup>.

## **2.2 Epidemiología de la DMAE**

### **2.2.1 Clasificación**

La DMAE es una enfermedad caracterizada por la aparición de alteraciones degenerativas progresivas en la retina del área macular. Genéricamente puede clasificarse en 2 grandes grupos: la forma seca o atrófica y la forma exudativa o neovascular<sup>1</sup>. Ambas corresponden al estado avanzado o tardío de la maculopatía relacionada con la edad y pueden originar un deterioro visual importante<sup>7</sup>.

Para facilitar la estandarización de los diagnósticos y facilitar la aplicación de tratamientos en función del subtipo de DMAE y la comparación de los distintos estudios clínicos, es necesario tener una clasificación ampliamente aceptada por los profesionales de la oftalmología. Actualmente, los dos sistemas de clasificación más utilizados son el Wisconsin<sup>8</sup> (traducción abreviada de Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System) y el sistema de clasificación Internacional<sup>9</sup> (traducción abreviada de International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration). Ambas definen las características de las lesiones a partir de imágenes fotográficas del fondo de ojo. El más recomendado es el sistema Internacional<sup>1</sup>, si bien no es universalmente aceptado.

En el sistema de clasificación Internacional se definen los siguientes subtipos:

- **Maculopatía asociada a la edad (MAE)**, en la que se incluyen cualquiera de las siguientes lesiones primarias:
  - ◆ Drusas blandas externas a la neuroretina o el EPR
  - ◆ Drusas blandas o confluentes
  - ◆ Drusas con límites bien o mal definidos
  - ◆ Áreas de hiper o hipopigmentación del EPR asociadas a drusas
- **Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)**, definida como un estado avanzado de MAE que incluye la forma atrófica y la neovascular.
  - ◆ DMAE seca o atrófica: presencia de una zona oval o circular, bien definida, con hipopigmentación o aparente ausencia de EPR, donde los vasos coroideos se vean mejor que en la retina circundante, y mida al menos 175 micras de diámetro.
  - ◆ DMAE húmeda o exudativa, definida por cualquiera de los siguientes hallazgos:
    - Desprendimiento del EPR o de la retina neurosensorial asociado a cualquier forma de MAE
    - Membrana neovascular coroidea (MNVC) subretiniana o subepitelial
    - Cicatriz con presencia de tejido glial o depósito de fibrina epirretiniano, intra o subretiniano o bajo el EPR.
    - Hemorragia subretiniana y exudados duros en relación con cualquiera de los anteriores

### **2.2.2 Importancia sociosanitaria de la DMAE**

La DMAE es la causa más frecuente de ceguera legal en los países occidentales <sup>1</sup>. Esta enfermedad afecta muy negativamente a la calidad de vida y a las actividades cotidianas de muchas personas, que, incluso, pueden llegar a ver comprometida su independencia funcional. Su incidencia está aumentando, aunque se desconoce la causa. Los posibles factores comprenden el incremento del número de individuos que sobreviven hasta edades avanzadas en los países desarrollados y a la influencia de los factores medioambientales en los entornos industrializados <sup>1</sup>.

Para estimar la prevalencia de la DMAE se han realizado numerosos estudios poblacionales transversales. En términos generales se estima que la prevalencia de MAE es de un 15% en personas de entre 65 y 74 años, un 25% en los de 75 a 84 años y un 30% en mayores de 85 años<sup>10</sup>. En cuanto a la DMAE, se calcula que afecta al 1% de las personas de entre 65 y 74 años, un 5% en el grupo de edad de entre 75-84 años y un 13% en los mayores de 85 años<sup>10</sup>. En Europa occidental es posible que actualmente existan unos 3,35 millones de personas con DMAE<sup>7</sup>.

En cuanto a las diferencias epidemiológicas en los distintos grupos raciales, según un estudio realizado por Friedman et al<sup>11</sup> se encontró una mayor prevalencia de DMAE, tanto atrófica como exudativa, ajustada por sexo y edad, en el grupo de personas blancas comparado con el grupo de personas negras (OR de 4,1).

Ya se ha mencionado que existen dos formas clínicas de DMAE, la seca y la exudativa. Tradicionalmente se ha dicho que la DMAE atrófica es más frecuente que la exudativa, siendo la forma seca la que presenta un 85 % de los pacientes afectados<sup>1</sup>. La DMAE húmeda, menos frecuente (15%) es, sin embargo, la causante del 90% de los casos de pérdida severa de visión<sup>1</sup>. Lo cierto es que la relación entre una forma y otra varía según los distintos estudios publicados, y varios de ellos realizados en Estados Unidos<sup>12</sup>, Holanda<sup>13</sup> y Australia<sup>14,15</sup> encuentran una mayor proporción de lesiones neovasculares que de lesiones atróficas en todos los grupos de edad, mientras que otros realizados en Islandia<sup>16</sup>, España<sup>17</sup> y Estados Unidos<sup>11</sup> refieren una mayor prevalencia de DMAE atrófica. Los distintos resultados encontrados pueden ser atribuibles a factores ambientales y genéticos, pero también a diferencias metodológicas.

### **2.2.3 Incidencia y evolución natural**

Los estudios de prevalencia e incidencia han permitido conocer la envergadura de la DMAE en la población adulta y el reconocimiento de los posibles factores de riesgo retinianos para la aparición de formas más avanzadas de DMAE.

Se sabe que la incidencia global de MAE para un ojo es del 8,9%, según determinó el estudio Beaver Dam<sup>18</sup>, tras diez años de seguimiento. La edad es un factor determinante a la hora de establecer la incidencia de esta enfermedad. Una de cada 3 personas de 70 años o más tendrá lesiones compatibles con MAE en un periodo de 5 años, y esta enfermedad progresará de forma más avanzada a partir de los 80 años<sup>19</sup>.

La presencia de drusas (duras y blandas) y alteraciones de EPR se consideran importantes factores de riesgo para la progresión de la MAE. El estudio Beaver Dam <sup>18</sup> concluyó que grandes áreas de drusas duras aumentan el riesgo de desarrollo de drusas blandas difusas en 2,5 veces, aumentan el riesgo de aparición de alteraciones del EPR en 3,3 veces y aumentan el riesgo de desarrollo de drusas blandas grandes (> 125  $\mu\text{m}$ ) en 2,7 veces. Bressler et al <sup>20</sup> determinaron que el riesgo relativo de desarrollar DMAE exudativa es de 2,4 y 2,5 ante la presencia de drusas grandes e hiperpigmentación focal del EPR, respectivamente. Según el estudio Beaver Dam, el mayor riesgo de progresión a DMAE se establece por la presencia de drusas de bordes poco definidos en combinación con drusas confluentes de cualquier tipo y alteraciones del EPR <sup>21</sup>.

Las drusas duras, blandas y las alteraciones del EPR pueden regresar e incluso desaparecer a lo largo de la enfermedad <sup>22,23</sup>. Aunque no se conoce el origen de este fenómeno se sabe que la desaparición de drusas blandas se acompaña en un 27,5% de los casos de lesiones de mayor gravedad, como son la hipopigmentación del EPR, la atrofia geográfica <sup>12</sup> o la DMAE exudativa <sup>18</sup>.

En cuanto a la DMAE el estudio Beaver Dam <sup>18</sup> estableció una incidencia global de 0,8% en la forma atrófica y de 1,4% en la exudativa. Así mismo, la incidencia de DMAE para aquellas personas de 75 años o más fue de 9,5%.

La DMAE generalmente afecta a ambos ojos, aunque suele ser asimétrica <sup>19</sup>. En cuanto al riesgo de afectación del segundo ojo, se sabe que varía en función del tipo de lesiones del primero. Aquellas personas con MAE en un ojo tienen un mayor riesgo de desarrollar este mismo tipo de lesiones en el segundo ojo. El riesgo de aparición de DMAE es cinco veces mayor en los pacientes con MAE bilateral. En presencia de DMAE neovascular en un ojo, el riesgo acumulado de desarrollar una MNVC en el segundo ojo es del 4 al 13% a los 12 meses, del 10 al 22% a los 2 años y del 17 al 29% a los 2 años <sup>19</sup>.

La disminución de visión no es privativa de las formas avanzadas de DMAE, ya que el estudio Beaver Dam <sup>24</sup> comprobó que la presencia de drusas y alteraciones del EPR también podía justificarla, en ausencia de atrofia o neovascularización.

## **2.2.4 Factores de riesgo**

La DMAE es una enfermedad cuya etiopatogenia no es del todo conocida, y hasta ahora el único factor de riesgo universalmente aceptado es la edad <sup>1,7</sup>. Se han estudiado otros muchos factores supuestamente relacionados con la MAE y la DMAE, como son los que figuran a continuación, pero la baja prevalencia de la enfermedad en la población general se traduce en dificultad para establecer la relación entre la enfermedad y los posibles factores de riesgo.

- **Factores sociodemográficos:**

- ◆ **Género:** Un metaanálisis de un gran número de estudios de prevalencia realizado por Evans <sup>25</sup> determinó que las mujeres tienen un mayor riesgo de padecer MAE (OR:1,13). El estudio Beaver Dam <sup>18,21</sup> puso de manifiesto que a los 5 años de seguimiento las mujeres tienen el doble de riesgo que los varones de desarrollar tanto MAE como DMAE y que a los 10 años se observó el doble de incidencia de DMAE en mujeres de 75 años que en hombres de la misma edad. Sin embargo, hay otros estudios <sup>26,27</sup> en los que no se han encontrado diferencias relevantes en la frecuencia de aparición de DMAE entre hombres y mujeres, tras ajustar el factor de la edad <sup>12,13</sup>.
- ◆ **Raza:** En diferentes estudios de prevalencia se ha observado una menor frecuencia de DMAE en todos los grupos de edad de poblaciones de raza negra, así como en hispanos, comparado con la prevalencia observada en la población de raza caucásica <sup>28,29</sup>. En el estudio LALES (Los Ángeles Latino Eye Study) <sup>30</sup>, llevado a cabo en personas definidas como de origen hispano, se observó una menor frecuencia de DMAE, tanto atrófica como neovascular. Así pues, según los datos de la literatura publicada, la MAE precoz es frecuente entre personas de raza negra e hispana, pero mucho menos frecuente que entre caucásicos, mientras que la MAE tardía y la DMAE es mucho menos frecuente entre negros e hispanos que entre los sujetos caucásicos <sup>1</sup>. Es posible que esta diferencia apoye la teoría de un importante factor genético en el desarrollo de esta enfermedad <sup>1</sup> o que la diferencia racial se deba a la distinta cantidad de melanina coroidea presente en cada etnia, que podría ejercer un efecto protector sobre el EPR, los fotorreceptores y la membrana de Bruch <sup>31</sup>.

- **Factores oculares:**

- ◆ **Error refractivo:** Existen pocos datos concluyentes. Hay publicaciones que apuntan hacia la posible asociación entre hipermetropía y DMAE <sup>32</sup>, mientras que otros la relacionan con la MAE pero no con la DMAE <sup>33</sup>. Por el contrario, el estudio Beaver Dam <sup>18,21</sup> confiere cierto carácter protector a esta característica, por lo que puede tratarse de asociaciones no causales.
- ◆ **Color del iris:** Diferentes autores han establecido un posible menor riesgo de desarrollar DMAE en las personas con iris pigmentados <sup>34,35</sup>, de manera que los altos niveles de melanina podrían proteger a la retina frente a la oxidación originada por la luz, pero en otros estudios no se ha establecido dicha relación causal <sup>32,36</sup>.
- ◆ **Relación excavación-papila:** Se ha publicado que una relación excavación-papila elevada reduce el riesgo de DMAE exudativa y que ese resultado se mantiene incluso utilizando un análisis multivariante para evitar los factores de confusión <sup>32</sup>.
- ◆ **Cataratas:** La prevalencia de cataratas aumenta con la edad, al igual que la MAE y la DMAE. Se ha propuesto que ambas afecciones pueden ser consecuencia de procesos en común que regulan el envejecimiento, pero los resultados obtenidos en los estudios de prevalencia han sido poco concluyentes <sup>37</sup> y el posible mayor riesgo de desarrollo de DMAE en presencia de catarata que se encontró inicialmente en el estudio Beaver Dam no se pudo corroborar en los resultados de incidencia tras 5 años de seguimiento <sup>38</sup>. Con respecto al mayor riesgo de progresión de MAE a DMAE tras cirugía de catarata, Pollack et al <sup>39</sup> encontraron esta asociación en un estudio realizado en 1996, que luego sería confirmado por los resultados de incidencia a 5 años en el análisis conjunto de los pacientes de los estudios Beaver Dam y Blue Mountains <sup>40</sup>. Sin embargo, una publicación reciente de Menghini et al <sup>41</sup> en 2007, sobre un estudio epidemiológico realizado en 1496 pacientes, concluye que la cirugía de catarata no es factor de riesgo en el desarrollo de DMAE exudativa.

- **Factores ambientales y estilo de vida:**

- ◆ **Tabaquismo:** La condición de fumador se asocia a una menor concentración de betacaroteno plasmático <sup>42</sup> y a una menor cantidad de luteína en la mácula, ambos compuestos con actividad antioxidante <sup>43</sup>. Se ha observado que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de desarrollar una forma avanzada de DMAE (sobre todo la neovascular), que el desarrollo de la enfermedad se produce a edades más tempranas que en exfumadores y que en estos últimos también la enfermedad tiene una presentación más precoz que en los no fumadores <sup>44</sup>. El riesgo de desarrollo de DMAE atrófica en un fumador es de 5,32 a 6,65 veces mayor que en los no fumadores <sup>44</sup>. Este riesgo puede disminuir cuanto antes se deje de fumar, ya que se ha evidenciado una relación inversamente proporcional entre el riesgo de DMAE y el tiempo de exfumador<sup>45,46</sup>.
- ◆ **Consumo de alcohol:** Los datos disponibles hasta la fecha parecen indicar que el consumo de alcohol no tiene un efecto demostrado sobre el desarrollo de DMAE. Si bien el estudio Beaver Dam observó que el consumo de cerveza estaba relacionado con un mayor riesgo de DMAE <sup>47</sup>, la gran mayoría de los estudios no han podido confirmar esta asociación <sup>32,48,49</sup>.
- ◆ **Factores dietéticos:** En los últimos años se ha prestado especial atención al papel que puede ejercer distintos componentes de la dieta, tales como las vitaminas antioxidantes, dado que se postula que el estrés oxidativo puede estar directamente implicado en la patogénesis de la DMAE <sup>50</sup> y que diversos estudios apoyan la hipótesis de que ciertos suplementos dietéticos pueden ejercer un papel protector frente al desarrollo de esta enfermedad. En algunos de estos estudios destaca el posible beneficio de una dieta rica en luteína, capaz de disminuir el riesgo de aparición de DMAE exudativa en un 40% <sup>51</sup> o de mejorar la función visual de los pacientes administrada como suplemento aislado (10mg) o asociado a antioxidantes <sup>52</sup>. También son de destacar los resultados del estudio AREDS <sup>31</sup>, en el que se evaluaron la efectividad de la administración de altas dosis de vitaminas C, E y betacaroteno frente a la de altas dosis de zinc y a la combinación de ambas pautas, comparándolas con placebo, y se demostró que la combinación de altas dosis de vitaminas antioxidantes y zinc consiguen que el riesgo de progresión de una forma intermedia de DMAE a una forma avanzada sea un 25% menor, en un periodo

de 5 años. Es importante destacar que en otros estudios se estableció que el betacaroteno puede incrementar el riesgo de padecer cáncer de pulmón en pacientes fumadores <sup>53,54</sup>. Otro factor dietético que puede proteger o bien predisponer al desarrollo de DMAE es el consumo de diferentes tipos de aceites. Así, por ejemplo, una dieta rica en grasas saturadas y colesterol se asocia a un mayor riesgo de MAE <sup>55</sup>, y el elevado consumo de grasas de origen vegetal se asocia a mayor riesgo de DMAE <sup>56</sup>. Por otro lado, una dieta rica en pescado (ácidos grasos omega-6 y omega-3) y baja en ácido linoleico ejerce un efecto protector frente a esta enfermedad <sup>56,57</sup>. El posible efecto protector del aceite de pescado puede justificarse por la presencia de ácido docohexanoico en los segmentos externos de los fotorreceptores, que requieren un aporte constante de ácidos grasos omega-3 para su normal metabolismo <sup>7</sup>.

- ◆ **Exposición lumínica:** Los datos disponibles no permiten demostrar una relación significativa entre la exposición a la luz solar y el riesgo de DMAE. Diversos estudios <sup>58,59</sup> la han considerado como causa de estrés oxidativo sobre la retina y un factor de riesgo para la aparición de DMAE <sup>60</sup>. Es posible que ese efecto sea debido en su mayor parte a la luz azul del espectro visible y no tanto a la luz ultravioleta <sup>58,61,62</sup>. Algunos estudios poblacionales han encontrado mayor riesgo de DMAE en sujetos que han sufrido mayor exposición solar en su juventud <sup>58,63</sup>; sin embargo estos resultados deben ser interpretados con cautela, puesto que la mayoría de los mismos se basan en encuestas.
- ◆ **Medicación concomitante:** Se ha relacionado el uso de betabloqueantes con un mayor riesgo de MAE <sup>64</sup>, mientras que la aspirina <sup>65</sup>, los antidepresivos <sup>66</sup> y las estatinas para el tratamiento de las dislipemias <sup>65,67,68</sup> parecen estar asociadas a un menor riesgo de DMAE.
- **Factores cardiovasculares:**
  - ◆ **Hipertensión arterial (HTA):** La evidencia sugiere una asociación entre la HTA y la DMAE <sup>7</sup>. Hay 3 estudios de casos-contróles que apoyan este postulado <sup>32,69,70</sup>. También el Macular Photocoagulation Study Group <sup>71</sup> establece que los pacientes hipertensos con MAE tienen mayor riesgo de progresión a DMAE neovascular y un estudio de Hyman et al <sup>69</sup> encuentra mayor riesgo de DMAE exudativa en aquellos pacientes con HTA diastólica. El estudio Framingham encontró asociación entre HTA y MAE <sup>72</sup>, pero la asociación entre DMAE atrófica y HTA no se ha podido establecer, lo que ha llevado a algunos

autores a pensar en diferentes mecanismos etiopatogénicos para las formas seca y húmeda de la DMAE <sup>69</sup>.

- ◆ **Niveles de colesterol:** Los datos disponibles acerca de este punto deben ser interpretados con cautela. Hay estudios que encuentran una relación positiva entre la DMAE exudativa y el colesterol sérico total <sup>32</sup> o los niveles altos de lipoproteínas de alta densidad <sup>73</sup>. Otros, en cambio, observan que los niveles de colesterol total y de colesterol HDL se relaciona con mayor riesgo de DMAE atrófica <sup>44,74</sup> o de MAE <sup>55</sup>. Sin embargo, son numerosos los estudios que no han encontrado relación entre la DMAE <sup>75</sup> o la MAE <sup>76,77</sup> y las cifras de colesterol.
- ◆ **Arterioesclerosis:** Se ha descrito una asociación entre el engrosamiento de la pared carotídea (medida mediante ultrasonografía) o la presencia de 4 a 6 placas de ateroma en ambas carótidas, con una mayor incidencia de MAE <sup>78</sup>. La afectación de las carótidas no se plantea como causa de MAE, sino que sería un reflejo del estado de la circulación coroidea.
- ◆ **Diabetes e hiperglucemia:** En el estudio prospectivo AREDS <sup>79</sup> se observó una débil relación entre diabetes e incidencia de DMAE neovascular y atrofia geográfica. Sin embargo, al analizar de forma conjunta los resultados de los estudios Beaver Dam, Blue Mountains y Rotterdam no se observó relación entre diabetes y cualquiera de las formas de DMAE <sup>44</sup>.
- **Otros factores de riesgo:**
  - ◆ **Factores hormonales:** La evidencia científica parece confirmar que la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas podría ejercer un leve efecto protector frente a la DMAE <sup>32,80</sup>, del mismo modo que el riesgo de MAE es menor en aquellas mujeres que presentan un periodo más largo entre menarquia y menopausia <sup>81</sup>. El efecto protector de la terapia hormonal en la DMAE podría estar relacionado con los factores inflamatorios <sup>1</sup>.
  - ◆ **Factores inflamatorios:** Se ha publicado que los niveles de proteína C-reactiva (un marcador inflamatorio sistémico) se encuentran significativamente elevados en los pacientes con DMAE evolucionada <sup>82</sup>. Este hallazgo sugiere la posibilidad de que la reducción de la inflamación puede llevar a un enlentecimiento en la progresión de la DMAE y, por ello, la utilización de medicamentos con efecto antiinflamatorio, tales como las estatinas <sup>65,67,83</sup> y la triamcinolona <sup>84</sup> podrían ser beneficiosas en el manejo de esta enfermedad. Del mismo modo, la

monitorización de los niveles de proteína C-reactiva podrían ser útiles para evaluar el riesgo y la respuesta de la DMAE al tratamiento <sup>82</sup>.

- ◆ **Factores genéticos:** Existen múltiples publicaciones que ponen de manifiesto la importancia de los factores genéticos y familiares en el desarrollo de la DMAE. Varios estudios han comprobado que la DMAE es más frecuente en determinadas familias <sup>85,86</sup>, si bien la predisposición familiar no implica necesariamente una causa genética porque los miembros de una misma familia no sólo comparten una determinada combinación de genes sino también la exposición a determinados riesgos medioambientales <sup>87</sup>. También hay evidencia del posible carácter hereditario de la DMAE en estudios de concordancia en gemelos <sup>88,89</sup>. Además, ya se han identificado múltiples genes que podrían estar implicados en la patogenia de la DMAE <sup>7</sup>, como el gen del complemento, el de la apolipoproteína E, el gen ABCA4, el gen TRL4 y otros implicados en los procesos de detoxificación y estrés oxidativo <sup>7</sup>.
- ◆ **Enfermedad de Alzheimer:** Tanto la DMAE como la enfermedad de Alzheimer son cuadros neurodegenerativos de etiopatogenia desconocida y origen multifactorial y se cree que puede existir algún vínculo entre ellas. Se ha observado que las drusas en la DMAE pueden tener una acción proinflamatoria similar a la  $\beta$ -amiloide del Alzheimer <sup>90</sup> y que los pacientes con esta enfermedad presentan una mayor pérdida de células ganglionares retinianas que sujetos sanos de la misma edad <sup>91</sup>. En el estudio Rotterdam se observó mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en los individuos con DMAE <sup>92</sup>.

## 2.3 Etiopatogenia

A pesar de que se han descrito numerosos factores de riesgo, aún no se conocen las causas que desencadenan la aparición de la DMAE, tanto en su forma seca como en la exudativa y se cree que su origen es multifactorial, si bien se han postulado diversas teorías para tratar de explicar la patogenia de esta enfermedad.

La teoría más aceptada para explicar las causas que originan esta enfermedad es la **teoría del estrés oxidativo**. Este proceso hace referencia al daño celular causado por productos intermediarios del oxígeno reactivo, entre los que se encuentran los radicales libres, el peróxido de hidrógeno y el oxígeno atómico <sup>93</sup>. La retina es especialmente sensible al estrés oxidativo, dado su elevado consumo de oxígeno, su alta proporción de ácidos

grasos poliinsaturados y su exposición a la luz visible<sup>50</sup>. En estudios *in vitro* se ha observado que la lesión retiniana fotoquímica es atribuible al estrés oxidativo y que las vitaminas antioxidantes A, C y E protegen frente a este tipo de lesión<sup>94</sup>. Además, existen datos claros que sugieren que la lipofucsina procede, al menos en parte, de segmentos externos de fotorreceptores dañados oxidativamente<sup>95</sup> y que es de por sí una sustancia fotorreactiva<sup>96,97</sup>. También se han identificado otros cromóforos retinianos, sustancias fotosensibilizadoras que absorben la luz para producir una reacción química que no tendría lugar en su ausencia y que origina una transacción electrónica del substrato al estado activado<sup>98</sup>. Entre ellos se encuentran la rodopsina, la melanina, la protoporfirina IX y la citocromo C oxidasa (enzima respiratoria mitocondrial)<sup>99</sup>. Para protegerse de la lesión oxidativa, la retina posee varias enzimas antioxidantes que se encuentran en los fotorreceptores y en el EPR y que son la superóxido dismutasa<sup>100</sup>, la catalasa<sup>101</sup> y la glutatión peroxidasa<sup>102</sup>, alguna de las cuales necesitan cofactores como el zinc o el cobre<sup>7</sup>. El estrés oxidativo deriva de una situación de desequilibrio en la que se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular. Este fenómeno se produce a causa de una deficiencia de antioxidantes, una excesiva producción de productos intermediarios del oxígeno reactivo o una combinación de ambos, conduciendo al daño celular cuando los mecanismos de reparación y recambio de biomoléculas no son suficientes. La intervención del estrés oxidativo en la patogenia de la DMAE es biológicamente plausible, pero no se ha demostrado todavía<sup>99</sup>.

La **teoría de la alteración de la circulación coroidea** hace referencia a la posible degeneración del EPR y los fotorreceptores como consecuencia de los cambios relacionados con el envejecimiento y la aparición de arteriosclerosis de los vasos de la coriocapilar, con una disminución en su calibre que causaría trastornos hemodinámicos como el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en la coroides<sup>103,104</sup>. Esto alteraría el metabolismo normal del EPR provocando disminución de la posibilidad de eliminar los desechos metabólicos y dando lugar a la aparición de drusas, cambios pigmentarios y finalmente DMAE atrófica o exudativa<sup>78</sup>.

Además de las teorías anteriormente expuestas, hay dos factores patogénicos a los que cada vez se les atribuye una mayor importancia, como son los **factores inflamatorios** y los **angiogénicos**, implicados fundamentalmente en el desarrollo de la DMAE exudativa:

- Hay múltiples evidencias del importante papel que ejerce el componente inflamatorio en el desarrollo de las MNVC. Se ha comprobado que ciertos

polimorfismos de factor H del complemento están asociados al desarrollo de DMAE<sup>105,106</sup> y los análisis histopatológicos de MNVC han demostrado una reacción granulomatosa<sup>107</sup> y la presencia de células inflamatorias<sup>108,109</sup>, habiéndose aislado macrófagos y leucocitos en las piezas neovasculares extirpadas<sup>110,111</sup>. Así mismo, hay autores que han implicado directamente a las células inflamatorias en la patogénesis de las MNVC<sup>112,113</sup>. Este mecanismo parece involucrar también la acción de la ciclo-oxigenasa, una enzima que cataliza la formación de prostaglandinas, las cuales son responsables de la inflamación, el eritema, el dolor y la fiebre<sup>114</sup> y que también controla la proliferación y diferenciación celular<sup>115</sup>. Todos estos cambios relacionados con la inflamación mediada por células conducen a la adhesión y extravasación leucocitaria y a la angiogénesis, así como al depósito y remodelación de la matriz extracelular, hallazgos similares pero no idénticos a los implicados en la reparación de las heridas<sup>116</sup>. Por otro lado, es posible que el componente inflamatorio de las MNVC esté directamente relacionado con la angiogénesis por ejercer un estímulo en la secreción de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), ya que se ha comprobado que la cantidad de FCVE presente en las MNVC extirpadas es directamente proporcional a la cantidad de células inflamatorias presentes en las mismas<sup>117</sup>.

- La angiogénesis es la formación de nuevos capilares a partir de la red vascular preexistente. Es un proceso de vital importancia en gran cantidad de funciones biológicas<sup>118,119</sup>, pero también está implicado en múltiples procesos patológicos, como la DMAE, las retinopatías proliferativas y el cáncer<sup>120,121</sup>. El proceso de angiogénesis depende del balance entre los factores que promueven la neoformación vascular (angiogénicos) y los que la inhiben (angiostáticos). Entre los factores angiostáticos se encuentra la tromboespondina, la angioestatina, la endostatina y el factor derivado del EPR (FDE)<sup>119</sup>. Existen, también, varios activadores de la angiogénesis, siendo quizás la hipoxia el más importante de ellos<sup>122</sup>. Los factores angiogénicos liberados localmente por los tejidos activan las células endoteliales y promueven la migración, proliferación y diferenciación celular<sup>120</sup>. Entre ellos se encuentran el FCVE, el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento transformante y las angiopoyetinas 1y 2<sup>118,119,123</sup>. Cada vez hay más evidencias de que la expresión del FCVE puede ser responsable de la exudación y la neovascularización en la DMAE<sup>124</sup> y que el subtipo FCVE-A, una glucoproteína homodimérica que actúa como factor de crecimiento específico para células endoteliales<sup>123</sup>, puede inducir angiogénesis, aumento de la permeabilidad y

linfangiogénesis, además de prevenir la apoptosis en células endoteliales <sup>125</sup>. Los neovasos tienen una marcada dependencia de FCVE que no presentan los vasos ya estabilizados <sup>126</sup>. Existen múltiples isoformas de FCVE-A, siendo la isoforma FCVE<sub>165</sub> la más abundante <sup>127</sup>. En humanos, la expresión de FCVE-A aumenta en las células del EPR durante las fases precoces de la DMAE (lo que hace pensar que desempeña un papel en el inicio de la neovascularización) <sup>128</sup> al tiempo que disminuyen los niveles de FDE <sup>129</sup>. También se han encontrado concentraciones elevadas de FCVE-A en la MNVC extirpadas de pacientes con DMAE <sup>117</sup> y en el humor vítreo de personas con MNVC <sup>130</sup>. El FCVE está implicado tanto en el crecimiento <sup>131</sup> como en la permeabilidad de los neovasos <sup>132,133</sup>.

## 2.4 Histopatología de la DMAE

La DMAE afecta a diversas estructuras del polo posterior, incluyendo la retina externa, el EPR, la membrana de Bruch y la coriocapilar <sup>134,135</sup>. Las primeras fases de la DMAE se caracterizan por lesiones localizadas entre el EPR y su membrana basal (como los depósitos laminares basales o *BlamD*), o entre la membrana basal del EPR y la membrana de Bruch restante <sup>135,136</sup>. Este último tipo de lesión puede presentar una forma focal (drusas) o difusa (depósitos lineares basales o *BlinD*) <sup>137,138</sup>. Las últimas fases de la DMAE pueden presentar hipopigmentación, despigmentación o atrofia del EPR y atenuación o pérdida de la retina externa (principalmente fotorreceptores), lo que a menudo tiene como resultado una pérdida global de tejido. Esta forma de la enfermedad se conoce como DMAE no exudativa (seca) <sup>139</sup>. Los cambios anteriormente descritos también pueden asociarse a neovascularización coroidea y a cicatriz disciforme, en cuyo caso hablamos de DMAE exudativa (húmeda) <sup>139</sup>, que es la forma de la que vamos a ocuparnos más extensamente a continuación.

La neovascularización coroidea se define como el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos desde la coroides <sup>140</sup> que se extienden hacia el plano que se encuentra entre el EPR y la membrana de Bruch (patrón de crecimiento tipo 1), entre el EPR y la retina (patrón de crecimiento tipo 2) o una combinación de ambas posibilidades (patrón de crecimiento combinado) <sup>141</sup>. Algunos cambios en la membrana de Bruch, como la calcificación y las roturas focales, tienen una correlación con la DMAE exudativa <sup>142</sup>. La disminución del grosor y la discontinuidad de la lámina elástica de la membrana de Bruch en la mácula también puede ser una condición necesaria para la aparición de neovasos bajo el EPR <sup>143</sup>.

En el patrón de crecimiento de tipo 1, después de penetrar en la membrana de Bruch por múltiples lugares desde la coriocapilar, los penachos de neovasos se extienden lateralmente y emergen de forma horizontal bajo el EPR<sup>134,135</sup>. Los pacientes con este tipo de neovascularización coroidea presentan una retina relativamente intacta y pocos síntomas visuales, motivo por el que puede estar infradiagnosticada desde el punto de vista clínico, correspondiendo al tipo oculto de MNVC desde el punto de vista angiográfico<sup>144</sup>. En estudios histopatológicos procedentes de extracciones quirúrgicas se ha observado que este tipo de membranas se encuentran firmemente adheridas al EPR que las recubre y a la membrana de Bruch subyacente<sup>145</sup>.

El patrón de crecimiento de tipo 2 presenta uno o pocos lugares de crecimiento interno con un defecto en la membrana de Bruch. Como no hay apoyo del EPR, las capas externas de la retina se vuelven atróficas<sup>146</sup>. Desde el punto de vista angiográfico se corresponden con el tipo de neovascularización coroidea clásica<sup>144-146</sup>.

En cuanto al patrón de crecimiento combinado, se ha hablado de la posibilidad de una progresión desde el patrón de crecimiento tipo 1 al tipo 2 así como de un desarrollo temporal de crecimiento tipo 2 previo al crecimiento tipo 1<sup>144</sup>.

Entre los componentes celulares y extracelulares de las MNVC encontramos el EPR, el endotelio vascular, fibrocitos, macrófagos, fotorreceptores, eritrocitos, linfocitos, miofibroblastos, colágeno, fibrina y depósitos laminares basales<sup>145, 146</sup>.

La cicatriz disciforme representa el estadio final de la forma exudativa de la DMAE<sup>147</sup>. Generalmente están vascularizadas, pero se componen fundamentalmente de tejido cicatricial fibrótico<sup>134,147</sup>. Se asocian generalmente a pérdida de tejido neural y la pérdida de fotorreceptores es mayor a medida que aumentan el diámetro y el espesor de la cicatriz disciforme<sup>148</sup>. A pesar de la pérdida masiva de fotorreceptores, se sabe que las neuronas de las células ganglionares sobreviven en un número relativamente amplio<sup>149</sup>.

## **2.5 Evaluación clínica de la DMAE exudativa**

El síntoma capital de la enfermedad macular es la alteración de la visión central. En las enfermedades maculares degenerativas es inusual una evolución hacia la ceguera total; la mayor parte de los enfermos tienen un escotoma central con buena visión periférica y pueden llevar vidas independientes, si bien hay múltiples estudios que demuestran que la

alteración visual secundaria a la DMAE se asocia frecuentemente a estrés emocional<sup>150,151</sup>, disminución de la calidad de vida<sup>152</sup> y depresión<sup>153</sup>.

Las manifestaciones más características en cuanto a **sintomatología** de la DMAE exudativa son:

- **Disminución de agudeza visual (AV):** La AV es la capacidad para observar un detalle en condiciones de máximo contraste<sup>154</sup>. La DMAE origina dificultad en la lectura y sensación de visión borrosa. La mayoría de los pacientes con DMAE que presentan una pérdida severa de AV son los que padecen la forma exudativa de la enfermedad<sup>2</sup>. Debido a que muchos pacientes presentan una baja visión en el momento del diagnóstico o bien experimentan una pérdida de AV a lo largo del seguimiento, lo adecuado es usar los optotipos utilizados en el estudio ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), en los que existe una progresión geométrica tanto del tamaño de las letras como de los espacios entre líneas<sup>155</sup>. Las letras de cada línea son 1,25 veces más grandes que la siguiente y el grado de dificultad de las letras es similar (letras de Sloan). Estos optotipos son retroiluminados y la pantalla se puede acercar al paciente lo suficiente para poder explorar AV muy bajas<sup>154</sup>.
- **Disminución de la sensibilidad al contraste (SC):** La SC es la capacidad de distinguir patrones en condiciones de bajo contraste<sup>154</sup>, y su alteración es una consecuencia frecuente en la DMAE exudativa<sup>156,157</sup>. La SC ha demostrado ser un buen parámetro de predicción de la velocidad de lectura<sup>158</sup>, la movilidad de los pacientes<sup>159</sup> y la habilidad para reconocer elementos tales como las señales de tráfico<sup>160</sup>. Las actividades que implican discriminación visual, como el reconocer las caras de las personas, se relacionan más con la SC que con la AV<sup>154</sup>.
- **Alteración de la visión cromática:** Los pacientes con DMAE presentan defectos inespecíficos para la visión de los colores, incluso aquellos con lesiones exudativas bien delimitadas. La intensidad de la alteración parece ser proporcional a la pérdida de AV<sup>161</sup>.
- **Escotomas y metamorfopsias:** Ambos defectos pueden ser detectados mediante la utilización de una rejilla de Amsler, una prueba sencilla que permite evaluar los defectos localizados dentro de los 20 grados centrales del campo visual<sup>154</sup>. Casi una cuarta parte de los escotomas pueden pasar inadvertidos con la rejilla de Amsler, sobre todo aquellos de un tamaño menor o igual a 6 grados<sup>162</sup>. En la

actualidad contamos con el perímetro de hiperagudeza preferencial, una nueva herramienta basada en la AV de Vernier y en la mirada preferencial, que posee una alta sensibilidad para la detección de metamorfopsias y escotomas en los pacientes con DMAE <sup>163</sup>. El escotoma es la manifestación final de la pérdida progresiva de sensibilidad retiniana, lo cual origina una fijación inestable al principio y, finalmente, la pérdida de fijación central <sup>164</sup>. Esto deriva en dificultad para la lectura, puesto que para mantener esta habilidad se requiere de una buena conservación de 4 grados horizontales y 2 grados verticales del área foveal <sup>165</sup>. Si existe un escotoma central, el paciente realizará una fijación excéntrica en el margen de la lesión. Cuanto más alejado esté el escotoma de la fovea, menor será la densidad de conos y menor la resolución de la imagen. Una forma sencilla de determinar el área de fijación es examinar al paciente con el oftalmoscopio directo y pedirle que fije la vista en la estrella o la cruz que proyectemos <sup>154</sup>.

No podemos observar directamente los neovasos coroideos, pero la realización de una biomicroscopía permite evidenciar múltiples **signos** de sospecha de la DMAE exudativa:

- **Lesión subretiniana grisácea o amarillenta:** Corresponde al complejo neovascular que origina la apariencia de una membrana redondeada u ovalada, localizada preferentemente en el área perifoveal o subfoveal y que puede estar rodeada de un anillo de pigmento o sangre <sup>154,166</sup>.
- **Exudados duros y edema macular cistoide:** Indican la presencia de exudación procedente de los neovasos, lo cual origina un edema intra o subretiniano, edema que puede estar rodeado de exudados amarillentos (que no deben ser confundidos con las drusas propias de la DMAE), o que puede acumularse en espacios quísticos intrarretinianos <sup>154</sup>.
- **Hemorragias:** Cuando los neovasos sangran pueden originar la presencia de hemorragias subretinianas (que si son muy grandes pueden dar origen a un desprendimiento hemorrágico de la retina), intrarretinianas y, si traspasa la membrana limitante interna, prerretinianas o incluso intravítreas <sup>154</sup>.
- **Desprendimiento del EPR (DEP):** Podemos distinguir 3 subtipos de desprendimientos. El DEP drusenoide es un desprendimiento seroso que está relacionado con drusas blandas y no con una MNVC (se cree que el acúmulo de lípidos origina que la membrana de Bruch se vuelva hidrófoba y dificulta el paso de líquido hacia la coriocapilar, dando paso a la aparición de un desprendimiento

focal)<sup>167,168</sup>. El DEP fibrovascular consiste en una elevación bien delimitada, causada por una MNVC subepitelial, en el que los neovasos están rodeados por una proliferación fibroblástica<sup>169</sup>. El DEP vascularizado tiene un contenido serohemorrágico o hemorrágico y está causado por una MNVC, que en ocasiones no es evidente, y que muy frecuentemente se encuentra en los márgenes de la lesión originando el denominado “signo de la muesca”<sup>170</sup>. También se debe sospechar la existencia de una MNVC cuando el DEP se asocie a pliegues radiales retinocoroideos, que son causados por la retracción del tejido fibrovascular, generando un arrugamiento de la membrana de Bruch<sup>171</sup>. Tras una fase de crecimiento los DEP pueden evolucionar hacia un aplanamiento y desaparición, o dar paso a un desgarro del EPR, tras lo cual los pacientes sufren una pérdida brusca de AV debido al paso de la exudación que existía bajo el DEP hacia el espacio subretiniano<sup>169</sup>.

- **Cicatriz disciforme:** Durante el curso natural de la enfermedad se reduce el componente vascular de la lesión y se incrementa el tejido fibroso. Cuando la MNVC pasa a un estado de inactividad se produce una gliosis retiniana cuya extensión depende del tamaño de la lesión, de la sangre subepitelial y del estado del EPR<sup>154</sup>.
- Aunque es poco frecuente, se puede llegar a producir un **desprendimiento de retina exudativo masivo** del polo posterior, que supere los márgenes de la mácula y afecte a la visión periférica<sup>154</sup>.

Actualmente disponemos de varias técnicas de evaluación complementaria que nos permiten confirmar el diagnóstico en aquellos pacientes en los que se sospecha una neovascularización coroidea:

- **Angiografía con fluoresceína (AFG):** Tras una inyección intravenosa de fluoresceína sódica en una vena periférica, el colorante es transportado por la sangre. Después de unos 15-20 segundos aparece en el ojo y mediante filtros adecuados puede observarse el tránsito a través de las arterias coroideas y retinianas, fotografiándose para su posterior estudio<sup>172</sup>. La fluoresceína sódica es una molécula muy útil para el estudio retiniano por su solubilidad en agua, su baja toxicidad, su espectro de emisión en la banda luminosa visible, su relativa impermeabilidad a las barreras hematorretinianas y la opacidad del EPR a la radiación de la molécula<sup>173</sup>. La AFG normal demuestra la existencia de dos

circulaciones distintas: la retiniana y la coroidea. La fovea presenta un aspecto oscuro en el angiograma debido en parte a la avascularidad de la zona central, así como a la gran cantidad de pigmento xantófilo y al mayor tamaño y contenido en melanina de las células del EPR en esta zona. El EPR dificulta la visualización de la coroides y su circulación, lo que representa una de las dificultades de esta exploración. La AFG es un estudio dinámico que, además de demostrar la anatomía vascular y sus variaciones, muestra gran variedad de cambios patológicos. Son puntos de especial interés el retraso o falta de llenado de los vasos sanguíneos y las áreas de hipo o hiperfluorescencia<sup>154</sup>.

Los hallazgos angiográficos en la DMAE exudativa se pueden clasificar según tres características fundamentales:

**1. Patrones de neovascularización coroidea:**

- a. Neovascularización coroidea clásica: Patrón caracterizado por la presencia de un área bien delimitada de hiperfluorescencia intensa en la fase inicial del angiograma, generalmente mostrando un aspecto de malla o reticular, seguida de una fuga de colorantes en las etapas intermedia y tardía que produce pérdida de definición de los límites de la lesión<sup>174</sup>. Las MNVC clásicas tienden a crecer más rápidamente que las ocultas y pueden conducir a una pérdida importante de AV en un breve periodo de tiempo. Histológicamente, suelen corresponder al patrón de crecimiento tipo 2, descrito previamente<sup>144-146</sup>.
- b. Neovascularización coroidea oculta: La MNVC no es visible directamente en la AFG. En las fases precoces aparece hiperfluorescencia irregular o relleno de la pseudomalla neovascular, la cual desaparece durante las fases intermedias. Los signos característicos pueden observarse en la fase tardía, dando lugar a dos patrones de neovascularización oculta, el *desprendimiento fibrovascular de EPR*, en el que el EPR elevado muestra hiperfluorescencia punteada heterogénea entre 1 y 2 minutos tras la inyección del colorante y puede presentar tinción persistente o fuga de fluoresceína en la fase tardía, y la *hiperfluorescencia tardía de origen indeterminado*, en el que existe

una fuga de colorante en el EPR que aparece en la fase tardía de la AFG, de la que no puede determinarse el origen en las fases precoces y que no corresponde a una MNVC clásica ni a un desprendimiento fibrovascular del EPR <sup>174</sup>. La pérdida de visión puede ser lenta debido a las alteraciones progresivas del EPR, o puede agravarse bruscamente a causa de un sangrado o de la progresión hacia una forma clásica <sup>175</sup>. Histológicamente se corresponden con el patrón de crecimiento tipo 1 <sup>144-146</sup>.

**2. Componentes de la lesión:** La lesión neovascular es el área de retina definitiva o posiblemente afectada por la neovascularización. Los componentes de la misma pueden ser: neovascularización coroidea (clásica u oculta), sangre a diferentes niveles, pigmento, cicatriz, exudados duros y desprendimientos serosos del EPR (que pueden oscurecer los bordes neovasculares) <sup>154</sup>. Tanto la neovascularización coroidea clásica como la oculta pueden estar presentes en el mismo ojo y se puede establecer una clasificación según la proporción de lesión ocupada por los diferentes tipos de neovascularización, lo cual es importante no sólo por su diferente evolución natural y su pronóstico, sino también por su distinta respuesta al tratamiento <sup>154,176</sup>:

- a. Neovascularización coroidea predominantemente clásica: El área de neovascularización clásica ocupa al menos el 50% de toda la lesión.
- b. Neovascularización coroidea mínimamente clásica: El área de neovascularización clásica ocupa menos del 50% de toda la lesión.
- c. Neovascularización coroidea predominantemente oculta: El área de neovascularización oculta ocupa al menos el 50% de toda la lesión.

**3. Localización con respecto a la fóvea:** Distinguimos tres grupos de MNVC según este criterio <sup>154</sup>:

- a. Extrafoveal: Se encuentra a más de 200 micras del centro geométrico de la zona avascular foveal (ZAF).
- b. Yuxtafoveal: Se encuentra entre 1 y 199 micras del centro geométrico de la ZAF.

- c. Subfoveal: La lesión se extiende directamente debajo del centro geométrico de la ZAF.

Diferentes estudios han determinado que la mayoría de las lesiones son subfoveales y ocultas <sup>177,178</sup>.

- **Angiografía con verde indocianina (AVI):** Se trata de una técnica diagnóstica que permite un mejor estudio de la circulación coroidea que la AFG y esto le hace ser especialmente útil en el estudio de las MNVC ocultas <sup>179</sup>. Esta peculiaridad se debe a las propiedades biofísicas de la molécula que absorbe y emite luz en una longitud de onda próxima a la infrarroja, aumentando así su penetración a través del EPR, la melanina, el pigmento xantófilo, la exudación turbia, los medios oculares opacos y la sangre <sup>154,180</sup>. Además, como circula en un alto porcentaje ligada a las proteínas plasmáticas, difunde poco a través de la coriocapilar y ello permite su mejor circulación en los vasos coroideos <sup>154,180</sup>. Mediante la AVI se pueden definir los siguientes patrones angiográficos:

1. Neovascularización coroidea clásica: Los hallazgos son similares a los de la AFG, mostrando un área de hiperfluorescencia precoz pero sin difusión marcada en las fases tardías, debido a su mayor porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas <sup>154,180</sup>.
2. Neovascularización coroidea oculta: Comprende aquellas lesiones localizadas debajo del EPR que no presentan los hallazgos típicos de la neovascularización clásica. La AVI permite definir tres tipos de neovascularización oculta <sup>181</sup>:
  - a. Neovascularización coroidea focal: Se trata de un área de neovascularización oculta bien definida, que no mide más de un diámetro papilar, y que se denomina punto focal o *hot spot*, siendo su localización más frecuente la extrafoveal.
  - b. Neovascularización coroidea en placa: Se define como un área de neovascularización oculta mayor de un diámetro de disco y que puede estar bien o mal definida. Generalmente tiene una localización subfoveal, siendo su curso natural un crecimiento progresivo de la lesión con aumento de la exudación <sup>179</sup>.

- c. Neovascularización coroidea mixta: La combinación de los dos subtipos anteriores origina tres posibles patrones:
- I. Punto marginal: Aparece en el 3% de los casos y consiste en un *hot spot* en el borde o margen de la placa.
  - II. Punto suprayacente: Visible en el 4% de los casos y se trata de un punto o mancha que aparece sobre la placa de neovascularización coroidea.
  - III. Punto remoto: Consiste en un punto que aparece a distancia de la placa, sin que esté en contacto con ella. Se encuentra en el 1% de los casos.

Hay otros dos tipos de DMAE exudativa definidos más recientemente, la vasculopatía polipoidea idiopática <sup>182</sup> y la proliferación angiomasosa retiniana <sup>183</sup>, en los que la AVI representa una exploración muy útil para su diagnóstico y análisis detallado. En la primera nos permite ver el relleno de los finos vasos coroideos y de los pólipos, que, en general, se mantienen hiperfluorescentes durante toda la secuencia angiográfica. En la segunda nos permite observar la lesión y definir tres estadios: punto caliente superficial, anastomosis retino-coroidea y punto caliente profundo <sup>154</sup>.

- **Tomografía de coherencia óptica (TCO):** Esta novedosa tecnología se ha convertido en un método particularmente útil para el diagnóstico y seguimiento de múltiples patologías maculares <sup>184</sup>. Es un método de exploración no invasivo y de no contacto que mediante un instrumento óptico de precisión, informatizado, permite la obtención de imágenes transversales (tomografías) de la retina con una alta resolución, basándose en las propiedades reflectivas de sus capas. Su funcionamiento se basa en una técnica de medición óptica denominada “interferometría de baja coherencia” <sup>185</sup>. La interferometría utiliza un principio análogo al del ultrasonido, pero en lugar de ondas acústicas emplea ondas de luz. La diferencia fundamental es que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido y esto permite medir estructuras y distancias en la escala de menos de 10 micras, en contraste con la escala de 100-150 micras característica del ultrasonido en modo B. Además posibilita la obtención de imágenes en tiempo real y la posterior evaluación cuantitativa de los parámetros <sup>185</sup>. Los tejidos con alta reflectividad interna, tales como el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la coriocapilar, aparecen en color rojo y aquellos con baja

reflectividad se muestran en el espectro azul-negro, como es el caso de la cavidad vítrea y las acumulaciones de líquido intratisulares<sup>185,186</sup>. La TCO permite obtener imágenes de sección transversal con una resolución que se asemeja mucho a los cortes histológicos<sup>184</sup> y se ha comprobado que la medición del grosor es altamente reproducible, tanto por diferentes observadores como en visitas sucesivas<sup>187,188</sup>.

En la DMAE exudativa la TCO permite visualizar múltiples componentes de la lesión neovascular<sup>184,189</sup>:

1. **DEP seroso:** Área de vacío óptico bajo el EPR, el cual forma una elevación con un ángulo pronunciado respecto a la coriocalicular suprayacente. Puede ser simple o múltiple y en forma de cúpula o bilobulado.
2. **DEP hemorrágico:** Morfología similar al anterior, pero como el acúmulo de células sanguíneas bloquea la penetración de los rayos de luz, se forma un área de sombra que oculta la coriocalicular y el resto de capas posteriores.
3. **Rotura del EPR:** Desprendimiento del EPR con presencia de una zona de discontinuidad y engrosamiento del mismo, con plegamiento evidente de la capa correspondiente al EPR.
4. **Neovascularización coroidea tipo I:** Distorsión y engrosamiento del EPR, que muestra límites mal definidos, acompañado de edema retiniano y fluido subretiniano en los márgenes.
5. **Neovascularización coroidea tipo II:** Área de hiperreflectividad de aspecto nodular o fusiforme por encima del EPR, asociado generalmente a edema retiniano y desprendimiento neurosensorial.
6. **Cicatriz disciforme:** Área de hiperreflectividad subretiniana, con aspecto nodular, bajo un área de retina atrófica o asociada a edema retiniano.

## **2.6 Tratamiento de la DMAE exudativa**

### **2.6.1 Fotocoagulación con láser argón**

La luz láser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) es coherente, monocromática, intensa y unidireccional<sup>190</sup>. La longitud de onda de dicha luz, expresada en nanómetros (nm), depende del material utilizado para generarla. La actuación de un láser sobre la retina depende de su transmisión, dispersión a través de los medios oculares y

absorción en los tejidos diana <sup>190,191</sup>. Los láseres con longitud de onda en el espectro visible (400 a 700 nm) atraviesan la córnea y los medios transparentes del ojo <sup>191</sup>. Los efectos del láser en los tejidos pueden producirse por varios mecanismos: térmico, fotodisruptor, fotoquímico y fotodescomposición <sup>192</sup>. El efecto térmico se produce cuando la energía absorbida se transforma en calor, produciendo un gran aumento de temperatura en ese punto. Esto produce la vaporización de los líquidos y la coagulación de las proteínas, con la consiguiente muerte celular y coagulación vascular <sup>191,193</sup>.

El objetivo de la fotocoagulación es obliterar todo el complejo neovascular para poder así prevenir las recidivas y una futura pérdida visual. Por ello sólo son susceptibles de este tratamiento las membranas clásicas cuya área esté perfectamente definida <sup>194</sup>. El tratamiento estará siempre guiado por una AFG de calidad y reciente, que permita ver la localización exacta de la MNVC <sup>195</sup>. Puesto que la fotocoagulación es una cauterización térmica, esta técnica no se aconseja para el tratamiento de las MNVC subfoveales, ya que en ese caso también se dañaría de manera irreversible el área foveal <sup>192,196</sup> y se debe ser muy cauteloso a la hora de indicarlo en membranas yuxtafoveales, puesto que es fácil lesionar la fovea durante el proceso y, si no se daña, ha de tenerse en cuenta la posibilidad del crecimiento a largo plazo de la cicatriz retinocoroidea hacia el área foveal <sup>197,198</sup> y la existencia de más de un 80% de recidivas de la neovascularización en los primeros 12 meses y de más de un 50% a los 5 años, casi siempre en el margen foveal de la cicatriz <sup>199</sup>. Para las membranas clásicas de localización extrafoveal persiste la indicación establecida desde 1992 por los estudios simultáneos del Macular Photocoagulation Study Group <sup>194</sup> y el Moorfields Macular Study Group <sup>200</sup>. En este grupo de MNVC, sólo el 16% de los casos tratados presentaban una pérdida importante de AV (seis o más líneas) a los 12 meses de seguimiento, frente al 40% de los casos no tratados <sup>194</sup>.

Diversos estudios han comunicado la regresión de los fenómenos exudativos en más de la mitad de los ojos tratados por neovascularización coroidea oculta primaria o recidivante mediante fotocoagulación guiada por indocianina, si bien el escaso número de casos, la falta de distribución aleatoria y el corto periodo de seguimiento no permiten extraer resultados fiables <sup>192</sup>.

También se ha aplicado la fotocoagulación con láser para la oclusión de los vasos nutricios de las MNVC, resultando un enfoque interesante en aquellas membranas de localización yuxta o subfoveal. Los resultados clínicos indican que es una opción terapéutica útil y que, más allá de la estabilización de la lesión, proporciona a menudo una mejoría de la

AV<sup>201</sup>, sobre todo cuando la quemadura de láser queda a más de 500 $\mu$  de la ZAF<sup>202</sup> o cuando los vasos nutricios son de pequeño calibre<sup>203</sup>.

## **2.6.2 Termoterapia transpupilar**

La termoterapia transpupilar (TTT) utiliza un láser de diodo de 810 nm para calentar la MNVC muy por debajo de los 75-95°C que se alcanzan en la fotocoagulación convencional<sup>204</sup>. El proceso por el que actúa la TTT se denomina fotocoagulación subumbral, en el que combinando de forma adecuada la potencia y el diámetro del foco del láser, con una exposición de 60 segundos, se procura que haya una radiancia baja en la retina, por lo que en el oftalmoscopio no se aprecian los efectos ni durante ni después del tratamiento. El calentamiento induce la muerte por apoptosis de las células del endotelio vascular, con la consiguiente trombosis vascular e inhibición térmica de la angiogénesis<sup>205</sup>. La potencia terapéutica se ajusta considerando el tamaño de la lesión retiniana, la pigmentación coriorretiniana, la elevación macular y la claridad de los medios oculares<sup>204,206</sup>. La TTT aplicada en el tratamiento de los melanomas coroideos alcanza temperaturas de 45-60°C<sup>204</sup>, pero la técnica se modificó para la aplicación sobre MNVC y se estima que la temperatura alcanzada con un láser de 810nm, a 800mW, 60 segundos y con un diámetro de foco de 3 mm es de 10°C<sup>207</sup>.

Hasta ahora sólo se ha demostrado utilidad limitada en las MNVC ocultas. Se ha realizado un ensayo clínico multicéntrico con distribución aleatoria de los pacientes, el TTT4CNV<sup>205</sup>. Los primeros datos del estudio presentados en el Subespeciality Day de la American Academy of Ophthalmology de 2004, indicaron que no había diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado y el grupo control<sup>204</sup>. En la reunión de la Macula Society en febrero de 2005 se comunicaron los hallazgos de un análisis por subgrupos, y se encontró que en los pacientes con AV inicial igual o inferior a 20/100, el grupo tratado con TTT perdió entre 7 y 9 letras menos de AV que los pacientes del grupo control<sup>204</sup>.

## **2.6.3 Tratamiento quirúrgico**

- **Extracción quirúrgica de las MNVC:** De Juan y Machemer marcaron el inicio de la cirugía submacular con la primera extracción de la neovascularización coroidea en la DMAE en 1988<sup>208</sup>. Se debe realizar una vitrectomía con desprendimiento de la hialoides posterior, seguida de una pequeña retinotomía cerca del borde de la

membrana seguida de la infusión lenta de solución salina balanceada en el espacio subretiniano a través de una cánula angulada, creando un desprendimiento de retina neurosensorial. La MNVC es extraída con ayuda de una pinza subretiniana tras realizar maniobras que posibiliten la ruptura de sus adherencias al EPR y la retina. La membrana puede ser posteriormente eliminada con el vitreotomo o extraída por las esclerotomías, realizando finalmente un intercambio fluido-aire<sup>209</sup>. En la mayoría de los estudios publicados la mejoría de AV en los pacientes tratados fue escasa y la tasa de recurrencia cercana al 50 % en periodos de seguimiento largos<sup>209</sup>. También se evidenció una elevada incidencia postoperatoria de atrofia de la coriocapilar asociada a la extracción del EPR durante la maniobra quirúrgica<sup>209</sup>. El Submacular Surgery Trial no demostró beneficio de la cirugía submacular frente a la observación en cuanto a la estabilización o mejoría de la AV en ojos con MNVC subfoveales asociadas a DMAE tras un seguimiento de 2 años<sup>210</sup>.

- **Translocación macular<sup>211</sup>**: El objetivo es desplazar la fóvea con respecto a la MNVC subyacente para recolocar la mácula sensorial sobre una zona de EPR no afectada por la neovascularización. El desplazamiento de la mácula puede realizarse tanto hacia la parte superior como a la inferior e incluso hacia la parte nasal de la localización foveal previa. La técnica quirúrgica puede ser clasificada en dos grandes grupos: la translocación macular con gran retinotomía, que permite grandes movimientos de la mácula pero que se asocia a una alta incidencia de desprendimiento de retina y proliferación vitreo-retiniana postquirúrgicas, y la translocación macular con modificación de la superficie escleral que, aunque produce desplazamientos más escasos, presenta un menor índice de complicaciones. Esta técnica pretende eliminar el escotoma central y mejorar capacidades como la lectura, pero no participa en el mecanismo patogénico de la MNVC, por lo que posteriormente ésta puede ser tratada mediante fotocoagulación con láser argón, terapia fotodinámica o inhibidores de angiogénesis. La translocación aporta resultados positivos en el caso de las MNVC miópicas, pero las asociadas con DMAE suelen ser de gran tamaño, por lo que el desplazamiento retiniano resulta insuficiente en muchos de estos casos.

#### 2.6.4 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) es un proceso bifásico en el que inicialmente se inyecta un colorante fotosensible por vía intravenosa y posteriormente es activado en el tejido diana mediante la aplicación de un láser cuya longitud de onda coincide con el pico de absorción del producto, produciéndose una serie de reacciones oxidativas que causan citotoxicidad selectiva en el tejido diana <sup>212</sup>. La citotoxicidad puede desencadenarse por dos tipos de reacciones, las de *tipo I*, que generan directamente radicales libres y las de *tipo II*, en las que la transferencia de energía al oxígeno molecular provoca la aparición de singletes de oxígeno <sup>213</sup>. Se han empleado diversas sustancias lipofílicas que se acumulan en las células endoteliales de los neovasos y los tumores, quizá debido a que el agente fotosensibilizador se une a las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad que tienen abundantes receptores en las células tumorales y en las células endoteliales neovasculares <sup>212,214</sup>. Se considera que la lesión vascular que induce la TFD constituye su principal mecanismo de acción, desencadenando una agregación plaquetaria intraluminal con liberación de diversos mediadores como el tromboxano, la histamina y el factor de necrosis tumoral alfa, sustancias que producen vasoconstricción, trombosis, aumento de permeabilidad vascular y, en última instancia, hipoxia tisular <sup>215</sup>.

La verteporfina (Visudyne<sup>®</sup>) es el agente fotosensibilizante aprobado para el tratamiento de la neovascularización coroidea en la DMAE. Es un derivado de las benzoporfirinas que tiene dos picos de absorción; el que se utiliza para activar el colorante es el de longitud de onda larga (680-695 nm), pues permite atravesar sangre, fibrosis y fluidos que pueden enmascarar las MNVC <sup>216</sup>. Es metabolizado principalmente por las esterasas hepáticas y se elimina completamente en el plazo de 24 horas, lo cual limita los problemas de fotosensibilidad sistémica después del tratamiento, aconsejándose evitar la exposición de la piel o los ojos a la luz solar directa o a la luz interior brillante durante 48 horas tras la infusión <sup>217</sup>. Lesiona selectivamente las MNVC causando un daño mínimo en los tejidos intraoculares normales si se activa en el momento adecuado, hecho que ocurre a los 15 minutos de haber iniciado la infusión <sup>212</sup>. Tras la aplicación de tratamiento, si se realiza una AFG precoz, se aprecia una importante exudación a partir de la neovascularización, que posteriormente se atenúa. El cierre de los neovasos no se objetiva hasta un día después de la TFD, con una progresiva hipoperfusión coroidea a lo largo de la primera semana <sup>218</sup>.

Se han realizado diversos ensayos clínicos de fase III para evaluar la eficacia de la verteporfina en el tratamiento de la neovascularización coroidea. Los dos principales son el

TAP Investigation (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy) y el VIP Trial (Verteporfin in Photodynamic Therapy). Los estudios en fase I y II determinaron una dosis de verteporfina de 6 mg/m<sup>2</sup> administrada en infusión intravenosa de 10 minutos. La verteporfina se activa 15 minutos después de iniciada la infusión con un láser diodo no térmico de 689nm de longitud de onda durante 83 segundos, a una dosis de 50 J/cm<sup>2</sup> y una intensidad de 600 mw/cm<sup>2</sup>, utilizándose un spot 1000 micras superior al valor del diámetro mayor de la lesión <sup>219</sup>, y se estableció que la periodicidad para realizar los retratamiento, si eran necesarios, fuera cada 3 meses <sup>220</sup>, llevándose a cabo si en el control angiográfico se evidenciaba exudación en el área de neovascularización coroidea previamente tratada o más allá de sus límites. Tanto el TAP como el VIP son estudios multicéntricos, aleatorizados y con doble enmascaramiento, utilizando como placebo dextrosa al 5% en agua. Se diferencian, básicamente, en los criterios de inclusión.

El estudio TAP incluyó pacientes con MNVC subfoveales secundarias a DMAE, en los que el área de neovascularización fuera superior al 50% del total de la lesión, que debía mostrar evidencia de componente clásico (con o sin componente oculto), con una AV de entre 20/40 y 20/200 y con un diámetro mayor de la lesión no superior a 5400 micras <sup>221</sup>. A los 12 meses de seguimiento el promedio de tratamientos fue de 3,4 por paciente y año (con un máximo de 4), la pérdida moderada de visión ( $\geq 3$  líneas de AV) se observó en el 39% de los tratados con TFD frente al 54% de los del grupo placebo ( $p < 0.001$ ) y , por lo tanto, un 61% de los paciente tratados con verteporfina mantuvieron una visión estable (pérdida  $<$  de 3 líneas de AV), frente a un 46% del grupo placebo. Además un 16% de los pacientes del grupo TFD mejoraron la visión (aumento  $\geq 1$  línea de AV) comparado con un 7% en el grupo placebo y la pérdida severa de visión ( $\geq 6$  líneas de AV) se evidenció en el 15% de los pacientes del grupo TFD y en el 24% de los del grupo placebo. La TFD se mostró más eficaz en lesiones predominantemente clásicas (componente clásico  $\geq 50\%$  del total de la lesión), objetivándose una pérdida moderada de AV en este subgrupo en el 33% de los pacientes tratados con verteporfina frente al 61% de los que recibieron placebo ( $p < 0.001$ ). El promedio de tratamientos durante el segundo año fue de 2,2 y en el total de los 24 meses de 5,6 (con un máximo de 8) <sup>222</sup>.

El estudio VIP se diseñó para pacientes con MNVC subfoveales ocultas asociadas a DMAE y para neovascularización coroidea subfoveal secundaria a miopía patológica. Los resultados en DMAE <sup>223</sup> fueron menos favorables y sólo a los 24 meses de seguimiento se evidenció que el grupo de pacientes tratados con TFD presentaban una pérdida moderada

de AV significativamente menor (55%) que en el grupo control (68%) ( $p=0.023$ ). Los pacientes con MNVC ocultas que se benefician de este tratamiento son aquellos en los que la lesión inicial es pequeña ( $< 4$  diámetros de disco, con independencia de la AV inicial) o los que presentan una AV inicial  $< 20/50$  (con independencia del tamaño de la lesión).

Se ha podido comprobar que el cierre primario de las MNVC tras la aplicación de TFD es transitorio y que se produce una recanalización y un recrecimiento progresivo de los complejos neovasculares muy precozmente, incluso desde la cuarta semana tras el tratamiento<sup>220,224</sup>. Como ya se comentó previamente, existe una hipoperfusión coroidea progresiva durante la primera semana después de realizado el tratamiento con TFD<sup>218,225</sup> y durante este periodo se ha observado un aumento en la expresión del FCVE como respuesta angiogénica a la TFD<sup>226</sup>. Para determinar si era posible mejorar los resultados del estudio TAP evitando estas recidivas precoces, se diseñó el estudio VER (Visudyne Early Retreatment) con el objeto de evaluar a pacientes con MNVC secundarias a DMAE predominantemente clásicas, realizando retratamientos cada seis semanas los seis primeros meses y después cada tres meses hasta los 2 años<sup>227</sup>. Los datos obtenidos a los 12 meses no demostraron que el tratamiento precoz fuera más favorable que el régimen convencional aplicado en el estudio TAP, y tampoco lo obtuvieron otros autores como Eter et al<sup>228</sup> o Michels et al<sup>229</sup> que estudiaron la aplicación de retratamientos precoces cada 6 y 8 semanas, respectivamente.

En cuanto a las limitaciones en la utilización de la TFD, sólo hay dos contraindicaciones absolutas para su aplicación, que son la porfiria o hipersensibilidad a las porfirinas y la insuficiencia hepática grave<sup>212</sup>. La verteporfina tiene un buen perfil de seguridad y las reacciones adversas evidenciadas en los ensayos clínicos no han sido importantes ni en número ni en gravedad. El estudio TAP encontró las siguientes reacciones adversas a los 12 meses de seguimiento en los pacientes del grupo tratado con TFD<sup>221</sup>: alteraciones visuales transitorias 17,7%, reacciones locales en el lugar de la inyección 13,4%, fotosensibilidad transitoria reversible 3%, dolor de espalda relacionado con la infusión 2,2% y reacciones alérgicas 1,2%. Posteriormente se realizó un meta-análisis con pacientes del estudio TAP y VIP a 2 años de seguimiento y se observó que la seguridad de la TFD era equiparable a la del placebo<sup>230</sup>. Se han descrito también distintas reacciones adversas oculares, siendo las más destacadas: roturas del EPR<sup>231,232</sup>, alteraciones severas del EPR<sup>233</sup>, hemorragias maculares extensas<sup>234</sup>, hot spots<sup>235</sup>, agujero macular<sup>236</sup>, hemorragia vítrea<sup>221</sup>, alucinaciones visuales (síndrome de Charles Bonnet)<sup>237</sup> y disminución severa de la AV en la primera semana tras el tratamiento<sup>223, 238</sup>.

### **2.6.5 Terapia fotodinámica combinada con triamcinolona intravítrea**

Como ya se describió con anterioridad, las MNVC están formadas por un componente vascular y otro de células extravasculares entre las que se encuentran los macrófagos<sup>109</sup>, linfocitos, células gigantes de cuerpo extraño<sup>107</sup>, fibroblastos, miofibroblastos, células gliales y células del EPR<sup>139,144</sup>. Es interesante el hecho de que la cantidad de FCVE hallada en las muestras extirpadas se relaciona con el número de macrófagos<sup>109</sup>, y que el propio FCVE tiene entre sus funciones la de reclutar más macrófagos hacia el tejido donde se está produciendo<sup>239</sup>. Puesto que en las MNVC existe un doble componente, vascular y celular, se pensó en la posibilidad de que la sinergia entre más de un tratamiento podría retrasar o detener más de un proceso de los involucrados en la neovascularización coroidea y que esto conlleve un mejor resultado que la monoterapia.

La TFD posee un efecto antiangiogénico potente, pero se requieren de varias sesiones de tratamiento en la mayoría de los casos. Además, es un tratamiento efectivo en el caso de membranas predominantemente clásicas<sup>221,222</sup> pero sus resultados son peores cuando se trata de membranas ocultas<sup>223</sup>. Con el objetivo de mejorar los resultados de la TFD aislada, existen diversas líneas de investigación en las que se está probando la combinación de TFD con triamcinolona acetónido en administración intravítrea.

Este corticoide es frecuentemente utilizado en administración peribulbar y subtenoniana para tratamiento de uveitis y otras inflamaciones intraoculares<sup>240</sup>. Además de su efecto antiinflamatorio, los corticoides poseen propiedades antiangiogénicas. Se ha demostrado su eficacia en el control de la neovascularización mediante modelos experimentales<sup>241,242</sup> y modelos animales<sup>243,244</sup>, y se ha evidenciado su potencial antiangiogénico en modelos celulares<sup>245,246</sup>. También se ha comprobado que la triamcinolona tiene capacidad para reducir los niveles de FVCE<sup>247,248</sup> y puesto que se produce una elevación de los niveles de FCVE en las células endoteliales de la coriocapilar a los 7 días de haber realizado la TFD<sup>249</sup>, lo cual puede ejercer un importante papel en el mantenimiento de las MNVC, la combinación de TFD y TIV podría conseguir un efecto sinérgico y de mayor duración en el control de la neovascularización coroidea. Además, el reciente descubrimiento de la relación existente entre el factor de complemento H y la DMAE sugiere que el sistema inflamatorio puede jugar un importante papel en la patogenia de la DMAE<sup>250</sup>; de ahí que la triamcinolona pueda también mostrar un efecto beneficioso en el control del componente inflamatorio de las MNVC, habiéndose ya demostrado que este corticoide consigue reducir significativamente la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II en la retina<sup>251</sup>.

Su administración intravítrea parece un procedimiento seguro <sup>252</sup> y de efecto prolongado, porque el medicamento permanece en la cavidad vítreo durante unos 3 meses <sup>253,254</sup>.

Los estudios piloto realizados inicialmente por Spaide et al <sup>255,256</sup> utilizando 4 mg de triamcinolona intravítrea (TIV) inyectada inmediatamente después de la aplicación de la TFD, mostraron una mejoría estadísticamente significativa de AV (2,5 líneas) y una reducción en la frecuencia de retratamientos (1,2 a los 12 meses) en comparación con el uso de TFD aislada si la terapia combinada se realizaba desde el inicio del tratamiento, mientras que si la triamcinolona se asociaba cuando ya se han realizado una o más sesiones previas de TFD no parece existir mejoría en los resultados visuales pero sí se disminuye el número de retratamientos necesarios. Rechtman et al <sup>257</sup> publicaron el primer estudio retrospectivo con resultados favorables tras el uso de TFD y TIV y otros posteriores de Ergun et al <sup>258</sup>, Fackler et al <sup>259</sup> y Frimpong et al <sup>260</sup> apoyaban estos resultados, mientras que en el realizado por Schadlu et al <sup>261</sup> no encontraban beneficio con el tratamiento combinado. Singh et al <sup>262</sup> publicaron en 2008 otro estudio retrospectivo en el que evaluaban la combinación de TIV y TFD de baja fluencia frente a la TFD estándar asociada a TIV, obteniendo mejores resultados en el grupo tratado con TFD de baja fluencia (25 J/cm<sup>2</sup>).

Varios estudios prospectivos se han realizado con posterioridad al de Spaide et al, en los que varía tanto la dosis de TIV inyectada como el momento en el que se administra en relación con la aplicación de la TFD, así como el tiempo de seguimiento y el subtipo de MNVC estudiadas, pero coinciden en la realización de retratamientos con TFD cada 3 meses. El de Augustin et al <sup>263</sup> fue el que reunió un mayor número de pacientes (148) y otro de este mismo autor <sup>264</sup> así como los de Ruiz-Moreno et al <sup>265</sup> y Piermarocchi et al <sup>266</sup> reunieron el mayor tiempo de seguimiento (2 años). Arias et al <sup>267</sup>, Chaudhary et al <sup>268</sup> y Piermarocchi et al <sup>266</sup> son los únicos randomizados. Si bien hay autores que mantienen la aplicación de la TFD inmediatamente después de la TIV <sup>267,269</sup>, tal como describieran Spaide et al <sup>256</sup>, el momento en que se realiza la inyección de TIV varía desde 1 mes antes de la TFD (Nicolo et al <sup>270</sup>), hasta 7-10 días posteriores a la misma (Hussain et al <sup>271</sup>), siendo los grupos de Augustin et al <sup>263,264</sup>, Ruiz-Moreno et al <sup>265,272,273</sup> y Niccolo et al <sup>270</sup> los que usan dosis más altas de TIV. En la mayoría de estos trabajos se concluye que se obtienen mejores resultados con el tratamiento combinado que con la monoterapia y se ha evidenciando eficacia del tratamiento en todo tipo de MNVC.

La administración de TIV se ha mostrado como un procedimiento seguro. Si bien en cada estudio publicado varían los porcentajes de aparición de las posibles complicaciones

asociadas a este tratamiento, se sabe que la más frecuente de ellas es la elevación transitoria de la presión intraocular (PIO), que, en general, se resuelve con la administración de hipotensores tópicos y no suele necesitar tratamiento quirúrgico. Parece que no existe una relación directa entre la dosis de TIV y la elevación de la PIO, mientras que la edad se ha mostrado como factor predictivo del riesgo de aumento de PIO tras la inyección <sup>274</sup>. La segunda complicación más frecuente es la progresión de las cataratas, que no parece estar en relación con el aumento de PIO <sup>265</sup>. En los estudios reseñados previamente no se han publicado casos de endoftalmitis, desprendimiento de retina o hemorragia vítrea, contemplados entre las posibles complicaciones de este procedimiento.

Este tratamiento constituye una opción esperanzadora en el manejo de la DMAE exudativa, pero sus resultados a largo plazo aún están por determinar.

### **2.6.6 Antiangiogénicos**

En el momento de plantear y diseñar esta Tesis Doctoral, la terapia antiangiogénica aún estaba en etapa de investigación y los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial ( FCVE) todavía no se encontraban disponibles en la práctica clínica. Hoy en día constituyen un pilar fundamental en el manejo de la DMAE exudativa, pero no se tuvieron en cuenta a la hora de establecer la hipótesis de trabajo, por lo que sólo serán descritos de forma somera en la presente introducción.

Aunque fue Michaelson el primero en sugerir hace 50 años que los tejidos isquémicos en el ojo liberaban un factor que podría ser la causa de la neovascularización <sup>275</sup> fueron Aiello et al <sup>276</sup> quienes demostraron la presencia de concentraciones anormalmente elevadas del FCVE en ojos con isquemia retiniana. Desde entonces se considera que el FCVE tiene un papel fundamental en la neovascularización ocular y en el edema macular dadas sus propiedades angiogénicas y sus efectos sobre la permeabilidad vascular <sup>277,278</sup>.

Se ha demostrado que en pacientes con DMAE exudativa existen unos niveles plasmáticos anormalmente elevados de FCVE <sup>279</sup> y que se produce una sobreexpresión del mismo en las células del EPR retiniano y de la capa nuclear externa de la retina en asociación con la neovascularización coroidea de la DMAE <sup>277</sup>.

El avance en la comprensión del papel del FCVE en la neovascularización ha dado lugar a la investigación de métodos para bloquear su acción. Entre los tratamientos que persiguen este objetivo se encuentran los anticuerpos anti-FCVE y los aptámeros anti-FCVE.

En la actualidad se dispone de tres tipos de antiangiogénicos para el tratamiento de la DMAE exudativa:

- **Macugen® (Pegabtanib sódico):** Es un aptámero que inhibe la isoforma FCVE<sub>165</sub>. Su inactivación bloquea la interacción con su receptor (VEGFR2) sobre las células endoteliales<sup>280</sup>. Los ensayos clínicos de fase II/III conocidos como estudio VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization)<sup>281</sup>, determinaron que la dosis más adecuada era de 0,3 mg administrada cada 6 semanas y que el tratamiento parece ayudar a preservar la visión puesto que un 70% de los pacientes tratados con esta dosis perdían menos de 15 letras de AV frente al 55% del grupo placebo ( $p < 0,001$ ). El beneficio global no parece estar condicionado por ningún subtipo de lesión, pero se apreció una eficacia algo mayor si el tratamiento se realizaba en casos de reciente aparición (MNVC < 2 diámetros de disco y AV inicial > 54 letras) y en MNV ocultas sin exudados duros<sup>282</sup>. Los resultados son similares a los conseguidos con la TFD (estabiliza la AV pero hay pocos casos de mejoría). Inicialmente se comunicaron varios casos de endoftalmitis, pero un cumplimiento más estricto de la técnica modificada del protocolo consiguieron una baja tasa de efectos adversos oculares y sistémicos<sup>283</sup>.
- **Lucentis® (Ranibizumab):** Se trata del fragmento Fab del anticuerpo recombinante humanizado antiFCVE-A, con un tercio del tamaño completo del anticuerpo, capacidad para penetrar en todas las capas de la retina y para inactivar todas las isoformas activas del FCVE-A<sup>284</sup>. Se han diseñado varios ensayos clínicos multicéntricos que comparan los resultados visuales entre 3 grupos de tratamiento: 0,3 mg, 0,5 mg y placebo administrados cada 4 semanas en el estudio MARINA (para MNVC ocultas o mínimamente clásicas) y las mismas dosis frente a TFD en el estudio ANCHOR (para MNVC predominantemente clásicas). En ambos las diferencias eran estadísticamente significativas a favor del ranibizumab<sup>284,285</sup>. También el porcentaje de pacientes en los que la AV disminuía menos de 15 letras alcanzaba aproximadamente el 95% con ambas dosis, frente al 60% de los tratados con TFD o placebo. Además se obtuvieron incrementos de AV superiores a 15 letras de entre un 25-40% de los casos, muy por encima del 5%

conseguido con el placebo o la TFD. La tasa de efectos secundarios estuvo en torno al 1%<sup>284,285</sup>.

- **Avastin® (Bevacizumab)**: Se trata de un anticuerpo monoclonal completo que inhibe el FCVE-A. Su alto peso molecular y su tamaño se consideraron impedimentos para su actuación intraocular, pero lo cierto es que logra reducir los niveles de FCVE lo suficiente para reducir la exudación vascular de forma significativa<sup>286,287</sup>. Este medicamento se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de colon y recto metastático, lo que permite que se encuentre disponible en los centros hospitalarios a un menor coste que los dos antiangiogénicos descritos previamente. Existen varios estudios retrospectivos y estudios piloto prospectivos que apoyan la eficacia de este tratamiento, pero aún no se dispone de datos de ensayos clínicos multicéntricos.

Es mucho lo que se ha conseguido en esta década respecto al tratamiento de la DMAE. Probablemente en próximos años podamos presenciar que nuevos tratamientos comienzan a formar parte de la práctica clínica habitual a medida que avancen las investigaciones en el área de los antiangiogénos<sup>288</sup>. El verdadero reto será encontrar la combinación óptima de tratamientos que sea capaz de alterar el curso natural de esta enfermedad.



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



### **3 Hipótesis de trabajo y objetivos**

A la vista de lo expuesto con anterioridad, parece que los resultados obtenidos en el tratamiento de la DMAE exudativa con la TFD en monoterapia son limitados, dado que aunque posee un efecto antiangiogénico potente, se requieren varias sesiones de tratamiento en la mayoría de los casos y, por otro lado, se ha mostrado como tratamiento efectivo en el manejo de membranas predominantemente clásicas, pero sus resultados son menos favorables en el caso de membranas ocultas.

Con el objetivo de mejorar los resultados de la TFD aislada, tal y como fue descrita por el TAP Study Group<sup>221</sup>, se han evaluado otras modalidades terapéuticas como la aplicación de retratamientos precoces con TFD cada 6 u 8 semanas, sin encontrarse diferencia con la pauta de aplicación de TFD cada 12 semanas, y existen diversas líneas de investigación en las que se está utilizando la TFD estándar combinada con triamcinolona acetónido en administración intravítrea, con resultados prometedores.

Puesto que el retratamiento precoz con TFD tiene el potencial teórico de impedir la recanalización prematura de los complejos neovasculares y la asociación de la triamcinolona intravítrea aporta un potencial efecto antiangiogénico y además actúa sobre el componente inflamatorio de las MNVC, es posible que la asociación de ambos abordajes terapéuticos consiga un efecto sinérgico que mejore los resultados de la TFD estándar en monoterapia y/o combinada con triamcinolona acetónido intravítrea.

Pretendemos evaluar el resultado de la asociación de triamcinolona intravítrea y TFD aplicada con un protocolo de retratamiento precoz cada 6 semanas, siendo ésta una modalidad de tratamiento que aún no ha sido valorada en estudios publicados hasta la fecha.

Los objetivos del presente Tesis Doctoral son:

1. Evaluar los cambios de agudeza visual de los pacientes asignados al protocolo de retratamiento precoz con TFD combinada con triamcinolona intravítrea y compararlo con los incluidos en el protocolo de retratamiento precoz con TFD en monoterapia, que actuarán como grupo control.

2. Determinar el porcentaje de pacientes que sufren deterioro visual severo (pérdida  $\geq 15$  letras de AV) en cada grupo de tratamiento.
3. Valorar los cambios morfológicos acaecidos en el área macular, utilizando la AFG y la tomografía de coherencia óptica.
4. Establecer la posible influencia de los tratamientos sobre parámetros de función macular distintos de la AV, como el fotoestrés macular.
5. Estudiar si los tratamientos aplicados pueden modificar la refracción esférica y/o cilíndrica.
6. Evaluar la seguridad del tratamiento mediante la recogida espontánea de los acontecimientos adversos, prestando especial atención a los posiblemente relacionados con las inyecciones intravítreas de triamcinolona.
7. Averiguar si la pauta de retratamiento precoz asociada a triamcinolona intravítrea consigue reducir el número de sesiones de TFD necesarias a lo largo de un año de seguimiento.
8. Valorar las posibles correlaciones entre los parámetros evaluados en la AFG y los tomográficos.
9. Evaluar si los parámetros tomográficos y/o angiográficos pueden ser utilizados como indicador de la agudeza visual de los pacientes con DMAE exudativa.
10. Establecer, si es posible, la existencia de factores predictivos de una mejor o peor respuesta al tratamiento.

---

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **4 Material y métodos**

### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio prospectivo, no randomizado, controlado, intervencionista y unicéntrico.

Se establecieron dos grupos de tratamiento:

1. Grupo estudio (GE): Tratados con TFD cada 6 semanas y TIV cada 12 semanas, si se precisan retratamientos.
2. Grupo control (GC): Tratados con TFD cada 6 semanas, si se precisan retratamientos.

Los pacientes consecutivos que cumplieron los criterios de inclusión (ver apartado 3.3), tras ser informados de las opciones de tratamiento, son asignados al GE si aceptan el tratamiento combinado y al GC si no desean tratamiento con TIV.

### **4.2 Población muestral**

Los ojos incluidos en este estudio corresponden a pacientes afectos de DMAE exudativa, en seguimiento por la unidad de Retina médica de la clínica "Vissum Corporación Oftalmológica Santa Hortensia" de Madrid.

El momento de inclusión en el estudio coincide con el comienzo del tratamiento con TFD. El periodo de reclutamiento se inició en abril de 2004 y finalizó en noviembre de 2005, habiendo completado todos los pacientes un año de seguimiento.

El número total de ojos estudiados fue de 30, de los cuales 15 recibieron tratamiento con TFD aislada, mientras que en los 15 restantes se realizó tratamiento combinado con TIV y TFD.

### **4.3 Criterios de inclusión**

Para poder participar en el estudio los pacientes debían reunir las siguientes condiciones:

1. Edad mayor o igual a 50 años.
2. Presencia de una MNVC subfoveal (se aceptan todos los subtipos de neovascularización: predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta) secundaria a DMAE, diagnosticada mediante AFG.
3. Presencia de hemorragia subretiniana y/o lípidos y/o evidencia de pérdida de AV durante las 12 semanas previas al inicio del tratamiento en paciente con MNVC mínimamente clásica u oculta.
4. Si existe bloqueo de fluorescencia (hipofluorescencia) secundario a hemorragia o pigmento, éste debe ocupar una superficie inferior al 50% del área completa de la lesión.
5. Diámetro mayor de la lesión (medido sobre la AFG) menor o igual a 5400 micras.
6. AV basal  $\geq$  a 20/400 (escala de Snellen).
7. Medios oculares transparentes, que permitan la realización de las exploraciones de polo posterior.
8. Pacientes capaces de mantener los controles predeterminados a lo largo de un año de seguimiento y que den su consentimiento por escrito.

### **4.4 Criterios de exclusión**

No pudieron ser incluidos en el estudio aquellos pacientes que presentaran una o más de las siguientes situaciones:

1. Otras patologías oculares, tales como miopía, estrías angioides o uveítis posteriores, susceptibles de provocar la aparición de MNVC.
2. Pacientes que hubieran recibido cualquier otro tratamiento médico o quirúrgico para la DMAE exudativa en el ojo en estudio.

3. Tratamiento concomitante con corticoesteroides tanto por vía sistémica como ocular, incluyendo tópica, periocular o intravítrea.
4. Pacientes con presencia de fibrosis, hemorragia, desprendimiento del EPR u otras lesiones hipofluorescentes que supongan más del 50% de la lesión.
5. Pacientes con atrofia severa del EPR o desgarro del EPR.
6. Los pacientes con glaucoma, historia de hipertensión ocular inducida por fármacos o PIO  $\geq$  23 mmHg no pueden ser incluidos en el GE.
7. Pacientes con hipersensibilidad conocida a la verteporfina, el acetato de triamcinolona o la fluoresceína o que presenten alguna de las contraindicaciones especificadas en las fichas técnicas de los fármacos mencionados, tales como porfiria o hepatopatía.
8. Pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía ocular en los 2 meses previos al inicio del estudio o capsulotomía YAG durante el mes anterior.
9. Cirugía vítreo-retiniana previa incluyendo vitrectomía o cerclaje escleral.
10. Pacientes que presenten o puedan presentar patología concomitante ocular que pueda comprometer la AV del ojo en estudio, tales como la ambliopía, la neuropatía óptica, el edema macular diabético clínicamente significativo o la retinopatía diabética severa no proliferativa.
11. Incapacidad para obtener registros fotográficos de la MNVC por la existencia de opacidad de medios o alergia al colorante intravenoso (fluoresceína).

## **4.5 Secuencia de visitas**

Las exploraciones realizadas en la visita de screening (visita 0), llevadas a cabo para determinar si se cumplen los criterios de inclusión y exclusión, se cumplieron durante un periodo máximo de 7 días antes del inicio del tratamiento, momento considerado como visita basal (visita 1).

Estas mismas exploraciones, que incluyeron evaluación oftalmológica completa, angiografía fluoresceínica (AFG) y tomografía de coherencia óptica (TCO), se repitieron cada 6 semanas en ambos grupos hasta completar un año de seguimiento y se denominaron visitas de evaluación de actividad neovascular (VEAN). Cuando en 2 VEAN sucesivas no se evidencia presencia de criterios de retratamiento, la siguientes VEAN se

programan cada 12 semanas para evitar la realización tan frecuente de AFG, puesto que en el momento de la recopilación de datos para este estudio era la AFG y no la TCO la exploración que marcaba la indicación de retratamiento de la DMAE, pero es una exploración incómoda y no carente de riesgo, por lo que se intentó buscar un equilibrio entre el número de exploraciones angiográfica realizadas y la rentabilidad clínica de la prueba. Si en cualquiera de las VEAN reaparece algún criterio de retratamiento se reinstaura el régimen de seguimientos cada 6 semanas. Para intentar disminuir la posibilidad de recidivas inadvertidas de la MNVC en el caso de programar VEAN cada 12 semanas, los pacientes fueron sometidos a exploración clínica de agudeza visual y fondo de ojo a las 6 semanas de la primera VEAN y si se evidencian signos clínicos de posible recidiva neovascular, tales como hemorragias retinianas de nueva aparición, aumento del edema retiniano o presencia de lesiones blanco-grisáceas de nueva aparición en los márgenes de la MNVC primitiva se realizan también la AFG y TCO.

Cuando se realiza tratamiento con TFD (tanto en monoterapia como asociada a TIV), los pacientes son sometidos también a 2 revisiones intermedias denominadas visitas de control (VC), realizadas a los 2 días y a las 2 semanas del tratamiento, llevándose a cabo evaluación oftalmológica, que incluye estudio de agudeza visual, tonometría y fondo de ojo para estudio de posibles complicaciones postratamiento.

Todos los pacientes completaron un año de seguimiento (54 semanas).

## **4.6 Exploraciones realizadas**

### **4.6.1 Evaluación oftalmológica completa**

Tanto en la visita de screening como en las exploraciones sucesivas, las pruebas fueron llevadas a cabo siempre por el mismo explorador (MT Álvarez).

En todos los casos se realizó una anamnesis detallada, registrando la edad, sexo, y antecedentes oculares, así como una exploración cuidadosa del segmento anterior ocular, llevada a cabo mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, prestando atención a la presencia de cataratas que pudieran dificultar la exploración funduscópica y la obtención de registros fotográficos del polo posterior.

También se identificó el color basal del iris del ojo en estudio y se realizó un registro fotográfico en color del polo anterior (Cámara del modelo Imagenet TRC-501A, Topcon Corporation, Tokyo, Japón), asignándose posteriormente una de las siguientes categorías: azul-gris, azul-gris con zonas marrón, azul-gris-marrón, verde, verde con zonas marrón, verde-marrón, marrón, amarillo-marrón, siguiendo la clasificación descrita por Wistrand et al<sup>289</sup>.

La medida de la PIO se llevó a cabo mediante tonometría de aplanación con un tonómetro tipo Goldmann; se tomaron dos medidas consecutivas en cada ojo y se consideró la media de ambas como valor de la PIO del ojo en cuestión. Si tras la aplicación de la TIV la PIO alcanza o supera los 24 mmHg, el paciente recibirá medicación hipotensora ocular tópica.

En la visita de screening se hizo una evaluación biomorfométrica del ojo en estudio. Se recogió la medida de la longitud axial mediante la realización de una biometría ocular, llevada a cabo mediante un biómetro modelo OcuScan (versión 3.02, Alcon Surgical, Fort Worth, Texas, USA)

La evaluación funduscópica incluyó una exploración mediante oftalmoscopia indirecta y una retinografía en color del polo posterior de 50° de amplitud (Cámara del modelo Imagenet TRC-501A, Topcon Corporation, Tokyo, Japón).

#### **4.6.2 Evaluación optométrica**

Estas exploraciones fueron realizadas por un examinador certificado para la evaluación de pacientes con baja visión, y que desconocía el grupo de tratamiento al que había sido asignado cada paciente.

La evaluación de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) se realizó siguiendo el protocolo estandarizado de refracción desarrollado por el Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), utilizando paneles retroiluminados a 2 metros y, para aquellos paciente con baja visión, a 1 metro. El test de AV utilizado fue el Precision Vision (944 First Street, La Salle, IL 61301, USA). Los optotipos tienen 5 letras por línea y se dobla el ángulo mínimo de resolución cada 3 líneas. Se puntuó la AVMC según el número total de letras correctas identificadas a 2 metros más 15 letras sumadas con posterioridad a este resultado. Si el paciente leía menos de 20 letras a 2 metros, se le explora en las 3 líneas superiores a 1 metro y la puntuación corresponde al número total de letras leídas a 2 metros más el

número total de letras leídas a 1 metro <sup>221</sup>. Los valores obtenidos fueron expresados en unidades logMAR para su posterior análisis estadístico.

Se realizó también una evaluación del tiempo de recuperación de la visión tras exposición lumínica, denominado tiempo de recuperación tras fotoestrés <sup>290</sup> o tiempo de readaptación <sup>291</sup>. En este test el paciente se adapta a la visión en oscuridad durante 1 minuto, manteniendo ocluido el ojo contralateral. Posteriormente se realiza un deslumbramiento con un foco luminoso situado a 2,5 cm del ojo durante 10 segundos, para lo cual se utilizó el oftalmoscopio indirecto eligiendo un haz de luz grande y sin filtro y el potenciómetro de intensidad lumínica al máximo. Por último, se mide el tiempo que el paciente tarda en ser capaz de leer la línea de AV anterior a la que consiguió leer cuando se le evaluó su AV mejor corregida previa al deslumbramiento.

#### **4.6.3 Angiografía fluoresceínica**

La exploración angiográfica se realizó con una cámara del modelo Imagnet TRC-50IA (Topcon Corporation, Tokyo, Japón). Se utilizó un protocolo estándar en el que tras la inyección rápida de 5 cc de fluoresceína sódica al 10% (Fluoresceína Oculos 10%, solución inyectable. Novartis farmacéutica. Barcelona. España) en una vena distal de la mano o el antebrazo, se comienzan a registrar las imágenes angiográficas de la denominada fase precoz desde los 15 segundos a los 45 segundos tras el inicio de la infusión intravenosa. La fase intermedia se registra entre los 2 y 3 minutos y la tardía a los 5 minutos. Las imágenes fueron almacenadas en formato digital para su posterior evaluación.

Además de estudiar las características angiográficas cualitativas de las membranas neovasculares para poder establecer su clasificación dentro de las 3 categorías predeterminadas (predominantemente clásicas, mínimamente clásicas y ocultas), se procedió a un estudio cuantitativo del área y del diámetro mayor de la lesión, para lo cual se utilizó la herramienta "Measure Image" disponible en el software del equipo de angiografía. El diámetro mayor fue medido en micras y el área en mm<sup>2</sup>, incluyendo como parte del área lesional las zonas de hipofluorescencia secundarias a hemorragia retiniana o presencia de pigmento que pudieran obstaculizar la visualización de la MNVC y los desprendimientos serosos del EPR.

Tanto la ejecución de la prueba angiográfica como la posterior evaluación cuantitativa y cualitativa de las imágenes obtenidas, fueron realizadas siempre por la misma exploradora

(MT Álvarez), acreditada como fotógrafo en varios ensayos clínicos que investigan nuevos tratamiento para patologías maculares.

#### **4.6.4 Tomografía de coherencia óptica**

Para la evaluación tomográfica de los pacientes se utilizó el Tomógrafo Óptico de Coherencia modelo 3000 de Zeiss (OCT 3000, Carl Zeiss Ophthalmic Systems, Inc. Humphrey Division, Dublin, CA, EE.UU).

En cada visita el paciente es sometido a dos exploraciones tomográficas consecutivas, utilizando el protocolo de adquisición de tomografías denominado “Fast Macular Thickness Map”, en el que se realizan 6 barridos de línea radiales (0°, 30°, 60°, 90°, 300° y 330°) de 6 mm de longitud cada uno, en 1,92 segundos de exploración<sup>292</sup>. La rapidez en la realización de esta exploración facilita el mantenimiento de la fijación en los pacientes con DMAE. Además, para posibilitar que en exploraciones sucesivas se evalúe la misma zona retiniana central, se utilizó un punto de referencia (Landmark) que es situado sobre el borde temporal de la papila en la visita basal del paciente. Por omisión, el Landmark se sitúa en el centro del barrido, pero es posible desplazarlo accediendo a la ficha “Scan Parameters” y seleccionando el control “Move Landmark”, colocándolo en el lugar que deseemos en la pantalla de vídeo que nos permite ver el polo posterior. Así, en las visitas sucesivas, se marca el protocolo “Fast Macular Thickness Map” realizado en la visita basal, se selecciona el modo “Repeat” y el tomógrafo reproduce las características de la exploración inicial<sup>292</sup> porque permite volver a adquirir cualquier grupo de tomografías utilizando el mismo conjunto de parámetros, de manera que si el Landmark sigue situado sobre el borde temporal de la papila, por ejemplo, sabremos que el paciente está realizando la fijación del spot central de la misma forma en que lo hizo en su primera visita y que estamos explorando la misma zona de la mácula.

Se realizan 2 exploraciones en cada visita para después calcular la media de los datos obtenidos en ambas, porque, aunque se ha comprobado que la medición del grosor es altamente reproducible<sup>187,188</sup>, se trata así de disminuir la posible influencia de la variabilidad entre las exploraciones.

Todas las exploraciones tomográficas fueron realizadas por el mismo tomografista experto (MT Álvarez), acreditada para esta labor en varios ensayos clínicos que investigan nuevos tratamiento para patologías maculares.

Las exploraciones tomográficas se utilizaron únicamente como técnica complementaria para el estudio de la evolución de la DMAE, pero no para decidir la necesidad de realizar retratamiento.

Los parámetros evaluados mediante la TCO fueron:

- **Grosor foveal (GF) y Volumen macular total (VMT)**, ambos calculados automáticamente por el OCT3. El GF es expresado en micras y representa el cálculo del grosor medio con su desviación estándar para el punto central de intersección de los barridos (ilustraciones 1 y 3). El VMT es expresado en  $\text{mm}^3$ .
- **Grosor retiniano máximo (GRM)**: El OCT3 calcula los grosores retinianos como la distancia entre la interfase vitreoretiniana y la superficie anterior de la región del EPR/coriocapilar <sup>292</sup>. Se puede realizar una medición manual de una zona seleccionada de cualquiera de los 6 escáneres realizados, asistida por la función “Caliper” (calibrador). Para ello se selecciona el protocolo “Retinal Thickness” y se obtienen gráficos del grosor retiniano para cada tomografía, donde es posible visualizar sobre un eje de ordenadas el perfil de grosor de la retina, detectar la zona de mayor altura y después desplazar dos calibradores sobre la imagen escaneada que aparece encima del gráfico para calcular con mayor precisión el grosor retiniano en la zona seleccionada, colocando un calibrador en la interfase vitreoretiniana sobre la banda de alta reflectividad interna que corresponde a la membrana limitante interna y el otro sobre la banda de alta reflectividad externa que corresponde a la superficie anterior de la región del EPR/coriocapilar <sup>292</sup> (ilustración 3).
- **Fluido intrarretiniano (FI)**: Utilizando la herramienta “Caliper” se realiza una medición de la altura vertical de los espacios hiporreflectantes correspondientes a acúmulo de fluido que se localizan en el interior del tejido neuroretiniano, entre la interfase vitreoretiniana y la capa de fotorreceptores, seleccionando el mayor de los encontrados de entre los 6 escáneres de cada exploración (ilustración 2).
- **Fluido subretiniano (FS)**: Utilizando la herramienta “Caliper” se realiza una medición de la altura vertical de los espacios hiporreflectantes correspondientes a acúmulo de fluido que se localizan por debajo del tejido neuroretiniano, entre los fotorreceptores y la banda de alta reflectividad externa correspondiente al EPR (desprendimiento neurosensorial de la retina), seleccionando el mayor de los encontrados de entre los 6 escáneres de cada exploración (ilustración 3).

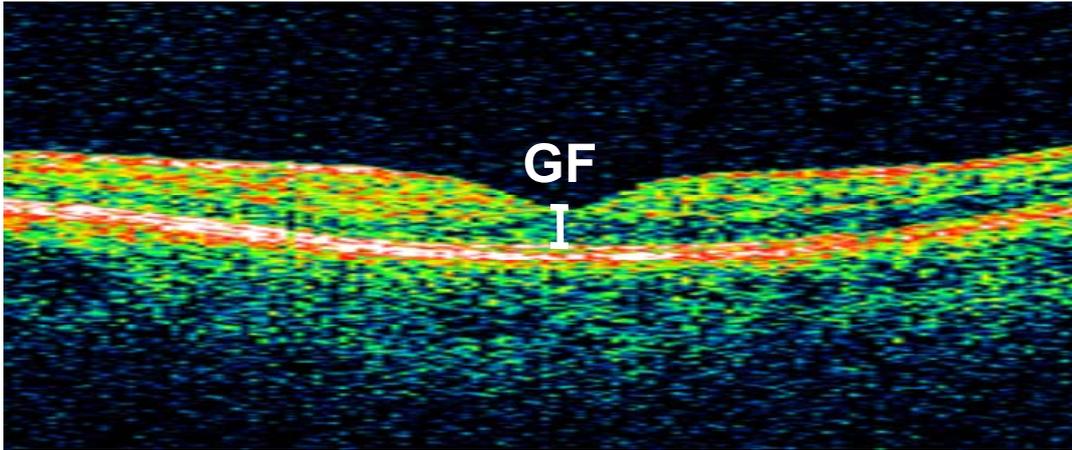


Ilustración 1

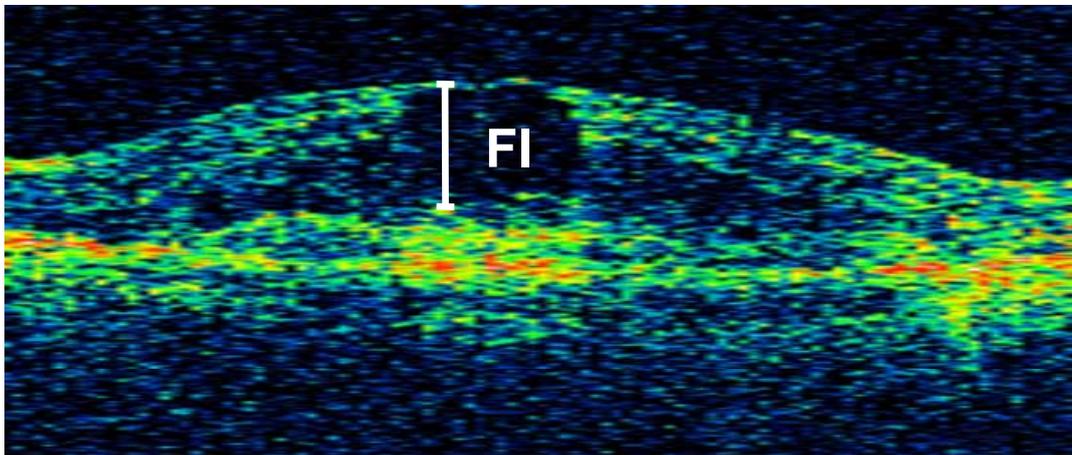


Ilustración 2

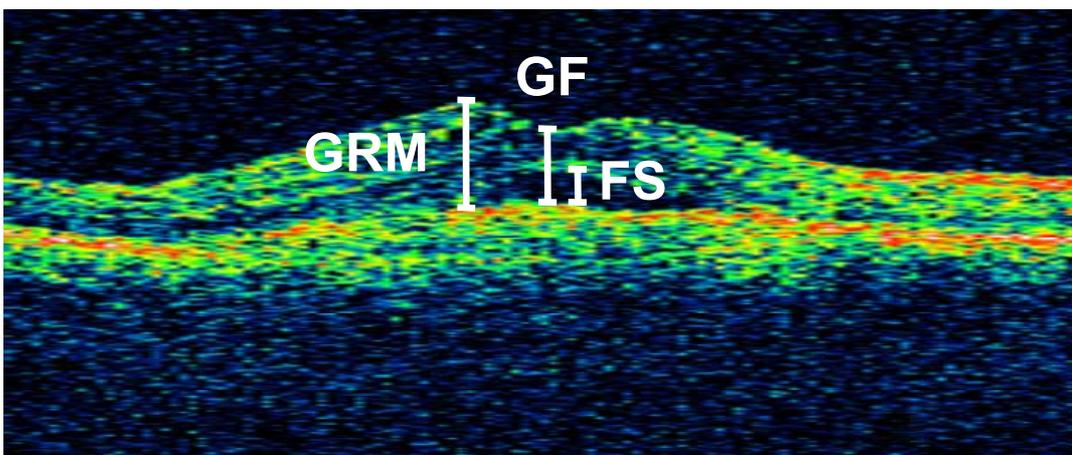


Ilustración 3

## **4.7 Método de aplicación de la TFD**

El tratamiento con verteporfin se realizó siguiendo el protocolo estándar descrito por el TAP Study Group<sup>221</sup>.

Para cada paciente se preparan 30 ml de solución tras calcular la dosis de verteporfin individualizada a  $6 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, después de averiguar el área de superficie corporal a partir de la talla y el peso del paciente proporcionados el día del tratamiento. Se procede a la infusión de la solución por vía intravenosa durante un periodo de 10 minutos. Quince minutos después de iniciada la infusión, se aplicó la luz del láser de diodo a 689 nm (Zeiss Visulas 690s PDT Diode Laser, Carl Zeiss Ophthalmics Instruments, D-07740 Jena, Germany) con un sistema de adaptación de lámpara de hendidura (Zeiss Visulink PDT Diode Adapter) para administrar  $50 \text{ J/cm}^2$  a una intensidad de  $600 \text{ mW/cm}^2$  durante 83 segundos, utilizando una lente de contacto Mainster Wide Field Argon/Diode Laser Lens (Ocular Instruments Inc, Bellevue, WA, USA), a la que le corresponde un aumento de lente de 1.50, que hay que fijar en los parámetros del sistema.

El tamaño del spot aplicado sobre la retina fue de 1000 micras superior al del diámetro mayor de la lesión neovascular calculado sobre la AFG, para proporcionar un margen de 500 micras de tratamiento añadido alrededor de la lesión y aumentar así las probabilidades de tratar íntegramente la MNVC y compensar cualquier ligero movimiento del ojo durante la aplicación de la luz. La aplicación del láser se realiza bajo midriasis farmacológica.

Se dieron instrucciones a los pacientes para permanecer en penumbra 48 horas y evitar la exposición a la luz solar o artificial intensa durante ese periodo de tiempo, proporcionándose unas gafas especiales de transmisión baja (4%) para el caso de necesitar salir al exterior.

## **4.8 Método de administración de la triamcinolona intravítrea**

La TIV fue administrada el mismo día de la aplicación de la TFD. Al finalizar la exposición lumínica al láser, el paciente es trasladado al quirófano (situado en la misma planta en la que se encuentra la sala donde se realizan las TFD), protegido con gafas y manteniendo el entorno quirúrgico y el propio quirófano en penumbra.

La inyección se realiza bajo condiciones de esterilidad, preparando al paciente como si fuese a ser intervenido de una cirugía de catarata. Desde 48 horas antes de la aplicación de la TIV los pacientes se instilan gotas de ofloxacino (Exocin, Allergan SA, Madrid, España) 3 veces al día. Una vez en quirófano se desinfecta el área palpebral y periocular con Povidona yodada al 10% (Betadine, Viatriis Manufacturing, Bordeaux, Francia) y la superficie ocular con una dilución al 50% de Betadine y Solución Salina Balanceada (BSS, Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, EEUU), previa instilación de Lidocaina 5% como anestésico tópico (B Braun Medical SA, Barcelona; España). Se cubre la cara del paciente con un paño quirúrgico estéril y se inserta un blefarostato para mantener el ojo abierto.

Antes de la inyección de TIV se realiza una paracentesis evacuadora en cámara anterior para reducir el volumen de fluido intraocular, extrayendo entre 0,1 y 0,2 ml de humor acuoso a través de córnea clara en la zona limbar con una aguja de 30G y una jeringa de 1 ml.

La dosis inyectada de TIV fue de 4 mg. Para obtenerla se procede previamente a la centrifugación de las ampollas de Triamcinolona acetónido (Trigón Depot 40 mg/ml; Bristol-Myers Squib, SL, Madrid, España), se retira la totalidad del sobrenadante para disminuir las posibilidades de toxicidad retiniana<sup>252,293</sup> y se disuelve nuevamente el soluto con 1 ml de BSS. De dicha dilución se inyectan 0,1 ml en la cavidad vítrea, penetrando con una aguja de 30G a 3,5 mm del limbo en el cuadrante temporal inferior de la esclera.

Tras la inyección se instila nuevamente la dilución de povidona yodada en la superficie ocular y se le indica al paciente que debe aplicarse gotas de una combinación de acetato de prednisolona, neomicina y polimixina B (Poly-Pred, Allergan SA, Madrid, España) 4 veces al día durante 4 días y que debe permanecer sentado durante las 3 horas siguientes a la realización de la inyección y dormir semiincorporado a 45° para evitar la precipitación de los cristales de triamcinolona en la zona macular.

## **4.9 Criterios de retratamiento**

Siguiendo la directrices descritas por el Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group<sup>221</sup>, se indica retratamiento con TFD si se detecta cualquier fuga de contraste procedente de la neovascularización coroidea en las angiografías fluoresceínicas realizadas a lo largo del seguimiento y que sugiera actividad neovascular, distinguiéndola de otros posibles orígenes de hiperfluorescencia como las zona de atrofia o de cicatrices fibrosas retinianas.

En caso de persistir criterios de retratamiento tras la primera aplicación de TFD, la terapia fotodinámica se aplica cada 6 semanas en ambos grupos y la TIV cada 12 semanas en el grupo de tratamiento combinado (GE).

#### **4.10 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa “Statview SE + Graphics”™ (Abacus Concepts Inc., Berkeley, CA), en un ordenador personal Macintosh PowerBook 1.400 cs/117 (Apple Computer Inc., Cupertino, CA).

En la analítica descriptiva los parámetros cuantitativos se expresan por el valor de la media  $\pm$  la desviación estándar, ocasionalmente seguidos del rango entre paréntesis.

Para la comparación entre grupos se emplearon diferentes test estadísticos dependiendo de los casos. Así, se empleó el test de la “t de Student” no pareada de doble cola, test ANOVA para medidas repetidas, análisis de regresión lineal con determinación del coeficiente de determinación  $R^2$ , test de rangos señalados de Wilcoxon y “test de  $\chi^2$ ”.

En todas las comparaciones se expresa el valor exacto de la “p”, considerándose significativos aquellos valores de probabilidad de error alfa  $\leq$  a 0,05. Se considera que existe tendencia a la significación estadística cuando  $p \leq 0,1$ .

Se realizaron correcciones para evitar sesgos por comparaciones múltiples (corrección de Bonferroni).

En ningún caso se eliminaron de las series datos por ser considerados excéntricos, aún cuando de haberlo hecho, hubiera aumentado la significación de algunas de las comparaciones efectuadas.

---

## **RESULTADOS**



## 5 Resultados

### 5.1 Características de la población muestral

Todos los participantes fueron de raza caucásica mediterránea y completaron 12 meses de seguimiento.

**Tabla 1: Características demográficas basales en ambos grupos**

Características demográficas		Grupo Estudio	Grupo Control	Valor p
<b>Nº ojos</b>		15	15	
<b>Sexo</b>	Hombres	8	5	
	Mujeres	7	10	
<b>Edad ± DE</b>	Media	78,2 ± 7,2	77,4 ± 8,7	0,7
	Rango	68-98	62-95	
<b>Tipo de MNVC según el patrón angiográfico</b>	Predom. Clásica	4	4	
	Ocultas	8	9	
	Mín. Clásica	3	2	
<b>Duración media sintomatología (meses ± DE)</b>		6,3 ± 7,7	3,2 ± 2,8	0,3
<b>Presión intraocular media basal (mmHg ± DE)</b>		14,1 ± 3,3	15 ± 1,9	0.1
<b>Longitud axial (mm ± DE)</b>		22,9 ± 1,1	23,2 ± 0,7	0,07
<b>Estado basal del cristalino</b>	Fáquico	10	11	
	Pseudofáquico	5	4	
<b>Color de iris</b>	M	2	2	
	AM	5	9	
	V	1	0	
	VZM	2	2	
	VM	3	2	
	AG	2	0	
	AGZ	0	0	
	AGM	0	0	
<b>Fumadores</b>	No	10	4	
	Sí	1	3	
	Exfumadores	4	8	
<b>Antecedentes familiares de DMAE</b>	Sí	4	5	
	No	11	10	
<b>Tratamiento previo con complementos nutricionales</b>	Sí	8	8	
	No	7	7	

MNVC: Membrana neovascular coroidea DE: Desviación estándar

M: Marrón AM: Amarillo marrón V: Verde VZM: Verde con zonas de marrón

## Retratamiento fotodinámico precoz asociado a triamcinolona intravítrea

VM: Verde marrón AG: Azul gris AGZ: Azul gris con zonas de marrón AGM: Azul gris marrón

Un total de 27 pacientes fueron incluidos en este estudio. En el grupo de estudio (GE) participaron 15 ojos de 14 pacientes y en el grupo control (GC) 15 ojos de 13 pacientes. En ambos grupos se estudiaron 8 ojos derechos y 7 ojos izquierdos.

Todas las características demográficas basales principales fueron comparables en los dos grupos ( $p > 0,05$ ).

Los grupos también resultaron ser homogéneos en sus valores basales con respecto a la refracción y la agudeza visual (logMAR), así como en los parámetros de las MNVC evaluados en TCO y en AFG (tabla 2). Sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa basal en cuanto a la refracción cilíndrica.

**Tabla 2: Parámetros visuales y retinianos basales en ambos grupos**

Parámetros visuales y retinianos	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor p
Refracción esférica	1,08 ± 2,2	1,5 ± 1,4	0,5
Refracción cilíndrica	-0,6 ± 0,5	-1,3 ± 0,9	0,03
AVMC (logMAR ± DE)	0,58 ± 0,3	0,59 ± 0,2	0,9
Letras ETDRS ± DE	55,7 ± 17,9	55,0 ± 14,1	0,9
Fotoestrés (sg)	93,1 ± 118,7	87 ± 93,7	0,8
Diámetro mayor (µm ± DE)	4041,06 ± 1025,2	3604 ± 1342,5	0,3
Área total (mm <sup>2</sup> ± DE)	9,3 ± 4,2	7,7 ± 4,8	0,3
Grosor foveal (µm ± DE)	300,8 ± 98,1	300,6 ± 113,3	0,9
Volumen macular total (mm <sup>3</sup> ± DE)	7,2 ± 0,7	7,7 ± 1,05	0,1
Fluido intrarretiniano (µm ± DE)	165,2 ± 167,7	108,4 ± 135,9	0,3
Fluido subretiniano (µm ± DE)	129,8 ± 130,7	164,1 ± 124,9	0,4
Grosor retiniano máximo (µm ± DE)	429,3 ± 176,3	441,2 ± 174,07	0,8

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

ETDRS: Optotipos utilizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

DE: Desviación estándar

## 5.2 Evaluación de los grupos a los 3 meses de seguimiento

**Tabla 3: Parámetros visuales y retinianos a los 3 meses de seguimiento en ambos grupos**

Parámetros visuales y retinianos	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor p
Refracción esférica	0,8 ± 2,4	1,7 ± 1,6	0,2
Refracción cilíndrica	-0,8 ± 0,5	-1,2 ± 0,9	0,1
AVMC (logMAR ± DE)	0,56 ± 0,2	0,59 ± 0,3	0,7
Letras ETDRS ± DE	57 ± 14,1	55,1 ± 16,5	0,7
Fotoestrés (sg)	66,1 ± 67,38	61,28 ± 71,8	0,8
Diámetro mayor (µm ± DE)	3181,8 ± 1423,6	4111,2 ± 1440,2	0,3
Área total (mm <sup>2</sup> ± DE)	6,3 ± 5,2	9,6 ± 6,2	0,1
Grosor foveal (µm ± DE)	209,1 ± 64,6	286,8 ± 116,2	0,03
Volumen macular total (mm <sup>3</sup> ± DE)	6,5 ± 0,41	7,4 ± 1,6	0,05
Fluido intrarretiniano (µm ± DE)	27,6 ± 58,3	35,3 ± 67,1	0,7
Fluido subretiniano (µm ± DE)	26,2 ± 74,3	83,6 ± 102,9	0,09
Grosor retiniano máximo (µm ± DE)	319,4 ± 152,7	394,7 ± 160,1	0,1

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

ETDRS: Optotipos utilizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

DE: Desviación estándar

### 5.3 Evaluación de los grupos a los 6 meses de seguimiento

**Tabla 4: Parámetros visuales y retinianos a los 6 meses de seguimiento en ambos grupos**

Parámetros visuales y retinianos	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor p
Refracción esférica	0,8 ± 2,3	1,6 ± 1,6	0,2
Refracción cilíndrica	-0,82 ± 0,5	-1,3 ± 0,8	0,07
AVMC (logMAR ± DE)	0,55 ± 0,3	0,63 ± 0,3	0,5
Letras ETDRS ± DE	57,2 ± 15,1	53,1 ± 19,5	0,5
Fotoestrés (sg)	49,2 ± 48,8	46,5 ± 60,02	0,8
Diámetro mayor (µm ± DE)	3194,8 ± 1642,8	3970,2 ± 1231,5	0,1
Área total (mm <sup>2</sup> ± DE)	6,6 ± 4,6	9,1 ± 5,5	0,1
Grosor foveal (µm ± DE)	180,6 ± 60,6	232,4 ± 46,9	0,01
Volumen macular total (mm <sup>3</sup> ± DE)	5,9 ± 1,7	7,1 ± 0,9	0,02
Fluido intrarretiniano (µm ± DE)	32,5 ± 41,4	20,9 ± 36,8	0,4
Fluido subretiniano (µm ± DE)	6,9 ± 26,7	44,7 ± 69,5	0,05
Grosor retiniano máximo (µm ± DE)	290,2 ± 190,4	320,7 ± 125,4	0,6

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

ETDRS: Optotipos utilizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

DE: Desviación estándar

## 5.4 Evaluación de los grupos a los 9 meses de seguimiento

**Tabla 5: Parámetros visuales y retinianos a los 9 meses de seguimiento en ambos grupos**

Parámetros visuales y retinianos	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor p
Refracción esférica	1,55 ± 2,2	1,5 ± 1,7	0,9
Refracción cilíndrica	-0,80 ± 0,6	-1,3 ± 0,8	0,1
AVMC (logMAR ± DE)	0,63 ± 0,2	0,55 ± 0,3	0,5
Letras ETDRS ± DE	52,9 ± 14,1	51,9 ± 19,1	0,8
Fotoestrés (sg)	58,3 ± 86,6	32,6 ± 26,8	0,3
Diámetro mayor (µm ± DE)	2,8 ± 1,5	4,3 ± 1,3	0,01
Área total (mm <sup>2</sup> ± DE)	5,1 ± 3,8	10,4 ± 6	0,02
Grosor foveal (µm ± DE)	134,1 ± 105,3	195,2 ± 91,3	0,1
Volumen macular total (mm <sup>3</sup> ± DE)	4,2 ± 3,1	5,9 ± 2,44	0,1
Fluido intrarretiniano (µm ± DE)	16,6 ± 36,4	47,2 ± 47,6	0,05
Fluido subretiniano (µm ± DE)	0	41,9 ± 50	0,003
Grosor retiniano máximo (µm ± DE)	192,3 ± 144,1	307,4 ± 154,1	0,04

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

ETDRS: Optotipos utilizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

DE: Desviación estándar

## 5.5 Evaluación de los grupos a los 12 meses de seguimiento

**Tabla 6: Parámetros visuales y retinianos a los 12 meses de seguimiento en ambos grupos**

Parámetros visuales y retinianos a 12 meses	Grupo Estudio	Grupo control	Valor p
Refracción esférica	0,23 ± 2,4	1,16 ± 1,9	0,2
Refracción cilíndrica	-0,8 ± 0,5	-1,3 ± 0,76	0,05
AVMC (logMAR ± DE)	0,62 ± 0,3	0,64 ± 0,4	0,8
Letras ETDRS ± DE	50,2 ± 17,7	52,6 ± 20,3	0,7
Fotoestrés (sg)	24,9 ± 16,5	33,6 ± 17,5	0,1
Diámetro mayor (µm ± DE)	2690,6 ± 1472,6	4344,1 ± 1557	0,005
Área total (mm <sup>2</sup> ± DE)	5,2 ± 5,1	11,8 ± 7,7	0,009
Grosor foveal (µm ± DE)	192,5 ± 57,9	237,5 ± 73,2	0,07
Volumen macular total (mm <sup>3</sup> ± DE)	6,1 ± 0,5	7,0 ± 1,04	0,008
Fluido intrarretiniano(µm ± DE)	17,7 ± 40,7	49,6 ± 44,1	0,04
Fluido subretiniano (µm ± DE)	11,6 ± 31,1	36,6 ± 66,4	0,1
Grosor retiniano máximo (µm ± DE)	279,6 ± 23,9	350,2 ± 98,8	0,01

AVMC: Agudeza visual mejor corregida

DE: Desviación estándar

ETDRS: Optotipos utilizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

No se aprecian diferencias con respecto a la agudeza visual y la refracción esférica, pero se mantiene la que ya se evidenció en la visita basal con respecto a la refracción cilíndrica.

Como se puede observar, tanto el VMT, como el GF, el GRM y el FI experimentaron un descenso en los 2 grupos de seguimiento, pero fue mayor en el GE y alcanzó significación estadística.

Existe una diferencia significativa entre ambos grupos con respecto al diámetro mayor (DM) y área total (AT) de la lesión neovascular, mostrando éstos con respecto a los valores basales un descenso en el GE, mientras que sufren un aumento en el GC.

La reducción del DM y del AT evidenciada en el GE no mostró diferencias con respecto al subtipo de MNVC (tabla 7).

**Tabla 7: Cambios en el DM y el AT en cada subtipo de MNVC**

Diferencia entre el valor del DM y el AT a los 12 meses y el basal en el GE	MNVC Predominantemente clásica	MNVC Mínimamente clásica	MNVC Oculta	Valor p
Diámetro mayor ( $\mu\text{m} \pm \text{DE}$ )	-1260 $\pm$ 390	-1680 $\pm$ 1709	-1377 $\pm$ 1288	0.8
Área total ( $\text{mm}^2 \pm \text{DE}$ )	-3191 $\pm$ 3575	-4473 $\pm$ 7073	-4567 $\pm$ 3160	0.8

*El signo – significa reducción con respecto al valor basal DE: Desviación estándar*

*MNVC: Membrana neovascular coroidea*

Con respecto a la función visual, ambos grupos muestran una leve reducción no estadísticamente significativa de la AV media con respecto a la basal (GE  $p = 0,6$  y GC  $p=0,3$ ; Test de rangos señalados de Wilcoxon). Cuando se comparan ambos grupos en la visita de los 12 meses tampoco se encuentran diferencias significativas entre ambos con respecto a la AVMC ( $p = 0,8$ ) o al número de letras leídas con el optotipo ETDRS ( $p = 0,7$ ).

Por otra parte, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a la magnitud del FS presente en la visita de los 12 meses ( $p=0,1$ ). Comparando estos valores de FS con los basales comprobamos que había descendido tanto en el GE como en el GC, y el Test de rangos señalados de Wilcoxon mostró que ambos grupos de tratamiento habían obtenido una eficacia similar con respecto a la reducción del FS ( $p = 0,001$ ).

La proporción de ojos que experimentaron ganancia o pérdida de letras leídas con los optotipos ETDRS se muestran en la Tabla 8. Para este estudio se consideró que la AV se mantenía estable si no superaba  $\pm 2$  líneas con respecto a la basal. Una ganancia de 3 ó más líneas se consideró como mejoría de AV y la pérdida de AV se definía como el descenso de 3 ó más líneas con respecto a la AV basal.

**Tabla 8: Cambio en el número de letras leídas con ETDRS en la visita de 12 meses con respecto a la basal**

Cambio en la AV	Grupo Estudio, No. (%)	Grupo Control, No. (%)
Ganancia $\geq 30$ letras	0 (0)	1 (6.66)
Ganancia $\geq 15$ letras	1 (6.6)	2 (13.3)
Ganancia $\geq 0$ letras	7 (46.7)	7 (46.7)
Pérdida $< 15$ letras	4 (26.6)	4 (26.66)
Pérdida $\geq 15$ letras	4 (26.6)	4 (26.6)
Pérdida $\geq 30$ letras	2 (13.3)	1 (6.66)

AV: Agudeza visual

La mayoría de los pacientes de ambos grupos, 73,3% (n = 11), mostraron estabilidad o mejoría de la AV. De éstos, sólo 1 paciente en el GE (6,6%) y 2 en el GC (13,3%) ganaron más de 3 líneas de AV. Con respecto al deterioro visual, en ambos grupos lo experimentaron un 26,6 % de los pacientes (n = 4) y entre ellos un paciente en el GC (6,6%) y 2 en el GE (13,3%) perdieron más de 6 líneas de AV.

El promedio de tratamientos con TFD en el GE y el GC fue de  $2,6 \pm 1,4$  y de  $4,2 \pm 1,7$  respectivamente (p = 0,005). El número medio de inyecciones de TIV en el GE fue  $2,1 \pm 1,1$  (rango 1 a 4).

Ningún paciente desarrolló **complicaciones** oculares o sistémicas relacionadas con la TFD. Tampoco se produjeron complicaciones serias como endoftalmitis o desprendimiento de retina secundarias a la inyección de TIV. Un paciente del GE (6,6%) mostró una hemorragia subretiniana perilesional en los 360° del margen de la MNVC previa, evidenciado en la visita de los 3 meses de seguimiento, cuando había recibido 2 sesiones de tratamiento combinado, y este sangrado se asoció a un descenso de AV. Al final del seguimiento el paciente presentaba una cicatriz disciforme macular con fibrosis subretiniana. La mayoría de

los pacientes del GE experimentaron efectos adversos leves y autorresolutivos, tales como hiposfagma en la zona donde se realizó la inyección intravítrea o miodesopsias asociadas a la TIV.

El 50% (n = 5) de los 10 pacientes fágicos del GE presentaron progresión de su catarata y precisaron cirugía una vez terminado el estudio, realizándose a los 5 meses de media tras finalizar el seguimiento (rango 1 a 10 meses).

Con respecto a la PIO, un 33,3% (n = 5) de los 15 pacientes del GE mostraron un aumento de la PIO  $\geq 24$ mmHg tras la administración de TIV. En 4 de los pacientes se precisó un único fármaco hipotensor y un paciente necesitó la asociación de 2 hipotensores para controlar la PIO. La PIO media al final del seguimiento fue de  $15,9 \pm 4,2$  en el GE y  $15,2 \pm 3,5$  en el GC ( $p = 0,6$ ).

## **5.6 Estudio comparativo de la evolución temporal a lo largo de un año de seguimiento**

### **5.6.1 Parámetros funcionales**

Para permitir una mejor visualización de la evolución seguida por ambos grupos a lo largo de los 12 meses de seguimiento, los parámetros relacionados con la refracción, la AV y la función macular se exponen a continuación en gráficos.

Aunque para el análisis estadístico se emplearon tanto la AV logMAR como el número de letras leídas con los optotipos ETDRS, para la elaboración de los gráficos se ha preferido utilizar únicamente la segunda notación, por ser más parecida a la AV Snellen y, por tanto, más intuitiva en su interpretación.

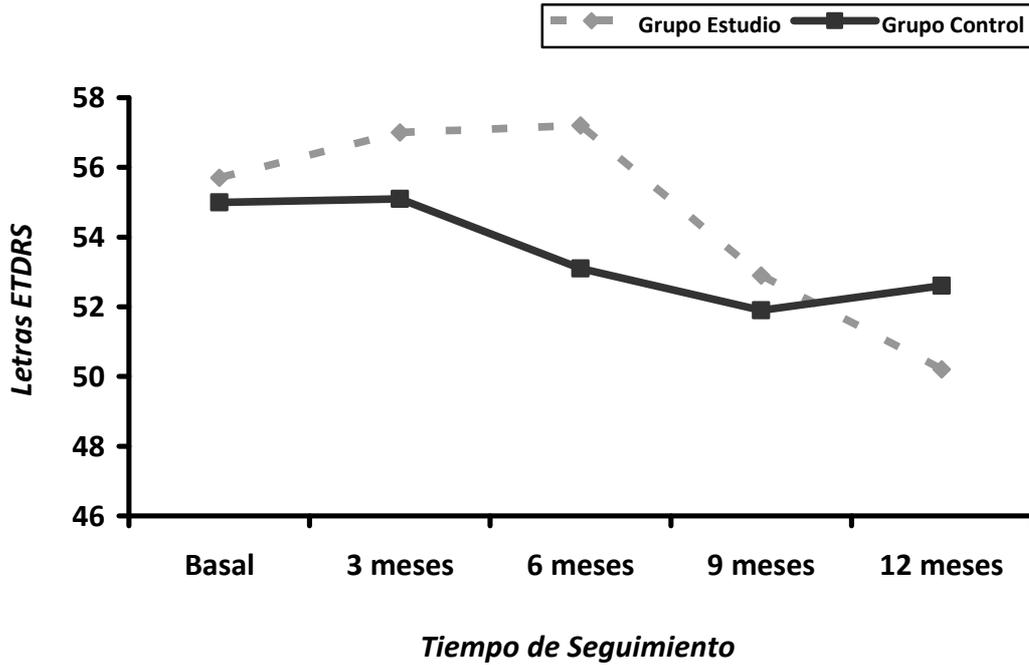


Figura 1: Evolución de la AV medida con los optotipos ETDRS

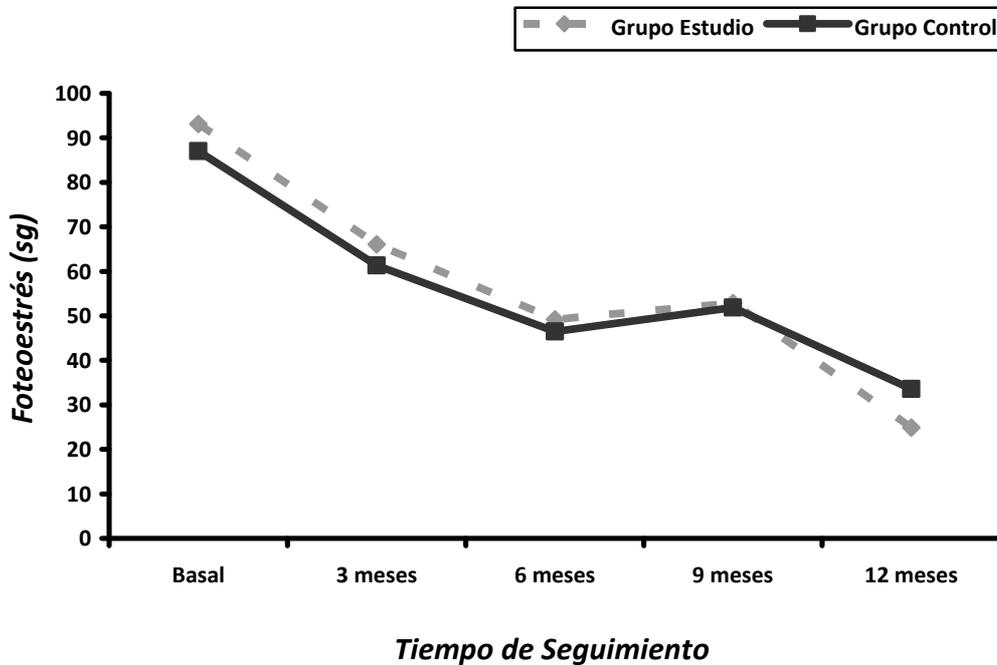


Figura 2: Evolución del fotostres macular medido en segundos de recuperación funcional

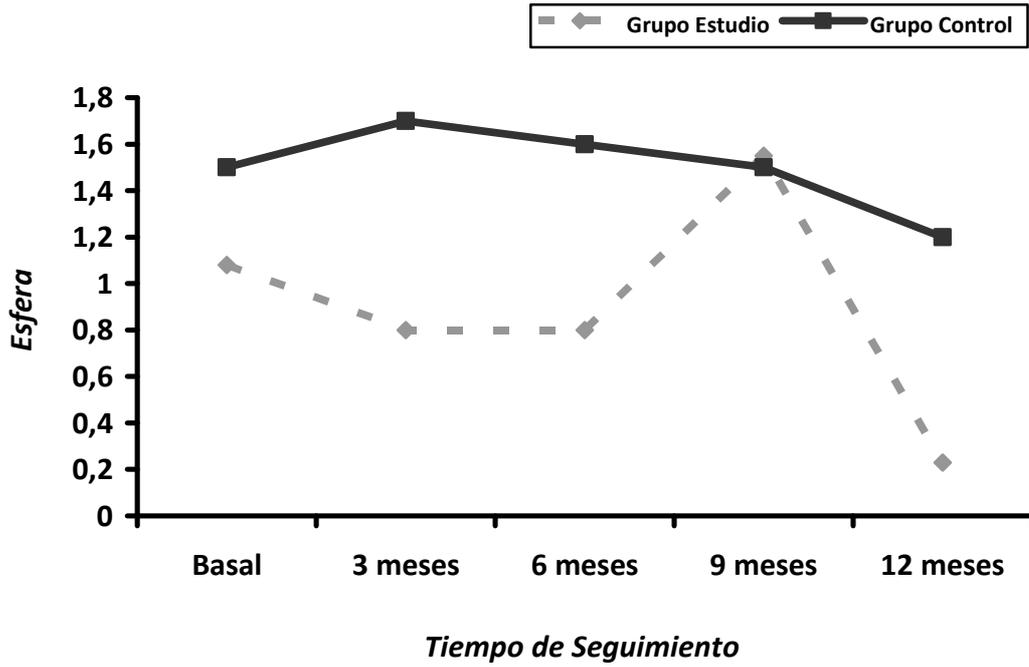


Figura 3: Evolución de la refracción esférica

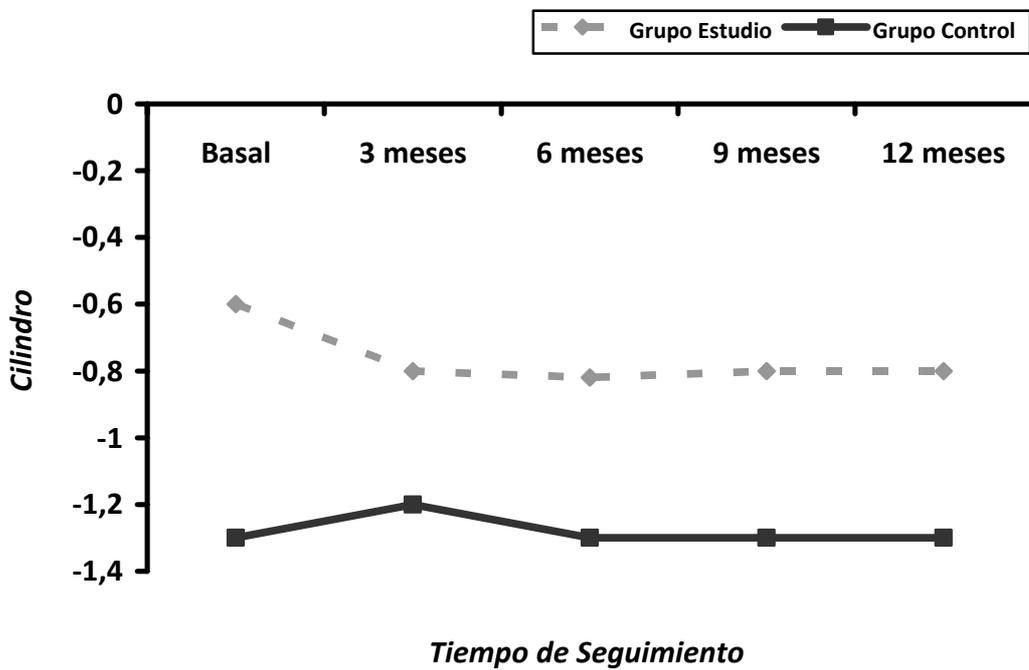


Figura 4: Evolución de la refracción cilíndrica

Hay que destacar que no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros reseñados, excepto en la refracción cilíndrica basal y a los 12 meses de seguimiento ( $p = 0,03$  y  $0,05$  respectivamente), momentos en los que aumenta la diferencia que separa en todos los puntos de seguimiento del estudio a ambos grupos, siendo el componente cilíndrico siempre mayor en el GC y mostrando una evolución paralela en ambos grupos, en los que la refracción cilíndrica se mantiene relativamente estable.

En el caso de la AVMC, la tendencia inicial es de mejoría en el GE y empeoramiento en el GC, siendo máxima la diferencia entre ambos grupos a los 6 meses de seguimiento. Posteriormente la tendencia cambia en el GE, produciéndose un descenso mantenido de la AV hasta el final del estudio, e incluso se invierte con respecto al GC, que experimente una leve recuperación de la AV media a los 12 meses de seguimiento.

El fotoestrés macular mostró un curso paralelo en ambos grupos, con reducción progresiva del tiempo de recuperación visual tras estimulación lumínica desde el inicio del estudio, en el que se encontraba alrededor de los 90 segundos, hasta los aproximadamente 40 segundos al final del seguimiento.

La refracción esférica mostró una mayor variabilidad en el GE, con reducción inicial, aumento por encima de los valores basales a los 9 meses y posterior descenso acusado en el último trimestre de seguimiento. En el GC se mantuvo estable a lo largo del seguimiento.

### **5.6.2 Parámetros morfológicos**

Los valores analizados en la angiografía fluoresceínica y la TCO se representan a continuación para visualizar su evolución temporal.

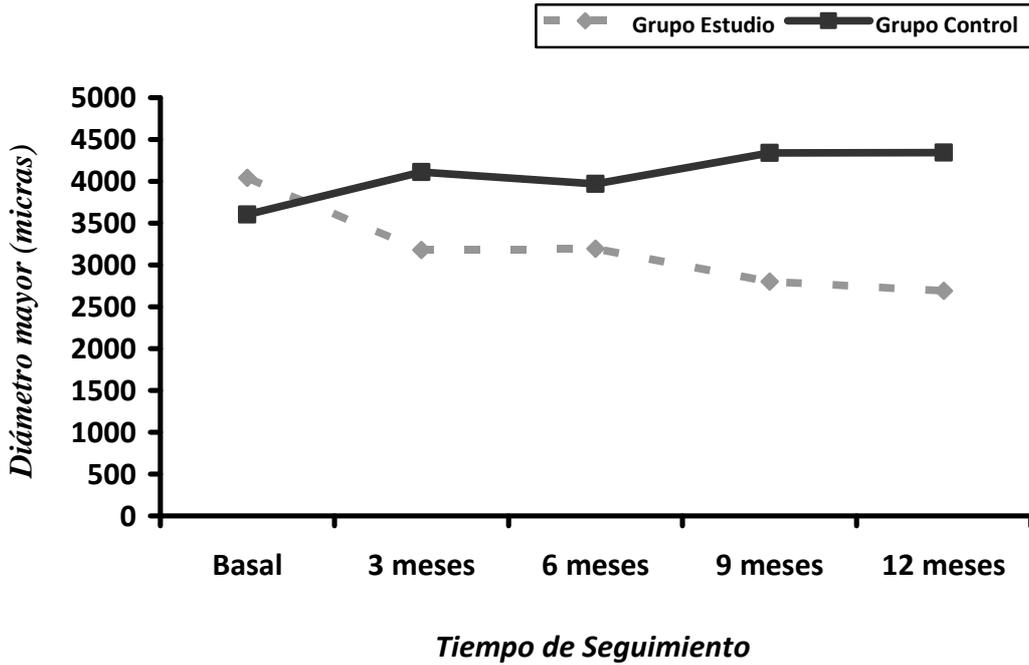


Figura 5: Evolución del diámetro mayor de la lesión neovascular en AFG

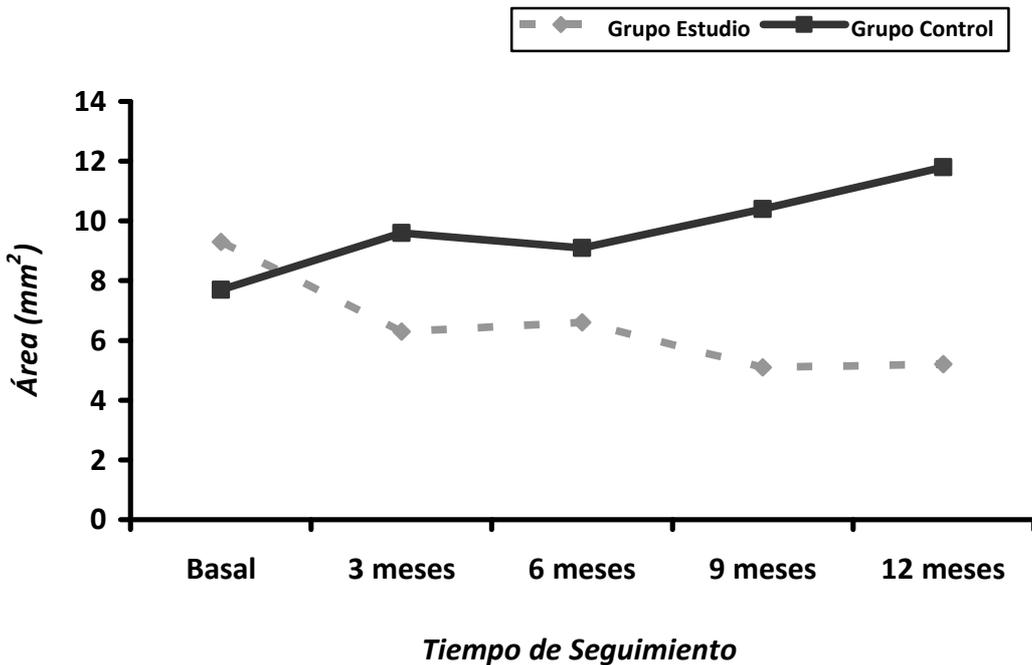


Figura 6: Evolución del área de la lesión neovascular en AFG

Partiendo de valores levemente superiores en el GE tanto en el diámetro mayor (DM) como en el área, la tendencia se invierte rápidamente y desde los 3 meses observamos cómo ambos valores se reducen en el GE y continúan haciéndolo a lo largo del seguimiento,

mientras que en el GC van aumentando durante los 12 meses de evaluación, alcanzando esta diferencia entre grupos una significación estadística a los 9 y 12 meses ( en el caso del DM  $p = 0,01$  y  $0,005$  y en el del área  $p = 0,02$  y  $0,009$ , respectivamente).

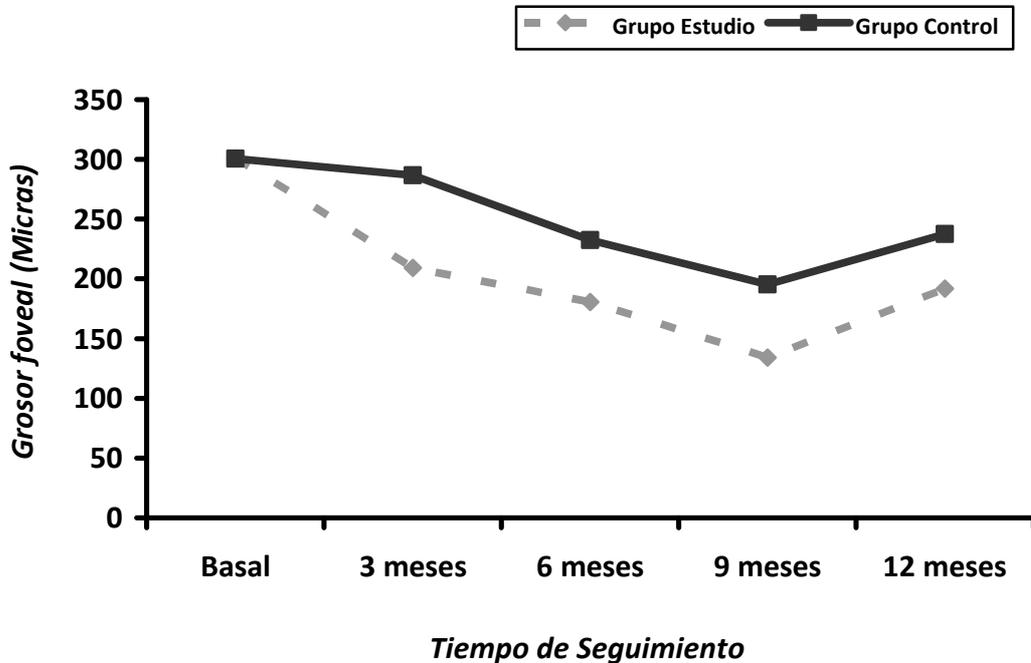


Figura 7: Evolución del grosor foveal la lesión neovascular en TCO

En ambos grupos el tratamiento reduce el grosor foveal basal; la tendencia descendente se manifiesta fundamentalmente durante los 9 primeros meses de seguimiento tanto en el GE como en el GC, pero lo hace en mayor cuantía el tratamiento combinado, alcanzando esa diferencia una significación estadística a los 3 y 6 meses ( $p = 0,03$  y  $0,01$  respectivamente). En el último trimestre de seguimiento los dos grupos muestran un aumento del GF, pero sin alcanzar en ningún caso los valores basales.

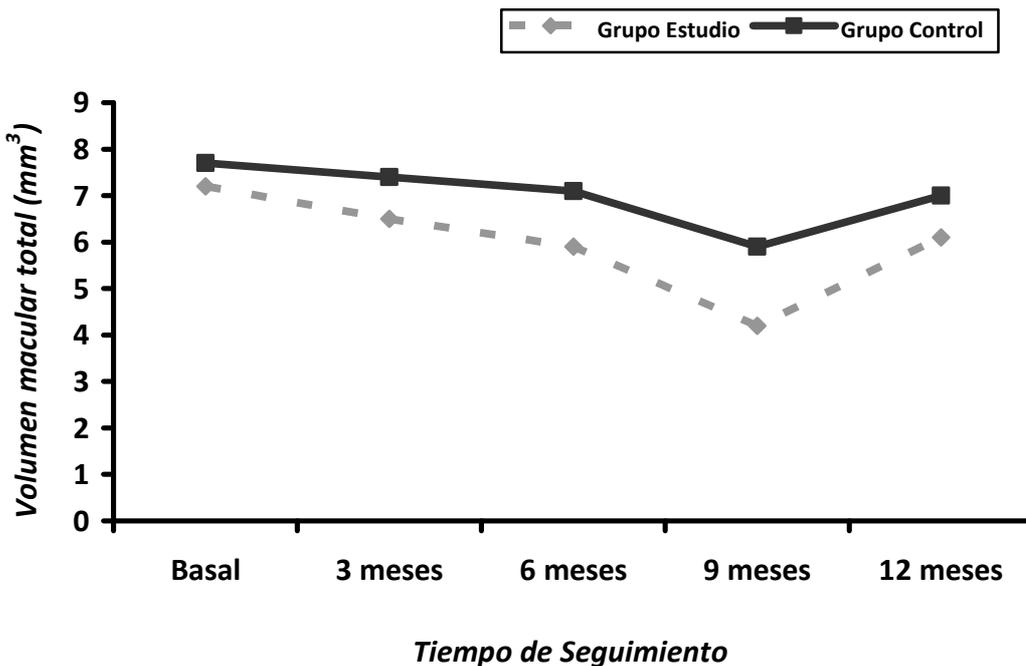


Figura 8: Evolución del volumen macular total de la lesión neovascular en TCO

De forma similar a lo evidenciado con el GF, el VMT muestra un comportamiento similar en ambos grupos, con reducción mantenida del mismo desde el inicio del estudio hasta el mes 9, para posteriormente experimentar un repunte. Sin embargo, la cuantía de la reducción siempre es mayor en el GE y muestra significación estadística en el mes 3, 6 y 12 ( $p = 0,05, 0,02$  y  $0,008$  respectivamente). La diferencia entre grupos a los 9 meses es mayor en valores absolutos que en otros momentos del seguimiento, pero no alcanza significación estadística por ser más elevada la desviación estándar.

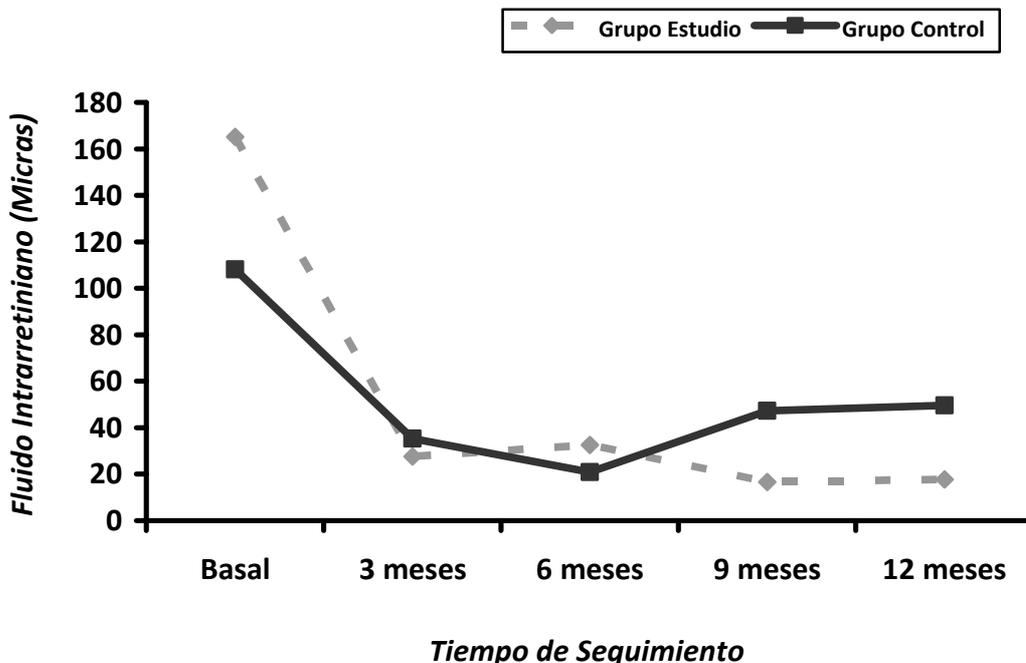


Figura 9: Evolución del fluido intrarretiniano en la lesión neovascular en TCO

La gráfica muestra cómo partiendo de valores basales más elevados de FI, el tratamiento combinado consigue una reducción rápida y mantenida a lo largo del seguimiento en el GE, incluso en los dos últimos trimestres, donde el GC experimenta un aumento de la cantidad de FI tras una reducción inicial y donde la diferencia entre grupos es estadísticamente significativa ( $p = 0,05$  a los 9 meses y  $p = 0,04$  a los 12 meses).

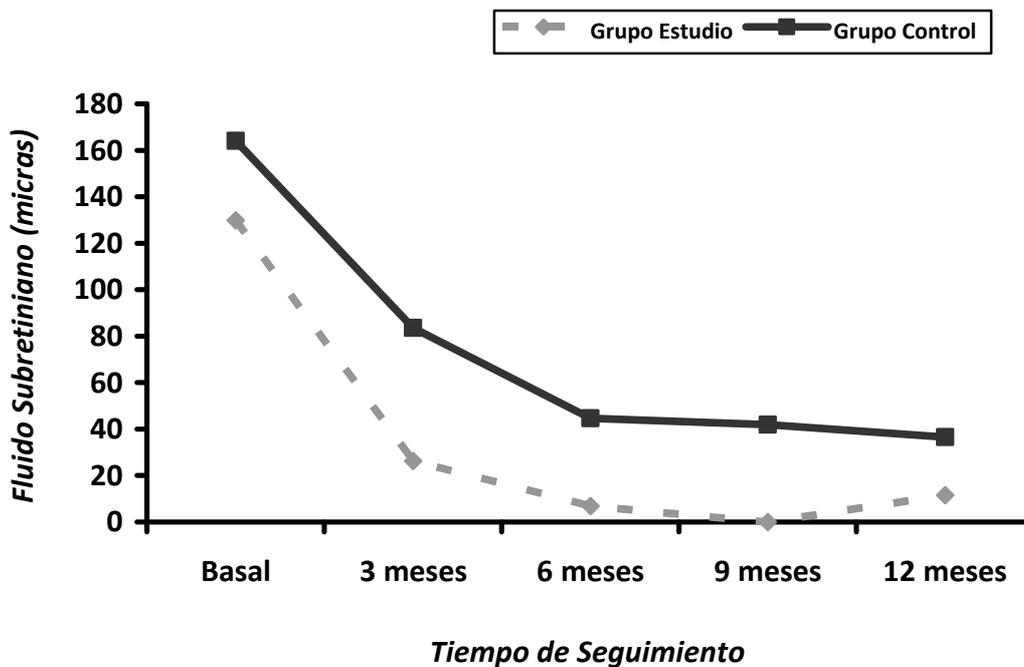


Figura 10: Evolución del fluido subretiniano en la lesión neovascular en TCO

Los dos grupos experimentan una reducción importante del FS desde el inicio del seguimiento y muestran mantenimiento de esa tendencia descendente a lo largo de los 12 meses, pero como se puede observar en la gráfica, en el GE esa reducción es cuantitativamente mayor en todos los momentos del seguimiento y la diferencia es estadísticamente significativa a los 6 y 9 meses ( $p = 0,05$  y  $0,003$  respectivamente).

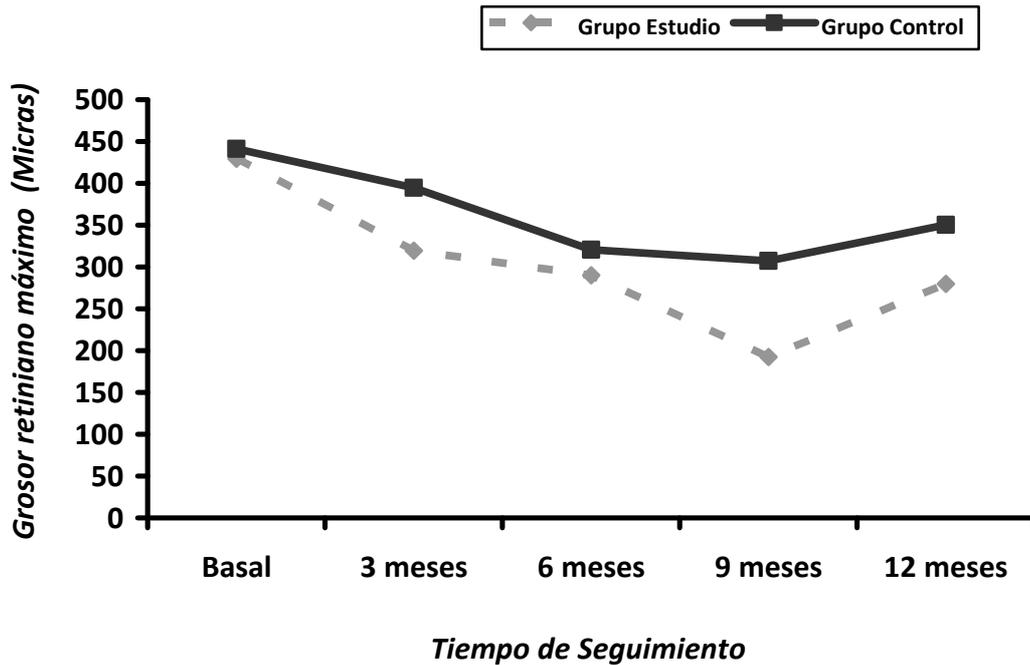


Figura 11: Evolución del grosor retiniano máximo de la lesión neovascular en TCO

De forma similar a como ocurría con el GF y el VMT, el GRM muestra en ambos grupos una reducción durante los 9 primeros meses de seguimiento y un aumento en el último trimestre, sin llegar a alcanzar los valores basales. De nuevo en el GE la reducción del GRM es cuantitativamente mayor a lo largo de todo el seguimiento y es estadísticamente significativa a los 9 y 12 meses ( $p = 0,04$  y  $0,01$  respectivamente).

## 5.7 Estudio de correlaciones entre parámetros angiográficos y tomográficos

Estudiamos la posible relación entre el tamaño de la lesión neovascular evidenciada en la AFG (diámetro mayor y área lesional) y los hallazgos en la TCO, por si las MNVC pudieran mostrar diferentes características tomográficas en función de su tamaño.

Inicialmente valoramos la posible correlación entre el tamaño de la MNVC antes del inicio de tratamiento y los parámetros tomográficos basales, obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 9: Correlación entre el diámetro mayor de la MNVC y los hallazgos tomográficos en la visita basal**

Parámetros tomográficos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,4	p= 0,8
Fluido Intrarretiniano	p= 0,4	p= 0,1
Fluido Subretiniano	p= 0,5	p= 0,7
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,5	p= 0,9
Grosor Foveal	p= 0,9	p= 0,8

**Tabla 10: Correlación entre el área de la MNVC y los hallazgos tomográficos en la visita basal**

Parámetros tomográficos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,7	p= 0,8
Fluido Intrarretiniano	p= 0,6	p= 0,2
Fluido Subretiniano	p= 0,4	p= 0,7
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,4	p= 0,8
Grosor Foveal	p= 0,6	p= 0,5

Como puede observarse, no se evidencia correlación entre el tamaño lesional y la cantidad de fluido acumulado en la retina antes del inicio del tratamiento.

A continuación se realiza una valoración de la correlación entre los mismos parámetros una vez finalizado el seguimiento (visita de los 12 meses):

**Tabla 11: Correlación entre diámetro mayor de la MNVC y hallazgos tomográficos en la visita de los 12 meses de seguimiento**

Parámetros tomográficos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,5	p= 0,1
Fluido Intrarretiniano	p= 0,3	p= 0,7
Fluido Subretiniano	p= 0,1	p= 0,6
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,7	p= 0,2
Grosor Foveal	p= 0,5	p= 0,6

**Tabla 12: Correlación entre el área de la MNVC y los hallazgos tomográficos en la visita de los 12 meses de seguimiento**

Parámetros tomográficos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,6	p= 0,4
Fluido Intrarretiniano	p= 0,03 R <sup>2</sup> 0,3	p= 0,2
Fluido Subretiniano	p= 0,3	p= 0,6
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,1	p= 0,4
Grosor Foveal	p= 0,09 R <sup>2</sup> 0,19	p= 0,3

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

Si bien no se alcanza significación estadística en ninguna de las posibles relaciones evaluadas en el GC, en el GE se evidencia una tendencia a la significación que parece relacionar el área de la MNVC con el GRM y con el GF (en este caso el 19% del GF dependen del área lesional) y una relación estadísticamente significativa entre el área lesional y el fluido intrarretiniano presente en la OCT (el 30% del FI depende del área de la MNVC). La relación es directamente proporcional: a mayor área más elevada es la cantidad de FI y mayor el GF.

## 5.8 Correlación entre parámetros funcionales y morfológicos

A continuación estudiamos la posible relación entre los parámetros morfológicos, evaluados tanto en la AFG como en la TCO, con los funcionales (AV logMAR y fotoestrés macular).

### 5.8.1 Visita basal en la población muestral total

Inicialmente se exponen los resultados obtenidos en la visita basal, antes del inicio del tratamiento (tablas 13 y 14), tomando el conjunto de los 30 ojos participantes como población de estudio, dado que en este momento ambos grupos son homogéneos en sus características principales.

**Tabla 13: Correlación entre la AV logMAR y los hallazgos morfológicos en la visita basal**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio + Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,17
Fluido Intrarretiniano	p= 0,03 R <sup>2</sup> 0,15
Fluido Subretiniano	p= 0,5
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,2
Grosor Foveal	p= 0,02 R <sup>2</sup> 0,2
Diámetro Mayor	p= 0,8
Área Total	p= 0,7

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

**Tabla 14: Correlación entre el fotoestrés macular y los hallazgos morfológicos en la visita basal**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio + Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,6
Fluido Intrarretiniano	p= 0,8
Fluido Subretiniano	p= 0,1
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,06 R <sup>2</sup> 0,18
Grosor Foveal	p= 0,5
Diámetro Mayor	p= 0,1
Área Total	p= 0,1

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

De lo expuesto previamente cabe destacar que los dos parámetros morfológicos que mejor se relacionan con la AV basal son el GF y el FI. En ambos casos existe una correlación estadísticamente significativa, y a mayor GF y/o FI, peor AV antes del tratamiento (el 20% de la AV depende del GF y el 15% del FI). Existe una tendencia a la significación entre el VMT y la AV basal y entre el fotoestrés macular con el FS, el diámetro mayor, el área de la lesión neovascular y el GRM: cuanto más engrosada está la retina más tarda la mácula en recuperarse del deslumbramiento (el 18% del fotoestrés macular depende del GRM).

### 5.8.2 Visita basal comparando ambos grupos de estudio

En la tablas 15 y 16 se desglosa la población muestral basal en los 2 subgrupos de estudio y se analizan las posibles correlaciones entre parámetros funcionales y morfológicos en cada uno de ellos.

**Tabla 15: Correlación entre la AV logMAR y los hallazgos morfológicos en la visita basal**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,6	p= 0,5
Fluido Intrarretiniano	p= 0,2	p= 0,08
Fluido Subretiniano	p= 0,08	p= 0,5
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,1	p= 0,4
GrosorFoveal	p= 0,2	p= 0,1
Diámetro Mayor	p= 0,8	p= 0,9
Área Total	p= 0,9	p= 0,8

*R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación*

**Tabla 16: Correlación entre el Fotoestrés macular y los hallazgos morfológicos en la visita basal**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,4	p= 0,7
Fluido Intrarretiniano	p= 0,7	p= 0,8
Fluido Subretiniano	p= 0,1	p= 0,3
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,08	p= 0,6
Grosor Foveal	p= 0,7	p= 0,5
Diámetro Mayor	p= 0,2	p= 0,1
Área Total	p= 0,2	p= 0,3

*R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación*

Previamente al inicio del tratamiento no se evidencia correlación entre la AV logMAR y el fotoestrés macular y los distintos parámetros morfológicos, tanto en el GE como en el GC.

### 5.8.3 Visita final comparando ambos grupos de estudio

Los resultados obtenidos al evaluar las correlaciones en ambos grupos de estudio en la última visita realizada en el mes 12° de seguimiento se muestran en las tablas 17 y 18.

**Tabla 17: Correlación entre la AV logMAR y los hallazgos morfológicos en la visita de los 12 meses de seguimiento**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,6	p= 0,1
Fluido Intrarretiniano	p= 0,2	p= 0,05 R <sup>2</sup> 0,25
Fluido Subretiniano	p= 0,08 R <sup>2</sup> 0,21	p= 0,2
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,1	p= 0,8
Grosor Foveal	p= 0,2	p= 0,04 R <sup>2</sup> 0,27
Diámetro Mayor	p= 0,8	p= 0,6
Área Total	p= 0,9	p= 0,6

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

**Tabla 18: Correlación entre el fotoestrés macular y los hallazgos morfológicos en la visita de los 12 meses de seguimiento**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio	Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,8	p= 0,3
Fluido Intrarretiniano	p= 0,1	p= 0,07 R <sup>2</sup> 0,22
Fluido Subretiniano	p= 0,1	p= 0,3
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,01 R <sup>2</sup> 0,46	p= 0,6
Grosor Foveal	p= 0,1	p= 0,6
Diámetro Mayor	p= 0,5	p= 0,1
Área Total	p= 0,4	p= 0,1

R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación

Los datos muestran que, tras finalizar el seguimiento, en el GE no existe una correlación estadísticamente significativa entre la AV logMAR y los parámetros tomográficos, si bien hay una tendencia a la significación entre el FS en OCT y la AV. En el caso del fotoestrés macular del GE sí se aprecia correlación con el GRM, con un elevado  $R^2$  (el 46% del fotoestrés está relacionado con el GRM en el GE).

En el GC la AV logMAR se correlaciona con el GF y el FI, mientras que el fotoestrés macular no muestra correlaciones significativas y tan sólo destaca una tendencia a la significación con el FI.

#### 5.8.4 Correlación entre el cambio visual y los parámetros morfológicos

Tomando la población muestral completa (GE+GC), realizamos un análisis de la posible relación entre el cambio visual sufrido a lo largo del estudio con los parámetros morfológicos basales. El cambio visual se definió como la diferencia entre el número de letras (NL) ETDRS leídas en la visita de los 12 meses menos las leídas en la visita basal (NL final - NL inicial), de manera que si obtenemos un signo negativo signifique pérdida de AV.

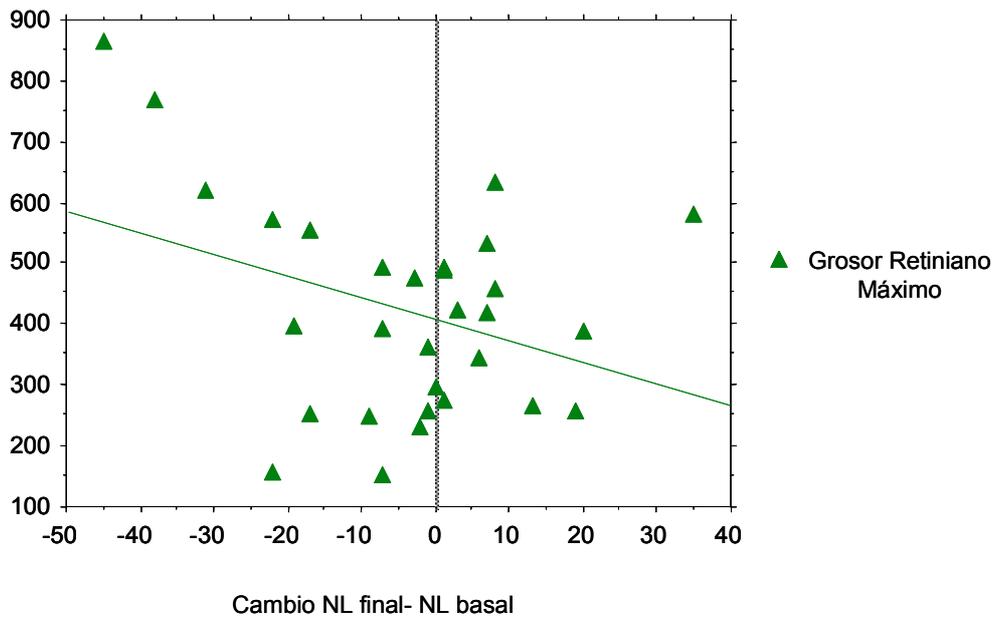
La tabla 19 muestra los resultados obtenidos

**Tabla 19: Correlación entre el cambio de AV y los hallazgos morfológicos en la visita basal**

Parámetros Morfológicos	Grupo Estudio + Grupo Control
Volumen Macular Total	p= 0,2
Fluido Intrarretiniano	p= 0,9
Fluido Subretiniano	p= 0,1
Grosor Retiniano Máximo	p= 0,05 $R^2$ 0,12
Grosor Foveal	p= 0,9
Diámetro Mayor	p= 0,17
Área Total	p= 0,19
Longitud axial	p= 0,9

$R^2$ : coeficiente de determinación

De todos los parámetros basales analizados, sólo el GRM muestra una correlación significativa con el cambio visual experimentado a lo largo del estudio, de manera que los pacientes que tienen mayor GRM basal tiene una mayor probabilidad de que empeore su AV final. El GRM explica el 12% del cambio de NL leídas a lo largo del estudio (ver figura 12, donde se muestra el gráfico de correlación lineal).



NL: Número letras leídas

**Figura 12: Gráfico de correlación lineal entre el cambio visual y el GRM**



---

## **DISCUSIÓN**



## **6 Discusión**

Los resultados de este estudio prospectivo y comparativo indican que el retratamiento precoz con TFD aplicada cada 6 semanas y asociada a 4 mg de TIV cada 12 semanas en comparación con la aplicación aislada de TFD cada 6 semanas, mejora la respuesta de todos los subtipos de MNVC de la DMAE en lo que se refiere al tamaño de la lesión evaluada mediante AFG, a los parámetros tomográficos que evalúan la exudación retiniana y al número de retratamientos necesarios, durante un año de seguimiento.

### **6.1 Retratamiento precoz con TFD**

Ya existen estudios previos en los que se evalúa la utilidad de la aplicación de retratamiento precoz de la TFD en comparación con el tratamiento estándar cada 12 semanas para determinar si se pueden evitar las recidivas precoces; en concreto se diseñó el estudio VER (Visudyne Early Retreatment) con el objeto de evaluar a pacientes con MNVC secundarias a DMAE predominantemente clásicas, realizando retratamientos cada seis semanas los seis primeros meses y después cada tres meses hasta los 2 años<sup>227</sup>. Los datos obtenidos a los 12 meses no demostraron que el tratamiento precoz fuera más favorable que el régimen convencional aplicado en el estudio TAP<sup>221</sup>, y tampoco lo obtuvieron otros autores como Eter et al<sup>228</sup> o Michels et al<sup>229</sup> que estudiaron la aplicación de retratamientos precoces cada 6 y 8 semanas, respectivamente.

Es difícil realizar comparaciones entre nuestro estudio y los anteriormente señalados porque los protocolos de actuación son diferentes, puesto que nosotros mantenemos la pauta de retratamiento con TFD cada 6 semanas durante los 12 meses de seguimiento (en caso de que los pacientes necesiten retratamiento), mientras que tanto en el VER como en el estudio de Michels et al<sup>229</sup> lo aplican durante los primeros 6 meses y posteriormente retratan cada 3 meses si los pacientes presentan recidivas entre el 6º y el 12º mes de seguimiento. También hay que señalar que la muestra analizada por Michels es significativamente mayor que la nuestra (incluye 100 pacientes en el grupo de estudio).

A pesar de estas diferencias, nuestros resultados evidencian una mejor respuesta cuando se asocia el retratamiento precoz con TFD a la TIV, puesto que Michels describe un promedio de 3,81 retratamientos con TFD sobre un máximo total posible de 5 en 1 año de

seguimiento, dato comparable a los 4,2 sobre un total de 8 de nuestro estudio en el GC, mientras que en nuestro GE el promedio de retratamientos con TFD fue tan sólo de 2,6.

En lo que se refiere al tamaño angiográfico de la lesión neovascular, Michels describe que el diámetro mayor de la MNVC medía como promedio 2104  $\mu\text{m}$  en la visita basal y que se incrementó hasta 2790  $\mu\text{m}$  a los 12 meses. Nosotros también hemos evidenciado un crecimiento de la MNVC desde 3604  $\mu\text{m}$  iniciales hasta 4344  $\mu\text{m}$  al año de seguimiento en el GC. Por tanto, ambos estudios coinciden en el hallazgo de que el retratamiento precoz con TFD aislada no consigue detener el crecimiento de las membranas, pero si se asocia a TIV el resultado es diferente, puesto que en nuestro GE las lesiones pasaron de 4041  $\mu\text{m}$  iniciales a 2690  $\mu\text{m}$  al final del seguimiento.

Con respecto a la agudeza visual el estudio de Michels et al <sup>229</sup> no encuentra diferencia significativa entre el tratamiento estándar y el retratamiento precoz, y en este último grupo describe que el 39% de los pacientes pierden 15 o más letras de visión. En el GC de nuestro estudio (con retratamientos cada 6 semanas durante todo el seguimiento) un 26,6% de pacientes pierden 15 o más letras de visión a los 12 meses de seguimiento, pero este dato no es mejorado con la asociación de TIV, puesto que en el GE también un 26,6% de pacientes pierden 15 o más letras de visión.

De lo anteriormente expuesto cabe destacar que si bien el tratamiento combinado de TIV y TFD con retratamiento precoz consigue reducir el número de retratamientos y el tamaño de la MNVC de manera significativa con respecto a la pauta de retratamiento precoz con TFD aislada, los resultados visuales no son mejores que los logrados con la monoterapia estándar con TFD ni con la monoterapia de TFD en pauta de retratamiento precoz.

## **6.2 Terapia fotodinámica combinada con triamcinolona intravítrea**

La literatura médica recoge también los resultados de varios estudios en los que se ha combinado la TFD y la TIV para el tratamiento de MNVC subfoveales en la DMAE, de los cuales en la tabla 20 se recogen resumidos los datos más relevantes de aquellos que, al igual que nosotros, han empleado el tratamiento en pacientes no previamente tratados con TFD. De todos ellos, y hasta donde conocemos en la actualidad, el nuestro es el único que combina la TIV con TFD en pauta de retratamiento precoz.

Tabla 20: Publicaciones de tratamiento combinado con TFD y TIV en MNVC subfoveales relacionadas con DMAE y no tratadas previamente con TFD

Autor (ref)	Nº ojos (pacientes)	Prospectivo	Randomizado	Controlado	Seguimiento	Tipo MNVC	TIV	Momento aplicación TIV	Periodicidad retratamientos con TFD	Nº retratamientos con TFD	TCO	Elevación PIO # (*)	Cataratas #
Álvarez	15 (14)	Sí	No	Sí	12 meses	Todas	4 mg	Inmediato tras TFD	1.5 meses	2,6	Sí	33,3 (>24mmHg)	50
Piermarocchi <sup>(266)</sup>	43 (43)	Sí	Sí	Sí	24 meses	Todas	4 mg	7 a 15 d antes de TFD	3 meses	1,2(▲)	Sí	9,3 (>24mmHg)	48,8
Singh <sup>(262)</sup>	23	No	No	No	6 meses	Todas	4 mg	Inmediato tras TFD <sup>^</sup>	3 meses		No	30 (>23mmHg)	0
Frimpong <sup>(260)</sup>	26	No	No	No	12 meses	Todas	4 mg	Inmediato tras TFD ó 3-7 d antes	3 meses	1,54	Sí	14,8 (>24mmHg)	22
Chaudhary <sup>(268)</sup>	15 (15)	Sí	Sí	Sí	12 meses	Ocultas y MC	12 mg	30 minutos tras TFD	3 meses	1,13	Sí	53,3 (>24mmHg)	57
Schadlu <sup>(261)</sup>	21	No	No	No	10 meses	PC y Ocultas	4 mg	En la 1ª semana tras TFD	3 meses	2,39(∞)	No		
Fackler <sup>(259)</sup>	26 (24)	No	No	No	12 meses (solo 8 ojos)	Todas	4 mg	En la 1ª semana tras TFD	3 meses		Sí	19 (>22mmHg)	12,5
Hussain <sup>(271)</sup>	6 (6)	Sí	No	Sí	6 meses	PC	4 mg	De 7 a 10 d tras TFD	3 meses	1,36	No	25 (>25mmHg)	
Arias <sup>(267)</sup>	31 (31)	Sí	Sí	Sí	12 meses	PC	11 mg	Inmediato tras TFD	3 meses	1,8	Sí	25,8 (>24mmHg)	32
Ruiz-Moreno <sup>(265)</sup>	15 (15)	Sí	No	Sí	24 meses	Todas	20 mg	5 d tras TFD	3 meses	1,9(▲)	No		55
Ruiz-Moreno <sup>(273)</sup>	15 (15)	Sí	No	Sí	12 meses	Todas	20 mg	5 d tras TFD	3 meses	1,6	No	50 (>22mmHg)	31
Ergun <sup>(258)</sup>	43	No	No	No	15 meses(°)	Todas	4 mg	2-3 horas tras TFD	3 meses	1,45(♦▲)	No	33 (>24mmHg)	21,6
Ruiz-Moreno <sup>(272)</sup>	10 (10)	Sí	No	No	6 meses	MNVC hemorrágica	20 mg	5 d tras TFD	3 meses		No	70	
Augustin <sup>(264)</sup>	41 (41)	Sí	No	No	24 meses	Ocultas	25 mg(•)	16 horas tras TFD	3 meses	1,83(▲)	No	25 (>25mmHg)	26,8
Augustin <sup>(263)</sup>	148 (148)	Sí	No	No	38,8 meses(°)	Todas	25 mg(•)	16 horas tras TFD	3 meses	1,21(▲)	No	25 (>25mmHg)	48,73
Chan <sup>(269)</sup>	24 (24)	Sí	No	Sí	12 meses	PC y Ocultas	4 mg	Inmediato tras TFD	3 meses	1,5	No	33,3 (>21mmHg)	26,3
Nicolo <sup>(270)</sup>	11 (10)	Sí	No	No	12 meses	Ocultas	25 mg	1 mes antes de TFD			No		10
Spaide <sup>(256)</sup>	13 (13)	Sí	No	No	12 meses	Todas	4 mg	Inmediato tras TFD	3 meses	1,24	No	38,5 (>24mmHg)	
Rechtman <sup>(257)</sup>	14 (14)	No	No	No	18 meses(°)	Todas	4 mg	En las 6 semanas tras 1ª TFD	6 meses	2,57	No	28,5 (>22mmHg)	50

*Retratamiento fotodinámico precoz asociado a triamcinolona intravítrea*

MNVC: Membrana neovascular coroidea

TIV: Triamcinolona intravítrea

TFD: Terapia fotodinámica

TCO: Tomografía de coherencia óptica

PIO: Presión intraocular

#: Expresado en % de pacientes que presentan esta complicación

PC: Predominantemente clásicas

MC: Mínimamente clásicas

Ref: Referencia bibliográfica

d: Días

\*: Entre paréntesis figura el valor a partir del cual se considera necesario iniciar tratamiento hipotensor tópico

^: Utiliza TFD de baja fluencia en 2 de los 3 subgrupos que estudia

∞: En el estudio original se incluye un total de 39 ojos, 18 tratados previamente con TFD. Este dato se ha obtenido de pacientes de la muestra total con más de 6 meses de seguimiento, sin especificar cuántos corresponden a cada grupo ni si existe diferente índice de retratamiento entre ambos grupos.

♦: En el estudio original se incluye un total de 60 ojos, 23 tratados previamente con TFD. Este dato se ha obtenido de pacientes de la muestra total, sin especificar cuántos corresponden a cada grupo ni si existe diferente índice de retratamiento entre ambos grupos.

•: La administración de la TIV se realizó bajo anestesia retrobulbar.

°: Mediana

♠: Valor obtenido con un seguimiento mayor de 12 meses

En la tabla 20 se puede observar que existe una gran variabilidad en cuanto al número de pacientes incluidos (rango 6-148), tipo de estudio diseñado (la mayoría prospectivos pero existen 6 retrospectivos), tiempo de seguimiento (entre 6 y 24 meses), tipos de MNVC incluidas en el estudio (en la mayoría se incluyen todos los subtipos, pero algunos autores seleccionan sólo predominantemente clásicas, sólo ocultas, clásicas y ocultas o mínimamente clásicas y ocultas), dosis de TIV (entre 4 y 25 mg) o momento de la aplicación de la TIV (desde 1 mes antes de la TFD hasta 6 semanas tras la misma, pasando por aplicación inmediata tras la TFD), y, aunque no está reflejado en la tabla, también existe variabilidad en cuanto a la periodicidad de administración de TIV (cada 3 ó 6 meses). De todos los estudios sólo 8, incluido el nuestro, presentan un grupo control y sólo 3 son randomizados. Una minoría de los trabajos (6 incluido el nuestro) muestran resultados de los hallazgos evaluados mediante TCO.

Dada la heterogeneidad de características que presentan los estudios reseñados, es difícil establecer comparaciones que nos permitan llegar a conclusiones significativas, pero a continuación pasaremos a describir un análisis comparativo entre nuestros resultados y los publicados previamente.

## **6.2.1 Parámetros funcionales**

### **6.2.1.1 Agudeza visual**

Cuando estudiamos la evolución de la AVMC ( $\log\text{MAR} \pm \text{DE}$ ) en nuestra población muestral, comprobamos que había descendido en ambos grupos, pero no se apreciaban diferencias significativas entre grupos ni en la visita basal ni al finalizar el estudio, y tampoco la reducción de la AV media final con respecto a la basal es significativa en ninguno de los dos grupos (GE  $p=0,6$  y GC  $p=0,3$ , test de rangos señalados de Wilcoxon). De igual modo, tampoco se encontraron diferencias significativas con respecto al porcentaje de pacientes que perdían menos de 15 letras, puesto que en ambos grupos el 73,3% % de los pacientes mostraron estabilidad o mejoría de AV.

Varios autores describen una mejoría significativa de AV al año de seguimiento en el grupo sometido a tratamiento combinado. Entre ellos destaca el resultado obtenido por el grupo de Spaide et al <sup>256</sup>, que publica una mejoría de 2,5 líneas de visión en el GE. También Augustin et al <sup>263</sup> refiere una mejoría de 1,14 líneas en su estudio sobre todo tipo de MNVC y un incremento de AV de 20/133 a 20/84 a los 12 meses en su estudio hecho con MNVC

ocultas<sup>264</sup>. Otros autores encuentran una tendencia a la mejoría de AV en el grupo sometido a tratamiento combinado, pero que no alcanza la significación estadística, como en el caso de Nicolo et al<sup>270</sup> y Ruiz-Moreno et al<sup>273</sup>. Nuestros resultados coinciden más con los de autores que encuentran deterioro no significativo de la AV en el grupo de tratamiento combinado con TFD y TIV, como Chan et al<sup>269</sup>, Arias et al<sup>267</sup>, Fackler et al<sup>259</sup>, Chaudhary et al<sup>268</sup> y Piermarocchi et al<sup>266</sup>. El grupo de Ergun et al<sup>258</sup>, por el contrario, encuentra deterioro estadísticamente significativo de la AV que decrece desde 0,58 a 1,32 en 1 año de seguimiento.

Con respecto a la comparación de la evolución de AV entre el GE y el GC, ya se ha reseñado que en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y que, por lo tanto, el tratamiento combinado no demostraba ser mejor que la monoterapia con TFD en pauta de retratamiento precoz. Sin embargo, hay autores que sin haber evidenciado cambios significativos en la AV en el GE, sí encontraron diferencia significativa en el GC (monoterapia con TFD estándar), pues en este último la AV se deterioraba significativamente a lo largo de los 12 meses de seguimiento, y si se comparaban el GE y el GC también se obtenía diferencia significativa entre grupos, demostrando que la terapia combinada obtenía mejores resultados que la monoterapia<sup>266-269</sup>.

Si la mayoría de autores (excepto el grupo de Ergun et al<sup>258</sup>) refieren mejorías de AV con el tratamiento combinado o estabilidad visual pero con resultados significativamente mejores en comparación con la monoterapia y nosotros no evidenciamos esa diferencia entre grupos, es posible que la aplicación de TFD cada 6 semanas anule el parte el beneficio teórico de la asociación de TFD y TIV. A favor de esta hipótesis se encuentra el hallazgo de que las sesiones repetidas de TFD pueden originar un daño en el tejido retiniano que produzca un progresivo adelgazamiento de la retina neurosensorial, tal y como se ha evidenciado en modelos animales<sup>294,295</sup>. También se han publicado estudios en ojos humanos que describen la aparición precoz de un aumento de permeabilidad vascular y edema retiniano tras la aplicación de TFD<sup>218,296</sup> y daños de la coroides que incluyen la agregación plaquetaria, la formación de trombos y la oclusión completa de la coriocapilar<sup>297,298</sup>, así como efecto deletéreo directo de las sustancias reactivas del oxígeno, que aparecen tras la aplicación de la TFD, sobre el epitelio pigmentario de la retina<sup>241,299</sup>. Sin embargo, los autores que previamente estudiaron el retratamiento precoz con TFD en humanos no encontraron resultados peores con esta pauta comparada con la TFD estándar<sup>227-229</sup>, y, como se comentará más adelante, en nuestro GE se aplicaron un número significativamente menor de sesiones de TFD que en el GC, con lo que se reduciría su

potencial efecto deletéreo en el GE y, a pesar de ello, no hay diferencias entre ambos grupos.

Hay autores que expresan sus resultados de evolución de AV como el porcentaje de pacientes que mantienen su AV, la mejoran o la empeoran, tomando en general como mejoría el aumento en más de 3 líneas ETDRS de visión (15 letras) y empeoramiento la reducción en más de 3 líneas de visión. Según este criterio, en nuestro estudio el 73,3 % de los pacientes tanto en el GE como en el GC mostraron estabilidad o mejoría de la AV. Por tanto, si bien ninguna de las dos modalidades de tratamiento consigue mejorar significativamente la AV media de los pacientes, sí se muestran efectivas a la hora de prevenir el deterioro moderado de AV, que sólo ocurre en el 26,6% de los pacientes. Los dos estudios de referencia para establecer una comparación son el TAP<sup>221</sup>, que analiza MNVC predominantemente clásicas y el VIP<sup>223</sup>, que estudia MNVC ocultas, en los que la pérdida moderada de visión ocurre en el 39 y el 51% de los pacientes respectivamente. Nuestros resultados parecen ser mejores, pero evidentemente el número de pacientes incluidos en nuestro estudio es significativamente menor. Por tanto, parece más acertado compararnos con autores como Augustin et al<sup>264</sup> o con Arias et al<sup>267</sup> que encuentran que el 73% y el 74%, respectivamente, de los pacientes sometidos a tratamiento combinado estabilizan o mejoran su agudeza visual, porcentaje similar al nuestro y que a la vez se encuentra por encima de lo referido por otros autores tales como Rechtman et al<sup>257</sup>, Schadlu et al<sup>261</sup> y Ergun et al<sup>258</sup>, que en sus muestras encuentran que sólo el 57%, 48,72% y 45,9% de los pacientes pierden menos de 3 líneas de AV. Frimpong et al<sup>260</sup> es el grupo que publica un porcentaje más alto de pacientes que estabilizan o mejoran su AV, pues en su serie el 89% de los pacientes pierden menos de 3 líneas de visión.

#### 6.2.1.2 Fotoestrés macular

Con el objeto de valorar otras posibles funciones maculares que nos ayudaran a evaluar la respuesta al tratamiento, se estudió el tiempo de recuperación de la visión tras exposición lumínica. Nuevamente, si observamos la figura 2, comprobaremos que no se aprecian diferencias entre ambos grupos y que además la evolución temporal de esta medición discurre prácticamente en paralelo entre en GE y el GC, con una disminución progresiva del tiempo de readaptación al deslumbramiento. Esto podría significar que conforme disminuye la actividad neovascular y, con ello, el grosor foveal y el volumen macular total, mejora el tiempo de respuesta de las células maculares tras la exposición lumínica y que lo hace de manera similar tanto si se administra TIV como si no. Lo que desconocemos es si esta

reducción del fotoestrés macular puede redundar en una mejoría subjetiva de la función visual de los pacientes.

### 6.2.1.3 Refracción esférica y cilíndrica

El análisis de la refracción nos mostró que ninguna de las dos modalidades de tratamiento modificaba de forma significativa la diferencia entre grupos con respecto a la refracción esférica a lo largo del seguimiento, pero que la evolución temporal era diferente en función del grupo. Así, en el GC se aprecia un leve aumento de la esfera a los 3 meses y una reducción progresiva y de escasa magnitud a lo largo de los 9 meses siguientes. En el caso del GE se produce una reducción inicial en los 6 primeros meses, un aumento brusco por encima de los valores basales a los 9 meses y un descenso acusado en el último trimestre. Inicialmente pensábamos que podría existir algún cambio en la refracción esférica en función del grado de inflamación retiniana, puesto que un edema macular severo podría originar una falsa hipermetropización. Sin embargo, no hemos encontrado relación entre los cambios anteriormente descritos en la refracción esférica y los evidenciados en parámetros como el GF, el VMT, el FI, el FS o el GRM.

En cuanto a la refracción cilíndrica destaca la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre grupos tanto en la visita basal como en la final, momentos en los que aumenta la diferencia que siempre existe entre el GC y el GE, pues en el primero la magnitud del cilindro es en todos los puntos del seguimiento mayor que en el GE. Esta diferencia bien podría deberse al azar, puesto que ambos grupos de estudio son homogéneos en el resto de las características basales, tanto demográficas como refractivas y morfológicas, y la evolución temporal de este valor refractivo discurre en paralelo entre ambos grupos, no pareciendo verse influido por los cambios en los otros parámetros evaluados en nuestro estudio.

## 6.2.2 Parámetros morfológicos

### 6.2.2.1 Evaluación mediante AFG

Nuestros hallazgos muestran que la TFD combinada con TIV consigue disminuir significativamente el tamaño de la lesión neovascular (DM y AT), mientras que con la TFD aislada la MNVC sigue aumentando de tamaño a lo largo de 1 año de seguimiento.

De los autores referidos en la tabla 20, pocos son los que realizan un análisis de la evolución angiográfica de la lesiones. Algunos se limitan simplemente a señalar el diámetro mayor de la MNVC en la visita basal<sup>258,263</sup>. El grupo de Rechtman et al<sup>257</sup> encuentra que a pesar de la asociación de TIV el DM aumenta de tamaño de forma significativa (2580 vs 3946  $\mu$ ,  $p = 0,01$ ) al final del seguimiento de su serie, que es de 18 meses de media. Frimpong et al<sup>260</sup>, por el contrario, refiere que en su estudio, retrospectivo como el de Rechtman, sólo el 32,7% de los pacientes muestran un aumento del DM de la lesión mayor del 10% con respecto al basal.

El trabajo con el que mejor podemos compararnos es el de Arias et al<sup>267</sup>, que evalúa tanto el DM como el AT en un estudio prospectivo y controlado y realiza un seguimiento de 12 meses. Al igual que nosotros, describe que en su GC se produce un aumento del AT (6,56 vs 8,65  $\text{mm}^2$ ) y del DM (3028 vs 3700  $\mu$ ), mientras que en su GE desciende tanto el AT (5,58 vs 4,16  $\text{mm}^2$ ) como el DM (2849 vs 2545  $\mu$ ), siendo en ambos casos significativa la diferencia entre grupos, con  $p=0,001$ . En nuestro estudio también encontramos que en el GC se produce un aumento del AT a lo largo de los 12 meses de seguimiento (7,6 vs 11,9  $\text{mm}^2$ ) y del DM (3604 vs 4344  $\mu$ ) mientras que en el GE desciende tanto el AT (9,3 vs 5,2  $\text{mm}^2$ ) como el DM (4041 vs 2690  $\mu$ ), siendo también estadísticamente significativa la diferencia entre grupos (AT  $p = 0,009$  y DM  $p = 0,005$ ). Los dos trabajos evidencian que la asociación de TIV y TFD invierte la tendencia de aumento del tamaño de la lesión neovascular que se produce cuando se utiliza monoterapia y que lo hace incluso en lesiones grandes, pues en nuestro estudio el diámetro medio basal es casi 1200  $\mu$  mayor que en el GE de Arias. La reducción media del DM que conseguimos en el presente trabajo es de 1351  $\mu$ , por encima de las 304  $\mu$  referidas en el de Arias y en términos paralelos se comporta el AT. Es posible que las lesiones de mayor tamaño sean susceptibles de sufrir una mayor involución que las pequeñas cuando se las somete a tratamiento combinado o que el retratamiento precoz con TFD asociado a TIV sea más efectivo en cuanto a conseguir reducir el tamaño de las MNVC que la combinación de TIV con TFD estándar. De todas formas no debemos olvidar que las diferencias halladas pueden deberse a la posible influencia de la dosis de TIV administrada, que es de 4 mg en nuestro trabajo y de 11 mg en el de Arias y al hecho de que en su trabajo se evalúan 31 pacientes en el GE y en el nuestro 15.

### 6.2.2.2 Evaluación mediante TCO

Tanto la monoterapia con TFD como la asociación de TFD y TIV aplicada a nuestros pacientes consigue reducir todos los parámetros evaluados con la TCO a lo largo de un año de seguimiento. Sin embargo la magnitud de esa reducción es mayor en el GE y existe una diferencia estadísticamente significativa a favor de los resultados obtenidos en dicho grupo a los 12 meses en el VMT, el FI y el GRM. La reducción conseguida en el GF y el FS es también cuantitativamente mayor en el GE que en el GC, pero la diferencia entre grupos no alcanza significación estadística.

Estos hallazgos se encuentran en consonancia con los publicados por otros autores. Así Arias et al <sup>267</sup> describe que también en ambos grupos de su estudio se produce una reducción significativa del GF (GE 530 vs 356  $\mu$  con  $p \leq 0,001$ ; GC 552 vs 445  $\mu$ , con  $p=0,04$ ) y que la diferencia entre grupos es estadísticamente significativa a favor del GE con  $p=0,03$ . En otro estudio publicado con posterioridad <sup>300</sup> sobre la misma serie de pacientes, este mismo autor analiza otros parámetros tomográficos: cuantifica el grosor neuroretiniano foveal (GNF) definido como la distancia entre la capa de hiperreflectividad retiniana interna y el margen interno de la capa de hiperreflectividad externa en la zona del centro foveal y el grosor de la banda de hiperreflectividad externa (GBHE) definida como la distancia entre los márgenes interno y externo de la banda de hiperreflectividad externa medida en la zona del centro foveal. Asimismo determina, entre otros, la presencia o ausencia de FI y FS, pero sin cuantificarlos. Encuentra que el GNF se reduce en ambos grupos pero sin hallar diferencia significativa entre ellos. Sin embargo, la reducción experimentada por el GE en el GBHE fue de mayor cuantía y alcanzó una diferencia estadísticamente significativa frente a la encontrada en el GC, con  $p = 0,004$ . Con respecto a la presencia de FS a los 12 meses no encuentran diferencia significativa entre grupos y sí la hallan en la presencia de FI, de manera que el porcentaje de pacientes en los que se detecta la existencia de FI al final del seguimiento es menor en el GE con  $p = 0,01$ , y aunque no cuantifica el cambio ambos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio en el sentido de que nosotros también encontramos que la reducción experimentada por ambos grupos en el FS no era estadísticamente significativa y sí la hallada con respecto al FI.

Otros dos estudios prospectivos evalúan parámetros tomográficos. El de Chaudhary et al <sup>268</sup> también encuentra una reducción estadísticamente significativa del grosor macular de -146  $\mu$  en la visita de los 12 meses con respecto a la basal ( $p = 0,0006$ ) en el grupo sometido a tratamiento combinado, mientras el cambio no fue significativo en el GC,

habiendo realizado su estudio únicamente sobre MNVC ocultas y mínimamente clásicas. Piermarocchi et al <sup>266</sup> describe también una reducción estadísticamente significativa del grosor retiniano medio en el GE de 354 vs 165  $\mu$  ( $p < 0,05$ ), pero sus datos son referidos a 24 meses de seguimiento y se diferencia de nuestro estudio en que la TIV se administra cada 6 meses.

En un estudio retrospectivo sobre 26 ojos publicado por Fackler et al <sup>259</sup> el tratamiento combinado de TFD y 4 mg de TIV reduce en los pacientes de su muestra tanto el GF como el VMT, pero sin alcanzar diferencia significativa.

Los datos aportados por nuestro estudio y el de otros autores <sup>266-268,300</sup> parecen indicar que la asociación de TIV a la TFD aporta un importante efecto antiinflamatorio, hecho que se refleja en la reducción significativa del edema macular frente a los pacientes tratados con monoterapia. Puesto que la TCO es altamente sensible identificando los signos de la actividad neovascular como el FI y el FS <sup>301</sup> y permite identificar y cuantificar los distintos componentes del edema macular, en los diversos estudios se evidencia una reducción significativa de la mayoría de los parámetros tomográficos en los pacientes sometidos a tratamiento combinado, a excepción del FS, que es el que menos parece verse afectado por las acción de la TIV y que tal vez podría tener relación con la falta de mejoría de la AV. La cuantía de la reducción del GF en el GE es algo menor en nuestro estudio (-108  $\mu$ ) que en los previamente referidos, en donde los valores son de -174  $\mu$  <sup>267</sup>, -146  $\mu$  <sup>268</sup> y -189  $\mu$  <sup>266</sup>. Tanto Arias et al <sup>267</sup> como Chaudhary et al <sup>268</sup> utilizan mayor dosis de TIV que nosotros (11 y 12 mg respectivamente), pudiendo influir esto en la diferencia. Sin embargo, Piermarocchi et al <sup>266</sup> utiliza 4 mg de TIV y es el autor que consigue mayor reducción cuantitativa del GF. Es posible que la aplicación de TFD cada 6 semanas pudiera ejercer algún papel a este respecto, puesto que es un tratamiento que produce una inflamación de la retina, como ya se ha constatado con estudios tomográficos <sup>302,303</sup>, si bien estos autores describen que tras la TFD aumenta el grosor retiniano de forma precoz desde las 2 horas posteriores al tratamiento para posteriormente sufrir un descenso progresivo, evidenciado a partir de la primera semana tras la TFD. Por tanto el efecto inflamatorio de la TFD no parece prolongarse a largo plazo, aunque desconocemos si el retratamiento precoz pudiera favorecer la perpetuación del edema retiniano secundario a la TFD.

### **6.2.3 Número de retratamientos con TFD**

El número medio de retratamientos con TFD en el primer año de seguimiento descritos en los estudios TAP<sup>221</sup> y VIP<sup>223</sup> fue de 3,3 y de 3,2 respectivamente. En nuestro estudio, con retratamientos cada 6 semanas, ese número es mayor en el GC ( $4,2 \pm 1,7$ ) pero en el GE está por debajo de dichos valores ( $2,6 \pm 1,4$ ). Sin embargo, a excepción de Rechtman et al<sup>257</sup>, que también describe una tasa de retratamiento con TFD de 2,57 a los 12 meses, el resto de los autores que ha evaluado el tratamiento combinado de TFD y TIV durante 1 año de seguimiento<sup>256,260,267-269,273</sup> publican tasas de retratamiento más reducidas que la de nuestro estudio (rango 1,13 – 1,8; ver tabla 20).

También Michels et al<sup>229</sup> en su evaluación de la aplicación de TFD en pauta de retratamiento precoz cada 8 semanas refiere una tasa de retratamientos a los 12 meses superior a la de los estudios TAP y VIP, siendo en su caso de 3,81. Esto parece indicar que el retratamiento precoz con TFD no consigue reducir el número de tratamientos necesarios a lo largo de un año con la TFD convencional y que la asociación de TIV sí los reduce de manera importante, pero en menor cuantía que cuando la TIV se asocia a la TFD estándar. Esto podría indicar que el retratamiento precoz con TFD, lejos de disminuir la actividad neovascular, pudiera favorecerla al aumentar el estímulo inflamatorio, o bien simplemente que la pauta de retratamiento precoz con TFD no cambia la evolución de las MNVC con respecto a la aplicación de TFD cada 3 meses y que los pacientes reciben tratamientos con TFD de los que podríamos haber prescindido. La disminución del número de retratamientos con TFD es importante para conseguir una reducción del coste del tratamiento de la DMAE exudativa.

### **6.2.4 Correlación entre parámetros angiográficos y tomográficos**

El análisis de correlaciones entre el DM y el AT evaluados mediante AFG y los distintos parámetros tomográficos nos reveló que previamente al inicio del tratamiento no existe relación entre el tamaño de la MNVC y la cantidad de fluido acumulado en la retina. Sin embargo, al finalizar el seguimiento de 12 meses, en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento combinado se encontró una relación estadísticamente significativa entre el AT de la lesión neovascular y la cantidad de FI, de modo que en las MNVC de mayor área existe un mayor acúmulo de fluido (el 30% de la cantidad de FI depende del área de la MNVC). Por el contrario, en el GC, tratado con TFD aislada, no se encontró correlación entre los parámetros angiográficos y tomográficos al año de seguimiento.

Van de Moere et al <sup>304</sup> publicaron en 2006 un estudio retrospectivo sobre 136 pacientes tratados con TFD estándar, intentando comparar los hallazgos tomográficos con la presencia de fuga angiográfica, pero no establecieron correlaciones entre el tamaño de la MNVC y los parámetros tomográficos, como nosotros hemos realizado en el presente trabajo, por lo que no podemos realizar comparaciones. De su estudio cabe destacar el hecho de que la presencia de fluido subretiniano, fluido intrarretiniano en forma de edema macular cistoide y un grosor retiniano mayor de 350  $\mu\text{m}$  se correlacionan con la presencia de fuga angiográfica e indican la conveniencia de realizar retratamiento con TFD. Moutray et al <sup>305</sup>, en otro estudio retrospectivo con 74 pacientes, encontraron relación entre la presencia de fuga angiográfica y un mayor distancia entre la depresión foveal y la zona de mayor grosor de la MNVC.

Nuestro estudio evidencia que, aunque inicialmente cabría esperar que las lesiones más grandes mostraran una mayor cantidad de edema macular, no existe correlación entre el tamaño de la MNVC y el acúmulo de fluido en la retina antes de ser aplicado el tratamiento. Por tanto, la magnitud del edema macular basal puede deberse a otros factores relacionados tal vez con la permeabilidad vascular, el subtipo de MNVC o el tiempo de evolución de la enfermedad y sería interesante realizar un estudio al respecto. Tras la aplicación de TFD y TIV según nuestro protocolo, se evidencia que las lesiones de mayor tamaño presentan mayor cantidad de FI y un GF más elevado y que el tratamiento combinado es más efectivo con respecto a la reducción del edema macular en las lesiones pequeñas, lo cual no ocurre con la aplicación de TFD en monoterapia. El hecho de que la aplicación aislada de TFD no modifique la ausencia de relación entre el tamaño de la MNVC y los parámetros tomográficos basales hace sospechar que la asociación de TIV pueda ser el factor diferencial. Desconocemos si el cambio que marca la diferencia se produce en el tejido neovascular, en el vítreo que recibe la triamcinolona o en el tejido retiniano que sufre modificaciones de su permeabilidad. También podría tratarse de un efecto sinérgico entre la TFD y la TIV: la TFD en monoterapia puede modificar la permeabilidad retiniana pero no alcanza el dintel de significación mientras que la asociación de ambos tratamiento consigue que exista una relación lineal entre el tamaño lesional y el FI. De ello se deriva que tal vez, si pudiéramos reducir significativamente el tamaño de la lesión, el tratamiento combinado podría mostrarse más efectivo, con lo que es posible que lesiones más precoces y de menor tamaño pudieran obtener una mejor respuesta al tratamiento.

## **6.2.5 Correlación entre parámetros funcionales y morfológicos**

Previamente al inicio del tratamiento los parámetros morfológicos que parecen relacionarse mejor con la AV logMAR en nuestro estudio son el FI y el GF, siendo esta correlación inversa (a mayor FI y/o GF menor número de letras leídas), si bien la relación es débil al presentar un bajo coeficiente de determinación. Por otro lado, el fotoestrés macular no muestra relación estadísticamente significativa con el tamaño de la lesión o el edema macular. Con relación a estos datos, el estudio de Moutray et al <sup>305</sup> encuentra que existe correlación entre grosor retiniano máximo y entre la distancia desde la depresión foveal a la zona de mayor grosor de la MNVC con la AV en visión próxima, pero no con la AV en visión lejana (evaluada con optotipos ETDRS), que es la que hemos evaluado nosotros en nuestro trabajo, y por tanto no hay coincidencia entre los hallazgos de su estudio y los del nuestro, como tampoco la hay con respecto a que Moutray encuentra correlación entre el área y diámetro mayor de la MNVC y la AV cercana y lejana, mientras que en nuestro trabajo no se ha establecido correlación entre el tamaño de la lesión evaluada mediante AFG y la AV lejana basal. El estudio de Moutray analiza también la sensibilidad al contraste, pero no el fotoestrés macular. Los datos obtenidos en nuestro estudio están más en consonancia con los publicados por Kaene et al <sup>306</sup>, que si bien utiliza la E de Snellen para determinar la AV en su estudio retrospectivo de 216 pacientes, encuentra que a mayor GF peor es la AV basal. También describe correlación inversa entre el VMT y la AV, relación que en nuestro trabajo no se ha evidenciado. Al igual que nosotros, no encuentra correlación entre el FS y la AV, pero no analiza el FI. También estudia lo que denomina espesor del tejido subretiniano y encuentra que cuanto mayor es éste peor es la AV inicial. Otro estudio retrospectivo realizado por Ting et al <sup>307</sup> evalúa la presencia de edema macular quístico (EMQ) en pacientes con DMAE y determina que los pacientes con EMQ presentan un mayor GF y que éste se correlaciona con una peor AV logMAR, mientras que no evidencia relación entre el tamaño de la MNVC ni la presencia de FS con la AV basal. Como se pone de manifiesto en lo anteriormente expuesto, resulta complicado establecer comparaciones con otros trabajos porque los distintos autores evalúan parámetros tomográficos muy diversos, que no siempre coinciden con los evaluados en nuestros pacientes, aunque destaca la coincidencia entre el trabajo de Keane, el de Ting y el nuestro en la correlación inversa entre el GF y la AV basal y en la ausencia de relación entre ésta y la presencia de FS. El GF podría actuar como factor predictor para la AV logMAR basal, aunque todo parece indicar que los parámetros evaluados con la TCO, por sí solos, no son un buen marcador para estimar la AV de los pacientes con MNVC subfoveales

Tras finalizar el seguimiento, en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento combinado no se aprecia relación estadísticamente significativa entre los parámetros morfológicos y la AV logMAR, pero sí entre el fotoestrés macular y el GRM, con un elevado índice de determinación, que indica que cuanto más engrosada está la retina más tiempo tarda en recuperarse del deslumbramiento. Sin embargo, en el GC no se evidencia relación entre el fotoestrés y los parámetros morfológicos y sí entre la AV logMAR y el FI y el GF, de manera que el 25 y el 27%, respectivamente, de la AV al finalizar el seguimiento, dependen de estos parámetros tomográficos. Sahni et al <sup>308</sup> realizaron un estudio de corte transversal sobre 56 ojos de pacientes tratados con TFD estándar y describieron parámetros tomográficos diversos como el FS, el FI, el grosor neuroretiniano foveal, el grosor foveal bilaminar o el grosor de la banda de alta reflectividad externa, entre otros. A diferencia de lo hallado en nuestro estudio, ellos no encontraron correlación entre la AV y el FI o el GF y sí una mejor AV en los pacientes con menor grosor de la banda de alta reflectividad externa. La disparidad en los resultados parece indicar que otros factores podrían estar implicados en el resultado visual de los pacientes tratados con TFD, quizás el tiempo de evolución de la enfermedad, el tamaño o la AV basales o el subtipo de MNVC. A este respecto, el estudio retrospectivo de Ergun et al <sup>258</sup>, en el que no se utiliza TCO, determina que ni la edad ni el tipo de MNVC ni el tamaño de la misma influyen en los resultados visuales de las lesiones manejadas con tratamiento combinado, mientras que un análisis multivariante evidencia que es la AV basal el factor pronóstico más importante y que a mayor AV basal mejor resultado visual final. Sin embargo, Schadlu et al <sup>261</sup> encuentra una relación inversa entre la AV pre y postratamiento, de manera que a menor AV basal mejor respuesta al tratamiento, pero coincide con Ergun et al <sup>258</sup> en que el subtipo angiográfico de MNVC no actúa como factor pronóstico.

Por otro lado, hemos averiguado que en el conjunto de pacientes de este estudio, el parámetro que mejor se relaciona con el cambio visual que van a experimentar a lo largo del seguimiento es el GRM, de manera la presencia de un mayor GRM basal aumenta la probabilidad de empeoramiento de la AV final. Salinas-Alamán et al <sup>301</sup> evaluaron la posible relación entre el cambio de AVMC y los parámetros tomográficos previos al inicio del tratamiento con TFD estándar en monoterapia, pero no valoraron el GRM entre sus mediciones, sino el GF y el espesor del complejo neovascular coroideo, encontrando que no había correlación entre éstos y el cambio de AVMC, coincidiendo entonces con lo evidenciado en nuestro estudio, en el que tampoco encontramos relación entre el GF basal y el cambio de AVMC a los 12 meses de seguimiento. En nuestro trabajo no hemos hallado correlación entre el tamaño basal de la MNVC y el cambio de AVMC; sin embargo, Blinder et

al <sup>309</sup> en un meta-análisis realizado con los pacientes que integraron los estudios TAP y VIP determina que las lesiones pequeñas ( $\leq 4$  áreas de disco basales) en todos los subtipos de MNVC pierden menos AVMC tras ser tratadas con TFD estándar que las lesiones grandes. En esta misma línea se encuentra el estudio de Michels et al <sup>229</sup> en el que las lesiones de menos de 2000  $\mu\text{m}$  de diámetro obtienen mejores resultados visuales que las lesiones grandes tanto en el grupo de pacientes sometidos a TFD estándar como a los del grupo de retratamiento precoz con TFD y los estudios de Augustin et al <sup>263</sup> y de Arias et al <sup>310</sup> en el que las lesiones menores de 4000  $\mu\text{m}$  y de 3000  $\mu\text{m}$ , respectivamente, son las que mejor respuesta visual experimentan tras el tratamiento con TFD estándar. Evidentemente nuestro estudio ha incluido un número menor de pacientes y es posible que pudiéramos demostrar relación entre el tamaño basal de la lesión neovascular y el cambio de AVMC si aumentáramos el tamaño de la muestra.

### **6.3 Efectos adversos**

Tanto el tratamiento con TFD en monoterapia como la combinación con TIV, siguiendo el protocolo de nuestro estudio, se mostraron como procedimientos seguros. Ni en nuestro estudio ni en los referidos en la tabla 20 se produjeron casos de desprendimiento de retina o endoftalmitis, si bien un trabajo retrospectivo sobre 922 pacientes tratados con TIV publicado por Moshfeghi et al <sup>311</sup> en 2003 describe una incidencia de endoftalmitis del 0,87%, encontrándose entre los factores de riesgo la diabetes mellitus insulín dependiente, la presencia de ampollas de filtración o blefaritis y las inyecciones tomadas de envases multiuso. El hecho de retirar el sobrenadante líquido que contiene alcohol benzílico en los preparados comerciales de acetónido de triamcinolona ayuda a evitar los casos de endoftalmitis tóxica aséptica o de vítreo-retinopatía proliferativa descritas por algunos autores <sup>312</sup>. Una reciente revisión acerca de los riesgos de inyecciones intravítreas realizada por Jager et al <sup>313</sup> describe que el riesgo de endoftalmitis tras la administración de TIV es del 0,6% por ojo y por inyección. Con respecto a la tasa de desprendimiento de retina, la revisión realizada por Peyman et al <sup>288</sup> la establece en torno al 1% según lo referido en series cortas de pacientes tratados con TIV.

La complicación retiniana más destacada en nuestra serie fue el desarrollo de una hemorragia macular con posterior desarrollo de fibrosis subretiniana en un paciente del GE, similar a la descrita por Nicoló et al <sup>270</sup>, si bien es difícil atribuir la aparición de la complicación a la aplicación del tratamiento combinado, pues las MNVC presentan un riesgo

intrínseco de producir hemorragias maculares<sup>314</sup> y autores como Ruiz-Moreno et al<sup>272</sup> han estudiado específicamente la respuesta de estas MNVC hemorrágicas al tratamiento combinado con TFD y TIV y en su serie de 10 pacientes ya describe 2 casos de fibrosis subretiniana con desarrollo de una cicatriz disciforme macular. Además, Chaudhary et al<sup>268</sup> describe en su serie un caso de hemorragia macular en el grupo tratado con TFD en monoterapia. No hemos detectado casos de hemorragia vítrea, como la descrita por Iwama et al<sup>315</sup> ni desgarros de EPR como los referidos por Chaudhary et al<sup>268</sup> o por Arias et al<sup>300</sup>. No hemos evaluado la posible hipoperfusión coroidea descrita tanto con TFD en monoterapia<sup>316</sup> como en el tratamiento combinado con TIV<sup>266,317</sup> y que a largo plazo puede conducir a atrofia coriocapilar.

Los dos efectos adversos de mayor incidencia y relacionados ambos con la administración de TIV fueron el desarrollo de cataratas y la hipertensión ocular (HTO). También en una revisión realizada recientemente por Peyman et al<sup>288</sup> acerca de la inyecciones intravítreas se describen la evolución de las cataratas y el aumento de la PIO como las complicaciones más frecuentes tras el tratamiento con TIV. La mayoría de los autores referidos en la tabla 20 refieren la presencia de HTO en porcentaje variable (rango 9,3%<sup>266</sup> – 70%<sup>272</sup>), si bien no es homogéneo el valor de PIO a partir del cual se considera la presencia de HTO (entre 21 y 25 mmHg) y también puede influir en la aparición de esta variabilidad la diversidad de dosis de TIV administrada. Nuestro porcentaje de HTO es similar al de varios de los autores que inyectan 4 mg de TIV<sup>257-258, 262, 269</sup> y se encuentra por encima del referido por Piermarocchi et al<sup>266</sup>, Frimpong et al<sup>260</sup> y Fackler et al<sup>259</sup>. Los autores que refieren mayor tasa de HTO parecen coincidir con aquellos que utilizan dosis más elevadas de TIV<sup>268, 272, 273</sup>, aunque en las series de Augustin et al<sup>263, 264</sup>, que utiliza la dosis más alta (25 mg), el porcentaje de HTO es del 25%, similar al de autores que inyectan dosis de 4 mg. En general y al igual que en nuestra serie, la mayoría de los casos de HTO descritos puede controlarse con tratamiento farmacológico.

La tasa de progresión de cataratas referida por los autores de la tabla 20 varía entre el 10%<sup>270</sup> y el 57%<sup>268</sup>. Nuestra tasa del 50% está en consonancia con la de varios autores que también utilizan 4 mg de TIV<sup>257, 266</sup> y con la de otros que usan dosis más elevadas<sup>263, 265</sup>, aunque se encuentra por encima de lo descrito por varios otros, usando dosis no homogéneas de TIV<sup>258-260, 264, 267, 269, 270, 273</sup>. Lo interesante de este efecto secundario no es sólo la necesidad de tener que llevar a cabo una intervención quirúrgica, sino el hecho de que puede reducir la AV y con ello falsear en parte los resultados visuales obtenidos tras el tratamiento combinado que, tal vez si elimináramos este factor, podrían haber sido mejores

que los obtenidos en el GC. De hecho, los pacientes fueron sometidos a la facoemulsificación en el año siguiente a la finalización del estudio, siendo la media de 5 meses tras haber acabado el seguimiento, lo que indica que tenían una catarata clínicamente relevante y que, por tanto, podía influir reduciendo la AV del GE. Sin embargo, no se realizó la cirugía durante el periodo de seguimiento porque la posible aparición de complicaciones hubiera sesgado los resultados y porque la inflamación quirúrgica puede exacerbar la neovascularización coroidea. Cuando la cirugía de catarata se realiza una vez finalizado el estudio, hay que tener en cuenta que el mayor tiempo de evolución de la DMAE puede ya de por sí reducir la AV final, salvo que la intervención se llevara a cabo inmediatamente después de finalizado el seguimiento en todos los pacientes afectados y se realizara una reevaluación a corto plazo de los cambios visuales, siempre y cuando no se hubieran producido complicaciones ni recidivas de la MNVC. Sería interesante, por tanto, poder comparar la AV final del GE con la del GC sin la influencia que este factor ejerce en la AV de los pacientes del grupo sometido a tratamiento combinado.

---

## **CONCLUSIONES**



## **7 Conclusiones**

Como resultado de la presente Tesis Doctoral establecemos las siguientes conclusiones:

- 1.** La combinación de TIV a la pauta de retratamiento precoz con TFD no consigue que los resultados visuales sean mejores que los logrados con la monoterapia de TFD en pauta de retratamiento precoz ni con la monoterapia estándar con TFD aislada o combinada con TIV.
- 2.** Si bien ninguna de las dos modalidades de tratamiento consigue mejorar significativamente la AV media de los pacientes, sí se muestran efectivas a la hora de prevenir el deterioro severo de AV (pérdida  $\geq 15$  letras de AV), que sólo ocurre en el 26,6% de los pacientes.
- 3.** La asociación de TIV a la pauta de retratamiento precoz con TFD mejora significativamente la respuesta de todos los subtipos de MNVC de la DMAE en lo que se refiere al tamaño de la lesión evaluada mediante AFG y a los parámetros tomográficos que evalúan la exudación retiniana (VMT, FI y GRM), comparado con la monoterapia de TFD con retratamiento precoz.
- 4.** Tanto la monoterapia con TFD en pauta de retratamiento precoz como su combinación con 4 mg de TIV consiguen reducir de manera similar el fotoestrés macular tras un año de seguimiento.
- 5.** Ninguna de las dos modalidades de tratamiento evaluadas modifica de forma significativa ni la refracción esférica ni la cilíndrica.
- 6.** Tanto la aplicación de retratamiento precoz con TFD como la asociación de TIV a la pauta de retratamiento precoz con TFD se muestran como tratamientos seguros, con una tasa reducida de efectos adversos, muchos de los cuales son reversibles con tratamiento médico o quirúrgico.
- 7.** La asociación de TIV a la pauta de retratamiento precoz con TFD consigue reducir significativamente la tasa de retratamientos con TFD con respecto a la monoterapia de TFD estándar y de TFD con retratamiento precoz, pero no logra alcanzar reducciones tan significativas como las publicadas con la combinación de TFD estándar y TIV.

- 8.** La asociación de TIV a la pauta de retratamiento precoz con TFD modifica la ausencia basal de correlación entre el tamaño de la MNVC y el edema retiniano y evidencia que tras el tratamiento las lesiones de mayor tamaño son las que presentan una mayor probabilidad de acumular más cantidad de FI, lo cual no sucede tras la aplicación de monoterapia con TFD en pauta de retratamiento precoz.
- 9.** Previamente al inicio del tratamiento los parámetros tomográficos que se correlacionan con una AV basal más reducida son el FI y el GF. Estos mismos parámetros tomográficos se correlacionan con una menor AV tras finalizar el seguimiento en el grupo de pacientes tratados con monoterapia, pero no muestran esa correlación entre los pacientes sometidos a tratamiento combinado. Este último consigue mejorar significativamente los parámetros morfológicos angiográficos y tomográficos en comparación con la monoterapia del GC, pero ello no se traduce en mejoría funcional. Los parámetros evaluados con la TCO y la AFG, por si solos, no son un buen indicador para estimar la AV de los pacientes con MNVC subfoveales en la DMAE.
- 10.** El parámetro tomográfico basal que puede actuar como factor pronóstico de la respuesta al tratamiento es el GRM, de manera que la presencia de un mayor GRM basal aumenta la probabilidad de empeoramiento de la AV tras 12 meses de seguimiento.
- 11.** Los avances en el tratamiento de la DMAE exudativa deberían tener entre sus objetivos el conseguir una terapia no cataratogénica para evitar el posible deterioro visual secundario a la opacidad de medios, lo cual puede sesgar los resultados visuales.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**



## **8 Bibliografía**

- 1 Seddon JM, Chen CA. Epidemiology of age-related macular degeneration. In: Ryan JS; (Ed). Retina. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2006;1017-1027.
- 2 Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL: The macular photocoagulation study group: relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular degeneration. Arch Ophthalmol 1990;108:1442-1447.
- 3 Kansky JJ. Maculopatías adquiridas. In: Kansky JJ, (Ed). Oftalmología clínica. 2ª edición española. Barcelona: Doyma, 1992;270-292.
- 4 Torrón C, Ferrer E, Ruiz O. Maculopatías adquiridas. In: Honrubia FM, (Ed). Oftalmología general. Zaragoza. Edelvives, 2002;267-277.
- 5 Spalton DJ, Marshall J. La retina normal. In: Spalton, Hitchings and Hunter. Atlas de oftalmología clínica, segunda edición española. Singapore: Mosby,1995;13.2-13.30.
- 6 Ramírez JM, Ramírez AI, Salazar JJ, et al. Anatomofisiología de la úvea posterior:coroides. In: Monés J and Gómez-Ulla F, ed. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Proust Science, 2005;1-28.
- 7 Marticorena J, Gómez-Ulla F, Lago JR. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Eds). Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Proust Science, 2005;29-43.
- 8 Klein R, Davis M, Magli Y et al. The Wisconsin age related maculopathy grading system. Ophthalmology 1991;98:1128-1134.
- 9 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.
- 10 Klaver C, Van Leeuwen R, Vingerling J, De Jong P. Epidemiology of age-related maculopathy: A review. In:Holz F, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Eds). Age-related macular degeneration. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, Alemania 2004;1-22.
- 11 Friedman D, Katz J, Bressler N et al. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore Eye Survey. Ophthalmology 1999;106:1049-1055.
- 12 Klein R, Klein B, Linton K. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;99:933-943.

- 13 Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al. The prevalence of age-related maculopathy in Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-210.
- 14 Mitchel P, Smith W, Attebo K. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995;102:1450-1460.
- 15 VanNewkirk MR, Zanzan MB, Wang JJ et al. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology* 2000;107:1593-1600.
- 16 Jonasson F, Thordarson K. Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol* 1987;182:S40-S43.
- 17 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.
- 18 Klein R, Klein B, Tomany S et al. Ten-years incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002;109:1767-1779.
- 19 Mukesh B, Dimitrov P, Leiden S et al. Five-years incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004;111:1176-1182.
- 20 Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retina pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-1447.
- 21 Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:7-21.
- 22 Bressler NM, Munoz B, Maguire MG et al. Five-years incidente and disappearance of retinal drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterbay Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:301-308.
- 23 Sparrow JM, Dickinson AJ, Duke AM et al. Seven-years follow-up of age-related maculopathy in an elderly british population. *Eye* 1997;11:315-324.
- 24 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;36:182-191.
- 25 Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227-253.
- 26 Eye Diseases Prevalence Research Group: prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- 27 Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.

- 28 Schachat A, Hyman L, Leske M et al. Features of age-related macular degeneration in black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:728-735.
- 29 Klein R, Rowland M, Harris M. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 1995;102:371-381.
- 30 Varma R, Fraser-Bell S, Tan S et al. Los Ángeles Latino Eye Study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Ángeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004;111:1288-1297.
- 31 Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and visual loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436.
- 32 The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1701-1708.
- 33 Wang JJ, Mitchel P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;116:2167-2171.
- 34 Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL et al. Senile macular degeneration: A case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;118:213-227.
- 35 Frank RN, Puklin JE, Stock C et al. Race, iris color, and age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:109-115.
- 36 Gibson JM, Shaw DE, Rosenthal AR. Senile cataract and senile macular degeneration: an investigation into possible risk factors. *Trnas Ophthalmol Soc UK* 1986;105:463-468.
- 37 Klein R, Klein B, Wang Q, Moss S. Is age-related maculopathy associated with cataratact?. *Arch Ophthalmol* 1994;112:191-196.
- 38 Klein R, Klein B, Jensen S, Cruickshanks K. The relationship of ocular factors to the incidence and progression af age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*1998;116:506-513.
- 39 Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996;103:1546-1554.
- 40 Wang JJ, Klein R, Smith W et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy. Pooled findings from the Beaver dam and the Blue Mountains Eye Studies. *Ophthalmology* 2003;110:1960-1967.
- 41 Menghini M, Sutter FK, Barthelmes D et al. Does cataract surgery increase the risk of exudative age-related macular degeneration? Results from a large retrospective case-control study. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224(4):288-291.

- 42 Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA et al. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988;127:283-296.
- 43 Hammond B Jr, Wooten B, Snodderly D. Cigarette smoking and retinal carotenoids: Implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 1996;36:3003-3009.
- 44 Tomany S, Wang J, Van Leeuwen R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004;111:1280-1287.
- 45 Delcourt C, Diaz J, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch Ophthalmol* 1998;116:1031-1035.
- 46 Vingerling JR, Hofman A, Grobde DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1193-1196.
- 47 Ritter L, Klein R, Klein B et al. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam study. *Am J Ophthalmol* 1995;120:190-196.
- 48 Cho E, Hankinson SE, Willet WC et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:681-688.
- 49 Smith W, Mitchell P. Alcohol intake and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:743-745.
- 50 Beatty S, Koh H, Phil M et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-134.
- 51 Seddon J, Ajan U, Sperduto R et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994;272:11413-11420.
- 52 Ritcher S, Stikes W, Statkute L et al. Double-mask, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-230.
- 53 Ommen G, Goodman G, Thornquist M et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-1155.
- 54 The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in males smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
- 55 Mares-Perlman J, Brady W, Klein R et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743-748.

- 56 Seddon J, Rosner B, Sperduto R et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-1199.
- 57 Seddon J, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728-1737.
- 58 West SK, Rosenthal FS, Bressler NM et al. Exposure sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989;107:875-879.
- 59 Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK. Sunlight and age-related macular degeneration: the Beaver Dam Study. *Arch Ophthalmol* 1993;111:514-518.
- 60 Darzins P, Mitchell P, Heller RF. Sun exposure and age-related macular degeneration: an Australian case-control study. *Ophthalmology* 1997;104:770-776.
- 61 Taylor HR, Munoz B, West S et al. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;88:163-173.
- 62 Rosenthal F, West S, Munoz B et al. Ocular and facial skin exposure to ultraviolet radiation in sunlight: A personal exposure model with application to a worker population. *Health Phys* 1991;61:77-86.
- 63 Cruickshanks K, Klein R, Klein B, Nondahl D. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-250.
- 64 Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358.
- 65 Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004;137:615-624.
- 66 Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1354-1359.
- 67 Hall NF, Gale CR, Sydal H et al. Risk of macular degeneration in users of statin: cross sectional study. *Br Med J* 2001;323:375-376.
- 68 Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hoffman A et al. Cholesterol lowering drugs and risk of age-related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Br Med J* 2003;326:255-256.
- 69 Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118:351-358.

- 70 Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000;107:2224-2232.
- 71 Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-747.
- 72 Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch Ophthalmol* 1986;104:216-219.
- 73 Klein R, Klein B, Jensen S et al. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999;106:1056-1065.
- 74 Mitchell P, Wang J, Foran S et al. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:1092-1097.
- 75 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.
- 76 Klein R, Klein B, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993;100:406-414.
- 77 Smith W, Mitchell P, Leedor SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study: *Arch Ophthalmol* 1998;116:583-587.
- 78 Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3771-3777.
- 79 Clemons TE, Milton RC, Klein R et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533-539.
- 80 Show KK, Cote J, Yang W et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002;134:842-848.
- 81 Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from The Blue Mountains Eye Study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1997;25(suppl):13-15.
- 82 Seddon JM, Gensler G, Milton RC et al. Association between protein C-reactive and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-710.
- 83 Hall N, Martín C. Could statins prevent age-related macular degeneration?. *Exp Opin Pharmacother* 2002;3:803-807.

- 84 Jonas JB, Kreissig I, Hugger P et al. Intra-vitrear triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:462-468.
- 85 Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ et al. Genetic risk of age-related maculopathy: population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-1651.
- 86 Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:199-206.
- 87 Silvestre G, Johnston PB, Hughes AE. Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration?. *Eye* 1994;8:564-568.
- 88 Grizzard SW, Arnett D, Haag SL. Twin study of age-related macular degeneration. *Ophthalm Epidemiol* 2003;10:315-322.
- 89 Hammond CJ, Webster AR, Snieder H et al. Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 2002; 109:730-736.
- 90 Jonson LV, Leitner WP, Rivest AJ et al. The Alzheimer's beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99:11830-11835.
- 91 Blanks JC, Hinton DR, Sawm A, Millar CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1989;501:364-372.
- 92 Klaver C, Ott A, Hofman A et al. Is age-related maculopathy associated with Alzheimer's disease?. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:963-968.
- 93 Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991(Supl.):14-22.
- 94 Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991(Supl.):31-37
- 95 Kennedy CJ, Rakoczy PE, Constable IJ. Lipofuscin of the retinal pigment epithelium: a review. *Eye* 1995;9:262-264.
- 96 Boulton M, Dontsov A, Jarvis-Evans J et al. Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. *J Photochem Photobiol B* 1993;19:201-204.
- 97 Gaillard ER, Atherton SJ, Eldred G et al. Photophysical studies on human retinal lipofuscin. *Photochem Photobiol* 1995;61:448-453.
- 98 Mellerio J. Light effects on the retina. In: Albert D, Jacobiec F (ed). *Principles of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1994;1326-1345.
- 99 Beatty S, Koh H, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:115-134.

- 100 Rao NA, Thaete LG, Delmage JM et al. Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1778-1781.
- 101 Attala F, Fernandez MA, Rao NA. Immunohistochemical localization of catalase in ocular tissue. *Curr Eye Res* 1997;6:1181-1187.
- 102 Attalla LR, Sevanian A, Rao NA. Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in ocular tissue. *Curr Eye Res* 1998;7:1023-1027.
- 103 Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents?. *Ophthalmic Epidemiol* 1999;6:125-143.
- 104 Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:658-663.
- 105 Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.
- 106 Haines JL, Hauser MA, Schmidt S et al. Complement factor H variant increase the risk of age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:419-421.
- 107 Dastgheib K, Green WR. Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:813-818.
- 108 Killingsworth MC, Sarks JH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye* 1990;4:613-621.
- 109 Oh H, Takagi H, Takagi C et al. The potential angiogenic role of macrophages in the formation of choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;40:1891-1898.
- 110 Gehrs KM, Heriot WJ, de Juan Jr. Transmission electron microscopic study of subretinal choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992;110:833-837.
- 111 Lopez PF, Grossiklaus HE, Lamber JM et al. Pathological features of surgically excised subretinal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991;112:647-656.
- 112 Penfold PL, Provis JM, Billson FA. Age-related macular degeneration: ultrastructural studies of the relationship of leucocytes to angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:70-76.
- 113 Penfold PL, Killingsworth M, Sarks SH. An ultrastructural study of the role of leukocytes and fibroblasts in the breakdown of the Bruch's membrane. *Aust J Ophthalmol* 1984;12:23-31.
- 114 Eter N, Krohne TU, Holz FG. New pharmacologic approaches to the therapy for age-related macular degeneration. *Biodrugs* 2006;20(3):167-179.

- 115 Yang R, McCollum G, Bingham D et al. Inhibition of VEGF-induced endothelial cell proliferation and differentiation by steroidal and non-steroidal COX inhibitors with variable COX-1/COX-2 selectivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45 Suppl.
- 116 Kent D, Sheridan C. Choroidal neovascularization: a wound healing perspective. *Molecular Vision* 2003;9:747-755.
- 117 Kvantá A, Algere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:1929-2934.
- 118 Ferrara N, Chen N, Davis-Smyth T et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med* 1998;4:336-340.
- 119 Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29:10-14.
- 120 Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-364.
- 121 Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660.e1-660.e10.
- 122 Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803.
- 123 Leung DW, Cachianes G, Luang WJ et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic nitrogen. *Science* 1989;246:1306-1309.
- 124 Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor.
- 125 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 126 Benjamin LE, Golijanin D, Itin A et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999;103:159-165.
- 127 Houck KA, Ferrara N, Winer J et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991;5:1806-1814.
- 128 Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmology* 1997;81:154-162.

- 129 Holz FG, Pauleikhoff D, Klein R, Bird A. Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:504-510.
- 130 Wells JA, Murthy R, Chibber R et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996;80:363-366.
- 131 Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003;22:1-29.
- 132 Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2004;88:809-815.
- 133 Duh EJ, Yang HS, Haller JA et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis. *Am J Ophthalmol* 2004;137:668-674.
- 134 Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;100:1519-1535.
- 135 Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: A clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976;60:324-341.
- 136 Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;2:552-577.
- 137 Löffler KU, Lee WR. Basal linear deposit in the human macula. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:493-501.
- 138 Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC et al. Histologic features of the early stages of age-related macular degeneration. A statistical analysis. *Ophthalmology* 1992;99:278-286.
- 139 Schmack I, Kang SJ, Grossniklaus HE. Histopatología de la degeneración macular asociada a la edad. In: Monés J and Gómez-Ulla F, ed. *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;73-84.
- 140 Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;5:27-36.
- 141 Green WR. The uveal tract: In: Spencer WR, ed. *Ophthalmic pathology: an atlas and textbook*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:1597-1607.
- 142 Spraul CW, Grossniklaus HE. Characteristics of drusen and Bruch's membrane in postmortem eyes with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:267-273.
- 143 Chong NH, Keonin J, Luthert PJ et al. Decreased thickness and integrity of the macular elastic layer of Bruch's membrane correspond to the distribution of lesions associated with age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 2005;166:241-251.

- 144 Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2004;137:496-503.
- 145 Grossniklaus HE, Gaas JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998;126:59-69.
- 146 LaFaut BA, Bartz-Schmidt KU, Van Den Broecke C et al. Clinicopathologic correlation in exudative age-related macular degeneration: Histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularization. *Br J Ophthalmol* 2000;84:239-243.
- 147 Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol* 1973;57:951-965.
- 148 Frank RN, Amin RH, Elliott D et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.
- 149 Kim SY, Sadda S, Pearlman J et al. Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:471-477.
- 150 Williams RA, Brody BL, Thomas RG et al. The psychosocial impact of macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:514-520.
- 151 Scott IU, Schein OD, Feuer WJ et al. Emotional distress in patients with retinal disease. *Am J Ophthalmol* 2001;131:584-589.
- 152 Mangione CM, Gutierrez PM, Lowe G et al. Influence of age-related maculopathy on visual functioning and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 19;128:45-53.
- 153 Brody DL, Gamst AC, Williams RA et al. Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108:1893-1901.
- 154 Gómez-Ulla F, Fernández M, Marticorena J. Hallazgos clínicos y angiográficos en la degeneración macular asociada a la edad exudativa. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;109-134.
- 155 Holladay TJ. Proper method for calculation average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13:388-391.
- 156 Rubin GS, Bressler N and the Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Effects of verteporfin therapy on contrast sensitivity. Results from the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation-TAP report No. 4. *retina* 2002;22:536-444.
- 157 McClure ME, Hart PM, Stevenson MR, Chakravarthy U. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *Br J Ophthalmol* 2000;84:244-250.

- 158 Leat SJ, Woodhouse JM. Reading performance with low vision aids: relationship with contrast sensitivity. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993;13:9-16.
- 159 Marron JA, Bailey IL. Visual factors and orientation-mobility performance. *Am J Optom Physiol Opt* 1982;59:413-426.
- 160 Evans DW, Ginsburg AP. Contrast sensitivity predicts age-related differences in highway-sign discriminability. *Hum Factors* 1985;27:637-642.
- 161 Ladewing M, Graus M, Foester M et al. Cone dysfunction in patients with late-onset cone dystrophy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1557-1561.
- 162 Schuchard RA. Validity and interpretation of amsler grid reports. *Arch Ophthalmol* 1993;111:776-780.
- 163 Preferential Hyperacuity Perimeter (PHP) Research Group. Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina* 2005;25:296-303.
- 164 Fujii G, De Juan E Jr, Humayun M et al. Characteristics of visual loss by scanning laser ophthalmoscope microperimetry in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1067-1078.
- 165 Aulhorn E. Übre fixationsbreite und fixationsfrequenz beim lesen gerichteten torturen. *Plügers Arch Physiol* 1953;257:318-328.
- 166 Marín F, Gómez-Ulla F. Degeneración macular exudativa asociada a la edad. In: Gómez-Ulla F, Marín O, Ramírez JM, Triviño A (Eds). *La mácula senil*. Edika-Med, Barcelona 1993;127-153.
- 167 Bird AC. Bruch's membrane change with age. *Br J Ophthalmol* 1992;76:166-168.
- 168 Bird AC, Marshall J. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986;105:674-682.
- 169 Diseases causing choroidal exudative and hemorrhagic localized (disciform) detachment of the retina and retinal pigment epithelium. In: Gass JDM (Ed). *Stereoscopic atlas of macular diseases; diagnosis and treatment*. Patterson AS, Missouri (USA) 1997;49-286.
- 170 Gass JDM. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch; a sign of occult choroidal neovascularization. *Retina* 1984;4:205-220.
- 171 Gass JDM. Radial chorioretinal folds; a sign of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1016-1018.
- 172 Gómez-Ulla F, Corcóstegui B. *Angiografía fluoresceínica y láser*. Ed Imprenta Universitaria. Universidad de Santiago de Compostela. Sociedad Española de Oftalmología, Santiago de Compostela 1988;16-23.

- 173 Coscas G. Dégénérescences Maculaires Liées à l'Age. Masson ed. Societé Fr Ophthalmologie, Paris 1990;15-55.
- 174 Soubrane G. Age-related macular disease. In: Richard G (Ed). Fluorescein and ICG angiography. Thieme Medical Publishers, N York (USA) 1998;142-185.
- 175 Pagliarini S. Maculopatía y degeneración macular relacionada con la edad. In: Hamilton P (Ed). Atlas de la Retina. Martín Dunita Ltd, Londres (UK) 1998;219-248.
- 176 Verteporfin Roundtable Participants. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: Update. Retina 2005;25:119-134.
- 177 Olsen TW, FENA X, Kasper TJ et al. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2004;111:250-255.
- 178 Pualeikhoff D, Spital G, Wessing A. Lasercoagulation in AMD. In: Holz FG, Pualeikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Eds). Age-related macular degeneration. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2004;127-135.
- 179 Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA et al. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina 1992;12:191-223.
- 180 Guyer DR, Yannuzzi LA. Occult choroidal neovascularization. In: Yannuzzi LA, Flower RW, Slakter JS (Eds). Indocyanine green angiography. Mosby, St Louis, Missouri (USA) 1997;157-180.
- 181 Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS et al. Classification of choroidal neovascularization by digital indocyanine green videoangiography. Mosby, St. Louis (USA) 1997;157-180.
- 182 Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF et al. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). Retina 1990;10:1-8.
- 183 Yannuzzi LA, Negrao S, Lida T et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. Retina 2001;21:416-434.
- 184 Brancato R, Tremolada G. Tomografía de coherencia óptica en la degeneración macular asociada a la edad. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Proust Science, 2005;173-178.
- 185 Brancato R, Lumbroso B. Guide to optical coherence tomography interpretation. Roma. Innovation-New-Communication, 2004.
- 186 Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular disease with optical coherence tomography. Ophthalmology 1995; 102: 217-29.
- 187 Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, et al. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 1588-94.

- 188 Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1135-42.
- 189 Hee MR, Brumal CR, Puliafito CA et al. OCT of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996;103:1260-1270.
- 190 Duch F, Duch F. Los láseres en oftalmología. Soc Catalana de Oftalmología y C Pujadles, Barcelona 1988;21-43.
- 191 L'Esperance, FA, Jr. Ophthalmic lasers. 3rd ed, CV Mosby, St Louis 1989.
- 192 Gómez-Ulla F, Olmedo M, Abrales M. Fotocoagulación con láser en la DMEA exudativa. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Proust Science, 2005;206-224.
- 193 Peyman GA, Raichand M, Zeimer RC. Ocular effects of various laser wavelengths. *Surv Ophthalmol* 1984;28:391-404.
- 194 Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-918.
- 195 Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. *Ophthalmology* 1989;96:1526-1534.
- 196 Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1242-1257.
- 197 Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization: five years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994;112:500-509.
- 198 Macular Photocoagulation Study Group. The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with Krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1995;113:190-194.
- 199 Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:503-512.
- 200 Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomized trial by argon laser photocoagulation. *Brit J Ophthalmol* 1982;66:745-753.
- 201 Flower RW, Staurengi G Tratamiento de los vasos nutricios de la neovascularización coroidea. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Proust Science, 2005;225-244.

- 202 Shariga F, Ojima Y, Matsuo T et al. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998;105:662-669.
- 203 Staurengi G, Orzalesi N, La Capria A et al. Laser treatment of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascular membranes: A revision using dynamic indocyanine green angiography. *Ophthalmology* 1998;105:2297-2305.
- 204 Staurengi G. Termoderapia transpupilar. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;245-249.
- 205 Palanker D, Blumenkranz MS, Weitre JJ. *Retinal Laser Therapy: Biophysical Basis and Applications*. In: Ryan JS; (Ed). *Retina*. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2006;539-553.
- 206 Ali F. A Comprehensive overview of transpupillary thermotherapy (TTT). Japanese Society of Ophthalmic Surgeons Congress. January 25-27;2002. Hiroshima, Japón.
- 207 Svaasand LO. Laser-induced hyperthermia: physics considerations and limitations. *Lasers Surg Med* 1988;8:182-182.
- 208 De Juan E, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1988;105:25-29.
- 209 Navarro R, Mateo C. Cirugía de la hemorragia submacular y de la neovascularización coroidea en la DMAE. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;309-316.
- 210 Submacular surgery trials research group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Ophthalmic findings. SST report N° 11. *Ophthalmology* 2004;111:1967-1980.
- 211 Mateo C, Pérez Belmonte L, Navarro R, Monés J. Translocación macular. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;317-329.
- 212 Arias L, Monés J. Terapia fotodinámica. In: Monés J and Gómez-Ulla F, (Ed). *Degeneración macular asociada a la edad*. Barcelona: Proust Science, 2005;251-282.
- 213 Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
- 214 Schmidt-Erfurth U, Diddens H, Birngruber R, Hasan T. Photodynamic targeting of human retinoblastoma cells using covalent low-density lipoprotein conjugates. *Br J Cancer* 1997;75:54-61.
- 215 Finger VH. Vascular effects of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg* 1996;14:323-328.

- 216 Richter AM, Nelly B, Chow J et al. Preliminary studies on a more effective phototoxic agent than hematoporphyrin. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:1327-1332.
- 217 Richter AM, Waterfield E, Jain AK et al. Photosensitising potency of structural analogues benzoporphyrin derivate(BPD) in a mouse tumor model. *Br J Cancer* 1991;63:87-93.
- 218 Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;4:2147-2154.
- 219 Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization by age-related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-1173.
- 220 Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization by age-related macular degeneration. Results of retreatment in a phase I and II study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-1187.
- 221 Treatment of AMD with PDT Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in AMD with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
- 222 Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: Two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- 223 Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – VIP Report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.
- 224 Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:830-841.
- 225 Schlotzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;40:748-757.
- 226 Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-4480.
- 227 Bressler NM. New photodynamic therapy investigations. *Retina Subspecialty Day. American Academy Ophthalmology, New Orleans* 2001.

- 228 Eter N, Vogel A, Inhetvin-Hutter C, Spitznas M. Interval reduction of photodynamic therapy in age-related macular degeneration is not advantageous. A pilot project. *Der Ophthalmologe* 2003;4:314-317.
- 229 Michels S, Wachtlin J, Gamulescu MA, et al. Comparison of early retreatment with standard regimen in verteporfin therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:2070-2075.
- 230 TAP and VIP Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Meta-analysis of 2-year safety results in three randomized clinical trials. TAP and VIP Study Report No. 4. *Retina* 2004;24:1-12.
- 231 Gelisken F, Inhoffen W, Partsch M et al. Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518-520.
- 232 Pece A, Introini U, Bottoni F, Brancato R. Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 2001;21:661-665.
- 233 Postelmans L, Pasteels B, Coquelet P et al. Severe pigment epithelial alterations in the treatment area following photodynamic therapy for classic choroidal neovascularization in young females. *Am J Ophthalmol* 2004;138:803-808.
- 234 Theodossiadis GP, Panagiotidis D, Georgalas IG et al. Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:13-18.
- 235 Battaglia Parodi M, Da Pozzo S. Hot spots after photodynamic therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:671-673.
- 236 Manssur AM, Hussein ZM, Schakal AR. Macular hole following photodynamic therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002;33:511-513.
- 237 Cohen SY, Bulik A, Tadayoni R, Quentel G. Visual hallucinations and Charles Bonnet syndrome after photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003;87:977-979.
- 238 Beaumont P, Lim CS, Chang A et al. Acute severe vision decrease immediately after photodynamic therapy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:977-979.
- 239 Cursiefen C, Chen L, Borges LP et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004;113:1040-1050.
- 240 Tanner V, Kanski JJ, Frith PA. Posterior sub-Tenon's triamcinolone injections in the treatment of uveitis. *Eye* 1999;13(Pt 5):703-704.

- 241 Ishibashi T, Miki K, Sorgente N et al. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1985;103:708-711.
- 242 Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:34-40.
- 243 Danis RP, Bingaman DP, Yang Y, Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 1996;103: 2099-2104.
- 244 Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE. Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in a laser-treated rat model. *Arch Ophthalmol* 2001;119:399-404.
- 245 Okada N, Fushimi M, Nagata Y et al. Evaluation of angiogenic inhibitors with an in vivo quantitative angiogenesis method using agarose microencapsulation and mouse hemoglobin enzyme-linked immunosorbent assay. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:952-957.
- 246 Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998;341:309-315.
- 247 Matsuda S, Gomi F, Oshima Y, et al. Vascular endothelial growth factor reduced and connective tissue growth factor induced by triamcinolone in ARPE19 cells under oxidative stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1062-1068.
- 248 Obata R, Inoue Y, Iriyama A, et al. Triamcinolone acetonide suppresses early proangiogenic response in RPE cells after photodynamic therapy in vitro. *Br J Ophthalmol* 2007;91:100-104.
- 249 Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4473-4480.
- 250 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:7227-7232.
- 251 Penfold L, Wong JG, Gyory J, Billson FA. Effects of triamcinolone acetate on microglial morphology and quantitative expression of MHC-II in exudative age-related macular degeneration. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:188-192.
- 252 McCuen BW II, Bessler M, Tano Y et al. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1981;91:785-788.

- 253 Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 1982;93:415-417.
- 254 Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of triamcinolone acetate from vitreous. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1567-1569.
- 255 Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003;110:1517-1525.
- 256 Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetate for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005;112:301-304.
- 257 Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 344-7.
- 258 Ergun E, Maar N, Ansari-Shahrezaei S et al. Photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:10-16.
- 259 Fackler TK, Reddy S, Rearely S et al. Retrospective review of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:701-705.
- 260 Frimpong-Boateng A, Bunse A, Rüfer F and Roider J. Photodynamic therapy with intravitreal application of triamcinolone acetate in age-related macular degeneration: functional results in 54 patients. *Acta Ophthalmol* 2009;87(2):183-187.
- 261 Schadlu R, Kymes SM, Apte RS. Combined Photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: effect of initial visual acuity on treatment response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1667-1672.
- 262 Singh CN, Saperstein DA. Combination treatment with reduced-fluence photodynamic therapy and intravitreal injection of triamcinolone for subfoveal choroidal neovascularization in macular degeneration. *Retina* 2008;28(6):789-793.
- 263 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:14-22.
- 264 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetate combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;141:638-645.

- 265 Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Zarbin MA. Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration: 2-year outcome. *Retina* 2007;27:458-461.
- 266 Piermarocchi S, Sartore M, Lo Guidice G et al. Combination of photodynamic therapy and intraocular triamcinolone for exudative age-related macular degeneration and long-term choroidal macular atrophy. *Arch Ophthalmol* 2008;126(10):1367-1374.
- 267 Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon LM, et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization. One-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006;113:2243-2250.
- 268 Chaudhary V, Mao A, Hooper PL, Sheidow TG. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007;114:2183-2189.
- 269 Chan W-M, Lai TY, Wong AL et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:337-341.
- 270 Nicolo M, Ghiglione D, Lai S, et al. Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina* 2006;26:58-64.
- 271 Hussain N, Das T. Combination therapy of intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization. *Indian J Ophthalmol* 2006;54:247-250.
- 272 Ruiz-Moreno JM, Montero JA and Barile S. Triamcinolone and PDT to treat exudative age-related macular degeneration and submacular hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:426-434.
- 273 Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S et al. Photodynamic therapy and high-dose intravitreal triamcinolone to treat exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:602-612.
- 274 Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-598.
- 275 Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-190.
- 276 Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-1487.
- 277 Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154-162.

- 278 Campochiaro PA,. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol* 2000;184:301-310.
- 279 Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M et al. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology* 2001;108:705-710.
- 280 Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002;22:143-152.
- 281 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-2816.
- 282 The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) clinical trial group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005; 25:815-827.
- 283 The VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) clinical trial group. Pegaptanb sodium for neovascular age-related macular degeneration. Two-year safety results the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
- 284 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
- 285 Brown DM, Kaiser PK, Michels S et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1431-1444.
- 286 Spaide RF, Laud K, Fine HF et al. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 287 Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 288 Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009;29:875-912.
- 289 Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol* 1997;41:129-138.
- 290 Severin SL, Harper JY, Culver JF. Photostress test for the evaluation of macular function. *Arch Ophthalmol* 1963;70:593-597.
- 291 Tengroth B, Hogman B, Linde CJ et al. Readaptation time after photostress. Readaptation time as a function of oxygen concentration. *Acta Ophthalmol* 1967;54:507-516.
- 292 Zeiss C. Optical Coherence Tomographer Model 3000 User Manual. PN 52826-1. Rev A 1/2002.

- 293 Hida T, Chandler D, Arena JE et al. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101:190-195.
- 294 Reinke MH, Cankis C, Husain D et al. Verteporfin photodynamic therapy retreatment of normal retina and choroid in the cynomolgus monkey. *Ophthalmology* 1999;106:1915-1923.
- 295 Peyman GA, Kazi AA, Unal M et al. Problems with and pitfalls of photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2000;107:29-35.
- 296 Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB et al. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002;134:566-576.
- 297 Schmidt-Erfurth U, Laqua H, Schlötzer-Schrehardt U et al. Histopathological changes following photodynamic therapy in human eyes. *Arch Ophthalmol* 2002;120:835-844.
- 298 Schlötzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:748-757.
- 299 Ishibashi T, Murata T, Hangai M et al. Advanced glycation end products in age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1629-1632.
- 300 Arias L, García-Arumi J, Ramón JM et al. Optical coherence tomography analysis of a randomized study combining photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:245-254.
- 301 Salinas-Alamán A, García-Layana A, Maldonado MJ et al. Using optical coherence tomography to monitor photodynamic therapy in age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2005;140:23-28.
- 302 Rogers AH, Martidis A, Greenberg PB, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings following photodynamic therapy of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 566-76.
- 303 Costa RG, Farah ME, Cardillo JA, et al. Immediate indocyanine green angiography and optical coherence tomography evaluation after photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization. *Retina* 2003 ;23: 159-65.
- 304 Van de Moere A, Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography following photodynamic therapy for choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol* 2006;90:304-306.
- 305 Moutray T, Alarbi M, Mahon G et al. Relationships between clinical measures of visual function, fluorescein angiographic and optical coherence tomography features in patients with subfoveal choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2008;92:361-364.

- 306 Keane PA, Liakopoulos S, Chang KT et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:2206-2214.
- 307 Ting TD, Mila O, Cox Ta et al. Decreases visual acuity associated with cystoids macular edema in neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120:731-737.
- 308 Sahni J, Stanga P, Wong D and Harding S. Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: a cross sectional study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:316-320.
- 309 Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1. *Am J Ophthalmol* 2003;103:407-418.
- 310 Arias L, Pujol O, Berniell J et al. Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of predominantly classic lesions in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005;89:312-315.
- 311 Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):791-796.
- 312 Hida T, Chandler D, Arena JE and Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101:190-195.
- 313 Jager RD, Aiello LP, Patel SC and Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24:676-698.
- 314 Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS and Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-189.
- 315 Iwama D, Otani A, Yodoi Y et al. Photodynamic therapy combined with low-dose intravitreal triamcinolone acetonide for age-related macular degeneration refractory to photodynamic therapy alone. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1352-1356.
- 316 Klais CM, Ober MD, Freund KB et al. Choroidal infarction following photodynamic therapy with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1149-1153.
- 317 Blaha GR, Wertz FD, Marx JL. Profound choroidal hypoperfusion after combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39(1):6-11.