

Degeneración macular relacionada con la edad

Macular degeneration related to age

Dra. Iris Chávez Pardo^I; Dra. Doris González Varona^{II}; Dania Idelisa de Miranda Remedios^{III}

^I Especialista de II Grado en Oftalmología. Instructor. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Manuel Ascunse Doménech" Camagüey. Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Oftalmología.

^{III} Especialista de I Grado en Anestesiología y Reanimación.

RESUMEN

La degeneración macular relacionada con la edad es una de las causas de ceguera en los pacientes mayores de 60 años. La misma se caracteriza por un número de síntomas como la disminución de la visión, metamorfopsias, macropsias, micropsias, escotoma central. Es una enfermedad que debe ser diagnosticada a tiempo porque puede conducir a la ceguera. Se clasifica en atrófica o seca y exudativa o húmeda, la húmeda o exudativa es la de peor pronóstico. Con el avance de la tecnología en Oftalmología se ha logrado detener con nuevos métodos de tratamiento como la terapia fotodinámica y los antiangiogénicos: Macugen, Lucentis, Avastin, +esteroides). Esta enfermedad aún representa un problema de salud mayor y produce substancial ceguera. Por todo lo anterior es que se decidió realizar la presente revisión bibliográfica.

DeCS: degeneración macular/diagnóstico; anciano; fotoquimioterapia; inhibidores de la angiogénesis; ceguera

ABSTRACT

The macular degeneration related to age is one of the blindness causes in patients older than 60 years. It is characterized for a number of symptoms as the decrease of vision, metamorphopsias, macropsias, micropsias, central scotoma. It is a disease that should be diagnosed on time because can conduct to blindness. It is classified in atrophic or dry and exudative or humid, the humid or exudative is of worst prognosis. With the advance of technology in Ophthalmology has managed to stop with new methods of treatment as the photodynamic therapy and the antiangiogenic: Macugen, Lucentis, Avastin, + steroids). This disease still represents a problem of greater health and produces substantial blindness. For all the previous things was decided to perform the present bibliographical review.

DeCS: Macular degeneration/diagnosis; aged; photochemotherapy; angiogenesis inhibitors; blindness

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de ceguera irreversible en los países industrializados con una prevalencia del 13 % en el grupo de los 85 años. La etiopatogenia de esta enfermedad es desconocida, aunque se piensa que la DMAE puede estar determinada genéticamente, incluso cuando los factores ambientales ejercen gran influencia. En las últimas décadas esta enfermedad ha sido objeto de investigación creciente dirigida a conocer sus causas y factores de riesgo, entre los que destacan los genéticos.

El gen de la apolipoproteína E (APOE) es el primer gen de susceptibilidad relacionado con la DMAE. La APOE es una proteína plasmática polimórfica de 299 aminoácidos implicada en el transporte de colesterol y otros lípidos que se ha demostrado en drusas y en depósitos basales. Se sintetiza fundamentalmente en el hígado, el cerebro es el segundo órgano de síntesis. En el epitelio pigmentario retiniano existe una regulación en la expresión de la APOE. Se presenta en tres isoformas E2, E3, E4, codificadas por tres alelos e2, e3, y e4, de un único locus en el cromosoma 19. En la población general la frecuencia de e2 es de un 5 %, la del alelo e3 es de un 85 % y la del alelo e4 es del 10 %. En diferentes trabajos se ha establecido que ser portador de un alelo e4 es un factor de protección de DMAE .El genotipo APOE podría

explicar un 50 % de la variabilidad genética de esta enfermedad. Otros trabajos demuestran una falta de asociación entre APOE y DMAE familiar.¹

Otros autores no recomiendan el uso del genotipo APOE como un test de diagnóstico de DMAE, pero consideramos que es importante para establecer grupos de intervención con medidas de prevención desde el inicio de los primeros síntomas.

Autores han demostrado que el alelo e4 de la APOE no es un factor de protección para la degeneración macular asociada a la edad y se asocia a un mayor riesgo de desarrollarla.²

La prevalencia de DMAE tardía es de 0.2 % en el grupo de edad entre los 55 y 64 años, aumentando hasta el 13 % en el grupo de 85 años. Se estima que el número de pacientes con DMAE se multiplicará por dos en el año 2020. Actualmente las opciones terapéuticas para la DMAE están exclusivamente limitadas a la forma neovascular y con poco éxito. Desde el punto de vista de la salud pública hay recomendaciones de prevención: dejar de fumar, prevenir la exposición prolongada al sol, consumir regularmente verduras y pescado azul. No obstante, resulta difícil establecer su eficacia. Estas recomendaciones deben ir dirigidas especialmente a sujetos de riesgo^{3,4}, por razones genéticas: formas familiares de DMAE y algún fenotipo de la APOE. La DMAE es una dolencia multifactorial en la que los estudios dan gran importancia a los factores genéticos. Recientemente *Hageman et al*², estudiando el gen del factor F (HF₁/CFH) en una población de 900 pacientes con DMAE y 400 controles, demuestran la asociación entre DMAE y haplotipos de predisposición (HF₁ SNPs) y haplotipo de protección. *Klein et al*⁶ encuentran asociación entre DMAE y variantes en el gen del factor F, así los individuos homocigotos para el alelo de riesgo tienen una probabilidad de DMAE aumentada en 7.4.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE), descrita por primera vez por Pagenstecher y Gente en 1876, suele iniciar sus manifestaciones por encima de la sexta década. A nivel del fondo de ojo, se observan depósitos blanco-amarillentos (drusas), que acaban alterando la interfaz coroides-retina afectando la irrigación de los fotorreceptores y, en muchos casos, dependiendo del tipo, confluencia, tamaño y localización de las drusas respecto a la fóvea, pueden degenerar o evolucionar hacia una neovascularización coroidea (DMAE neovascular) o placa de atrofia (DMAE atrófica). La DMAE es la principal causa de ceguera legal en los países desarrollados, la OMS estima que la población de 60 o más años de edad se duplicará durante los próximos 20 años.⁵

Aunque la causa de ambas enfermedades no está claramente establecida, se sabe que su origen es multicausal, tanto en base a factores genéticos como adquiridos. Entre los factores genéticos relacionados con la EA se encuentran la historia familiar, la mutación precoz del gen de la proteína precursora de amiloide (APP) o de la presenilina 1 (PS1) o presenilina 2 (PS2) o el genotipo ApoE (alelos E₂,E₃,E₄), implicado en el transporte del colesterol, con acciones diferentes ya que mientras la forma alélica E4 incrementa el riesgo de padecer la EA (enfermedad de Alzheimer), el alelo E2 parece proteger de la enfermedad, son factores adquiridos, la edad, el sexo femenino, la dieta hipercalórica y rica en ácidos grasos saturados y la obesidad. Con respecto a la DMAE, son factores de riesgo relacionados con su aparición, la raza blanca, edad avanzada, sexo femenino, hábito tabáquico, hipercolesterolemia, la exposición solar, ojos claros, hipermetropía, cirugía previa de cataratas, además de los antecedentes familiares.^{6,7}

Con relación a los factores de riesgo para el desarrollo, tanto de EA como de DMAE, algunos autores consideran al tabaco y la presencia de ojos claros. Sí existe coincidencia con otros autores entre el colesterol elevado y ambas dolencias, haciendo responsable a la Apo E como proteína transportadora de colesterol (la presencia de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la exposición solar para ambas enfermedades). La relación que tiene la DMAE con la exposición solar y la cirugía previa de cataratas es directamente proporcional, a edad, la raza ,APF, fototoxicidad, hiperopia, drusen.^{8,9}

Diferentes estudios constataron que la arterioesclerosis y el tabaco unidos potencian su efecto neurodegenerativo. La arteriosclerosis produce un engrosamiento de la membrana de Bruch en la DMAE y un aumento en la angiopatía amiloide en la EA, condicionantes de la disminución del flujo vascular y de daño endotelial, mientras que el tabaco genera neurotoxicidad al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos.¹⁰⁻¹²

Se compararon retinas de una población mayor con y sin EA, considerando el número de células de la capa ganglionar, su distribución, densidad, proyecciones centrales y propiedades fisiológicas, se observaron los defectos tempranos de la retina en la población con Alzheimer.

*Dodart et al*¹³ justifican la relación entre la EA y la DMAE, establecen que los depósitos de drusas contienen una variedad de moléculas inmunomoduladoras que desencadenan eventos inflamatorios locales y activan la cascada de complemento, degenerando las células de los fotorreceptores. Postulan que este proceso inflamatorio crónico es el

elemento patogénico primario más importante de la DMAE. El b-amiloide se ha implicado como el activador principal, ya que forma parte estructural del componente vesicular dentro de la drusa. Este proceso de activación del complemento desencadena la atrofia del epitelio pigmentario de la retina, la generación de drusas y la patogenia de la DMAE.

Se demuestra que la herencia de la apolipoproteína E4 va unida tanto a la EA, como a la DMAE, estableciendo una relación protectora de la apolipoproteína E4 para la DMAE exudativa, pero de riesgo para el EA, por lo que es necesario buscar otros factores patogénicos comunes; así como, también, que la acumulación de drusas en la mácula es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DMAE. Los resultados de sus estudios establecieron que los remanentes celulares derivados de las células del epitelio pigmentario de la retina, depositados entre la lamina basal de la misma y la membrana de Bruch contribuían al estímulo inflamatorio crónico y a una posterior formación de drusas, lo que coincide con otros autores. Este hecho, podría conducir a la pérdida de la visión progresiva en la porción central de la mácula. Resultados que apoyan a la inflamación local como un papel importante en la génesis de las drusas y sugieren que este proceso es similar al que ocurre en otras enfermedades relacionadas con la edad, como la EA y la arteriosclerosis.¹⁴⁻¹⁶

La relación funcional entre las drusas y la DMAE ha sido y continúa y constituye motivo de controversia, por considerarse, por un lado, que la formación de las drusas es un proceso normal en el envejecimiento, mientras que por el otro se establece que constituyen una etapa temprana de la degeneración macular atrófica o exudativa. Muchos de los acúmulos proteicos asociados a las drusas han sido identificados como responsables en la patogenia de otras enfermedades como la EA, arteriosclerosis y amiloidosis, abriendo la posibilidad de orígenes comunes. La Apo E es una proteína transportadora de colesterol que está presente en las drusas duras y blandas, en el cerebro una de las funciones de la Apo E es la de regular el colesterol durante el proceso de remodelación neuronal. La herencia del alelo E de la apolipoproteína está implicada en la patogenia de la arteriosclerosis y de la EA, pero con un riesgo disminuido de DMAE exudativa.¹⁷

Sinonimia

Degeneración macular senil.

Maculopatía senil exudativa.

Degeneración maculo coroidea senil.

Maculopatía del envejecimiento.

Enfermedad disciforme de la mácula en el grupo etáreo de más de 50 años.

Prevalencia

Es más frecuente en mujeres y en blancos.

En Estados Unidos al menos 10 % de las personas entre 65–75 años sufren DMRE, 30 % de 75–85 años, en mayores de 85 años aumenta la prevalencia.¹⁴

Métodos de examen a realizar para el diagnóstico

1. Agudeza visual.
2. Reflejos pupilares.
3. Examen con lentes de contacto y de no contacto en lámpara de hendidura.
4. Rejilla de amsler.

Exámenes a indicar a un paciente con degeneración macular relacionada con la edad.

1. OCT
2. Foto del fondo de ojo.
3. Microperimetria.
4. Angiografía.

Etiopatología

La piedra angular de degeneración macular senil y de las maculopatías debidas al envejecimiento son la aparición de drusas. Estas son puntos pequeños, blancos bajo la retina en el nivel de la membrana de Bruch. Se conocen dos tipos de drusas, las drusas duras y las blandas. Las drusas duras suelen ser menores de $63\mu\text{m}$ y tienen una forma aplanada en las fotografías estereoscópicas, mientras que las mayores de $125\mu\text{m}$ se suelen clasificar como drusas blandas ($125\mu\text{m}$ es el diámetro aproximado de las venas retinales en el borde del disco óptico). Histológicamente, las drusas duras son acumulaciones nodulares de material hialino en la parte externa de la membrana basal del epitelio pigmentado de la retina. Por su parte, las drusas blandas se consideran agrupaciones de drusas duras. Además, existen las drusas blandas indistintas que son desprendimientos localizados del epitelio retinal y que pueden agruparse para formar un desprendimiento drusenóide retinal.¹⁵

Otras drusas

Drusas mixtas: tienen bordes difusos como las blandas y un aspecto bastante plano como las duras.

Drusas nodulares: son lesiones subretinianas pequeñas, en gran número, de tamaño uniforme, discretas, redondas, algo elevadas. Se identifican más por angio que por clínica.

Drusas calcificadas: cualquier tipo de drusas puede adquirir un aspecto reblandeciente provocado por una calcificación distrófica.

La neovascularización coroidea, la causa principal de la pérdida de visión no se detecta en las fotografías del fondo de ojo, es necesaria la angiografía fluoresceínica para su diagnóstico. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos en los que esta técnica no es práctica, se deduce la neovascularización coroidea a partir de manifestaciones secundarias visibles en el fondo del ojo (edema de la retina, exudados duros, desprendimientos del epitelio pigmentado, fibrosis sub-retiniana y otras).^{18,19}

Las neovascularizaciones coroideas se clasifican en clásicas y ocultas, de acuerdo con su comportamiento angiográfico. Las neovascularizaciones clásicas se caracterizan por un área claramente definida de hiperfluorescencia en los primeros fotogramas del angiograma, discerniéndose ocasionalmente los nuevos vasos. Las neovascularizaciones coroideas ocultas se caracterizan por desprendimientos fibrovasculares, unas elevaciones del epitelio pigmentado de la retina que muestran una fluorescencia moteada entre 1 y 2 minutos de la inyección del contraste, y una fluorescencia tardía de origen indeterminado que se observa entre los 2 y 5 minutos de la inyección. Los estudios histopatológicos han puesto de manifiesto que en la neovascularización clásica los vasos neoformados se encuentran dentro y debajo del epitelio retinal, mientras que en la forma oculta, los vasos son externos al epitelio.²⁰

Los factores nutricionales han despertado mucho interés debido a la posibilidad de una intervención terapéutica. Muchos autores explican la degeneración macular senil y las maculopatías como el resultado de un ataque foto-oxidativo, por lo que los nutrientes con propiedades antioxidantes han sido muy estudiados. Aunque los resultados de los estudios realizados no descartan un efecto de algunas sustancias como la vitamina A o los carotenoides vegetales, el tocoferol, la vitamina C y el zinc o selenio, tampoco se han encontrado efectos protectores significativos en la mayor parte de los estudios.^{21,22}

Ocasionalmente se ha observado un pequeño efecto con algunos carotenoides (luteína presente en la zanahoria y el tomate y zeaxantina presente en las espinacas) e igualmente, el consumo moderado de vino tinto ha mostrado estar relacionado con un menor desarrollo de degeneración macular y maculopatías.²³

Desde el punto de vista histológico, la característica principal de la degeneración macular senil y de las maculopatías relacionadas con el envejecimiento es una capa continua de fino material granular depositado en la parte interna de la membrana de Bruch, en la base de las células del epitelio retinal pigmentado. Estos depósitos están formados por productos de desecho de la fagocitosis de los fotorreceptores, lipofuscinas y colesterol eterificado.^{24, 25}

Los estudios sobre los factores angiogénicos comenzaron a finales del siglo pasado. En 1997 se aplicó por primera vez la terapia antiangiogénica para tratar pacientes con cáncer y en 1999 para el tratamiento de la DMAE. En terapia ocular, el primer fármaco inhibidor de la neovascularización ha sido aprobado por la FDA en diciembre de 2004.

Todavía no está completamente comprendida la secuencia patogénica de la NVC, pero si se conocen varios objetivos hacia los que dirigir los tratamientos. Existe un estímulo inicial (fototoxicidad, estrés oxidativo, disminución del flujo sanguíneo coriocapilar, acúmulo de bioproductos del metabolismo lipídico, activación del complemento, alteraciones en la membrana de Bruch.) que induciría una producción de factor de crecimiento endotelial (VEGF) de forma patológica. Los polimorfonucleares y macrófagos secretan VEGF, poseen receptores para el VEGF, producen citoquinas y proteasas y participan en la ruptura de la barrera hematorretiniana. Dentro de las enzimas, se conocen las metaloproteinasas como degradadoras de la matriz extracelular y favorecedoras de la acción de los factores angiogénicos.

26

Se ha demostrado la importancia del VEGF como mediador de la neovascularización coroidea y del incremento de la permeabilidad vascular. Además tiene propiedades proinflamatoria y neuroprotectora. Se ha comprobado su existencia tanto en el ojo normal (en células endoteliales y en el células del epitelio pigmentario de la retina) como en membranas neovasculares coroides (extraídas quirúrgicamente o de autopsias). Otros factores estimuladores e inhibidores del crecimiento están también implicados en la neoangiogénesis aunque sus papeles no son tan claros. Al menos existen 6 isoformas humanas de VEGF: 121, 145, 165, 183, 189 y

206. El bloqueo selectivo de la isoforma 165 preferentemente inhibe la neovascularización retiniana patológica sin efectos sobre la vascularización retiniana fisiológica.²⁷⁻²⁹

La unión de VEGF a su receptor induce una cascada de señales intracelulares que lleva a proliferación de células endoteliales vasculares, migración y aumento de la permeabilidad vascular.³⁰⁻³³

Los tratamientos podrían actuar en varios niveles

1. Degradando el RNA mensajero de VEGF por pequeños RNA que lo interfieran (RNAi).
2. Secuestrando el VEGF, mediante aptámeros anti-VEGF (pegaptanib sódico), anticuerpos monoclonales anti-VEGF (ranibizumab) o con análogos solubles del receptor de VEGF (sFlt-1).
3. Bloqueando los receptores VEGF (sobre todo VEGFR-2) por ejemplo con anticuerpos anti-VEGFR.
4. Inhibiendo la cascada intracelular de la tirosin-quinasa.
5. Actuando sobre los pasos siguientes que originan proliferación, migración y proteólisis. Al ser menos específico bloquearía también vías no mediadas por el VEGF, por lo que supuestamente debería ser más potente, por ejemplo, el acetato de anecortave y la triamcinolona.

DMRE seca, no exudativa, atrofia geográfica. Características generales

Es el tipo más frecuente.

Responsable del 90 % de los casos con DMRE.

Es el más difícil de diagnosticar porque se puede confundir con el FO senil.

Pronóstico visual puede ser bueno.

Suele derivar de una atrofia lentamente progresiva del EPR y los fotorreceptores, aunque en algunos casos puede seguir al colapso de un desprendimiento del EPR.

Signos de degeneración macular

Hiperpigmentación focal del EPR.

Desarrollo de áreas circulares bien circunscritas de atrofia del EPR asociadas con varios grados de pérdida de la coriocapilar.

Los vasos coroideos más grandes pueden volverse prominentes dentro de las áreas atróficas y desaparecen las drusas preexistentes (atrofia geográfica).

DMAE seca

Drusen: Depósitos de material extracelular por debajo del EPR.

Tipos de Drusen:

- **Drusen duros:** pequeños (< 63 micras), bordes nítidos, redondeados, amarillentos.
- **Drusen blandos:** > 63 micras, pálidos, irregulares, bordes imprecisos.
- **Drusen laminares:** Clínicamente parecidos a los duros, pero de localización más interna.

Tipos de atrofia

No asociado a drusen: Se inicia con cambios pigmentarios que llevan a la atrofia, respeta relativamente la fovea hasta etapas avanzadas.

No hay drusen o estos son escasos.

Asociado a drusen: Las alteraciones del EPR comienzan sobre las zonas de drusen. Estas áreas de atrofia confluyen y tienden a afectar más tempranamente el centro foveal.

Asociado a DEPR: Especialmente si es de naturaleza drusenoide.

Los cambios atróficos tienen lugar en DEPR de larga evolución, consecutivo a la aplanación espontánea de los mismos o después de un desgarro de EPR.

Angiografía con fluoresceína

1. Hiperfluorescencia tardía.
2. Al principio zonas de hipo o hiperfluorescencia.

Tratamiento. De la degeneración macular relacionada con la edad seca

Clásicamente el tratamiento de esta enfermedad consistía en:

Medidas preventivas: control de factores de riesgo conocidos y aporte de suplementos vitamínicos.

1. Eliminar el tabaco, evitar las exposiciones prolongadas a las radiaciones solares y control de la tensión arterial. La dieta debe ser rica en vegetales y aportar cantidades extras de sustancias antioxidantes, complejos vitamínicos y enzimáticos con luteína y

zeaxantina.^{1,2} En el estudio AREDS II se recomienda la ingesta diaria de 500mg vitamina C, 400 UI de vitamina E, 40mg de Zinc y 2mg de cobre. La cantidad óptima de luteína por cápsula al día es de 10mg. Estas dosis disminuyen un 25 % la posibilidad de padecer DMAE húmeda en el ojo contralateral, y reducen un 19 % la pérdida de visión moderada o severa del ojo ya afectado. Las diferencias fundamentales con el estudio AREDS I son la eliminación de los betacarotenos por asociar un mayor número de casos con cáncer de pulmón en pacientes fumadores y la reducción a la mitad de la dosis de zinc. La ozonoterapia y por último las ayudas ópticas (ayudas para baja visión) son otros de los tratamientos que se están realizando.^{3,4}

DMRE húmeda exudativa

Características generales

Responsable del 10 % de los casos.

Es menos frecuente, pero trae trastornos devastadores para la visión del paciente, más sintomática que la seca.

La pérdida de la visión central puede ocurrir en el plazo de pocos días.

Pronóstico visual malo.

En ella existen dos manifestaciones importantes

1. Desprendimiento del EPR.
2. Neovascularización coroidea.

Desprendimiento del EPR

1. Signos

Elevación en forma de cúpula, circunscrita en al polo posterior, de tamaño variable. El líquido sub-EPR puede ser transparente o turbio.

2. Angiografía fluoresceínica

La fluoresceína libre se almacena en el espacio sub-EPR dando lugar a un área de hiperfluorescencia.

3. Curso posterior del desprendimiento del EPR.

1. Resolución espontánea sin residuos.
2. Atrofia geográfica después de la resolución espontánea.
3. Desprendimiento de la retina sensorial.
4. Desarrollo de NVC oculta en un 30 %-60 % de los casos.
5. Desgarro del EPR.
6. Neovascularización coroidea.

Medidas terapéuticas: se pretende cerrar la neovascularización coroidea (NVC) mediante fotocoagulación con láser térmico para las lesiones extrafoveolares o terapia fotodinámica (TFD) para las lesiones yuxta o subfoveolares. Los resultados de este tratamiento difieren en relación al tipo de NVC y al tamaño de la lesión. En el momento actual se recomienda la aplicación de TFD en las lesiones pequeñas de todos los tipos angiográficos y en las grandes predominantemente clásicas u ocultas con progresión reciente y visión menor o igual a 20/50. Por lo tanto existe un subgrupo de membranas que no cubre la terapia con visudyne.

Estos tratamientos van enfocados hacia el estadio final de la NVC, pero no son específicos ni previenen la aparición de nuevos neovasos. Por eso las líneas de investigación de las nuevas terapias se orientan hacia factores concretos que intervienen en la patogénesis de la neovascularización.³⁵

La NV subretiniana comienza como una rotura de la membrana de Bruch, seguida por el desarrollo de capilares a partir de la coriocapilar que a través de esa rotura avanza hacia el EPR. Los neovasos proliferan y crecen debajo del EP y lo destruyen o dañan de tal modo que resulta imposible distinguirlos. Los vasos pueden sangrar y generar desprendimientos hemorrágicos del EPR, de la retina neurosensorial o de ambos.

La fuga desde los vasos puede deparar el DEP, la presión que alcanza el líquido debajo de la retina puede ser de grado suficiente para que penetre líquido en la retina sensorial lo cual depara la formación de un edema cistoideo de la retina suprayacente. Algunos de los componentes de este líquido pueden llegar a reabsorberse y entonces queda un precipitado de exudados intraretiniano y subretiniano.³⁶

Toda vez que los neovasos proliferan debajo de la retina, lo hacen finalmente acompañados de tejido fibroso el que determina la formación de cicatriz disciforme que se asocia con destrucción de las capas externas de la retina y del EP.

Signos clínicos que indican la presencia de membrana neovascular (MNV)³⁷⁻³⁹

1. Hemorragia subretiniana.
2. Acumulación subretiniana o intraretiniana de lípidos (exudados).
3. Lesión subretiniana gris verde o rosado amarillenta ligeramente sobrelevada y de tamaño variable.
4. Edema cístico de la retina sensorial suprayacente desprendida.

Elementos que ocultan una membrana

- Sangre.
- Lípido.
- DR.
- Tejido fibroso.
- Fibrina.
- Hiperplasia EPR.

Angiografía fluoresceínica

Hiperfluorescencia temprana en encaje del tejido NV subretiniano, luego hay fugas de estos neovasos, por lo tanto el fluorograma en su fase tardía, se caracteriza por hiperfluorescencia confluyente de la MNV, el espacio subretiniano y tejidos adyacentes.

Evolución

1. Desprendimiento hemorrágico del EPR.
2. Desprendimiento sensorial hemorrágico en 1-2 semanas.
3. Hemorragia vítrea.
4. Cicatrización subretiniana (disciforme).
5. Desprendimiento retiniano exudativo.

Tratamiento de la DMAE

1. Profiláctico.
2. Medicamentoso: vitaminas y antioxidantes.
3. FC láser de la NVC y de los vasos de alimentación
4. TFD.
5. Termoterapia transpupilar.
6. Antiangiogénicos: Macugen, Lucentis, Avastin, Esteroides.
7. Quirúrgico: C. Submacular, translocación macular.
8. Ayudas ópticas.

Prevención

La prevención de la evolución de la maculopatía a degeneración macular senil consiste en tomar medidas para evitar la neovascularización coroidea. La única medida de prevención primaria efectiva es la discontinuación del tabaquismo ya que el uso de antioxidantes como el b-caroteno, la vitamina C, el tocoferol o el zinc no han mostrado ningún efecto preventivo. Una vez establecida la maculopatía, tampoco los antioxidantes suplementados de zinc

han mostrado ser eficaces. La fotocoagulación con láser se fundamenta en el hecho de que las drusas desaparecen cuando se tratan con un láser de baja intensidad, recuperando la retina su aspecto casi normal. Desgraciadamente y a pesar de los diversos estudios clínicos realizados variando ligeramente el protocolo, la desaparición de las drusas no reduce el riesgo del desarrollo de la neovascularización coroidea.

Tratamiento ⁴⁰⁻⁴³

Los tratamientos actuales están, en gran mayoría, dirigidos a destruir los vasos neoformados.

Radiación ionizante: se ha propuesto la radiación ionizante, que inhibe el crecimiento vascular y la fibrosis, como un tratamiento de la degeneración macular senil. Aunque se han comunicado algunos resultados favorables, el estudio clínico "The German multicentre Radiation Therapy for Age-related macular Degeneration (RAD)", realizado en doble ciego controlado por placebo, no ha conseguido demostrar ningún efecto después de la aplicación de 16 Gy en 8 sesiones. Además, la aparición de vasculopatías en los pacientes tratados hace que la mayor parte de los autores descarten esta opción.

Fotocoagulación con láser: esta modalidad de tratamiento es, por el momento, la más estudiada en la degeneración macular senil. El objetivo de la fotocoagulación es la destrucción de la neovascularización mediante la energía térmica que se libera de los pigmentos oculares cuando estos reciben la luz del láser. Sin embargo, el calor producido destruye también los coriocapilares, el endotelio retinal pigmentado y los fotorreceptores. El grupo del "Macular Photocoagulation Study (MPS)" ha publicado una guía que recoge los procedimientos a seguir para minimizar los efectos colaterales de la fotocoagulación.

Los resultados de los estudios realizados por el MPS han demostrado que la fotocoagulación reduce sensiblemente la pérdida de visión causada por la neovascularización. Después de un seguimiento de cinco años, se obtuvo una pérdida grave de visión en el 48 % de los ojos tratados frente al 62 % en los ojos de control no tratados. Además, la agudeza visual fue mayor en los ojos tratados. Sin embargo, estos resultados aunque significativos son modestos y además, la fotocoagulación no impide la recurrencia de la neovascularización, aunque se ha sugerido que su progresión podría ser algo menor que en los ojos no tratados. ⁴⁴⁻⁴⁶

Terapia fotodinámica: la terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento utilizada para los tumores que se ha introducido recientemente para la degeneración macular senil "húmeda". El principio de esta técnica es la utilización de un fármaco fotosensibilizador que se une al tejido neovascular y que se activa al recibir la luz del láser. La luz del láser empleado en la terapia fotodinámica no es calorífica de modo que la temperatura de la retina solo aumenta muy ligeramente (2°C). Al activarse el fotosensibilizador, libera radicales libres o especies tóxicas oxigenadas que lesionan las células endotélicas de los vasos provocando su trombosis. Como estas especies reactivas tienen una vida muy corta no se difunden por los tejidos adyacentes. Después de una serie de estudios en animales utilizando verteporfina, se han realizado una serie de estudios clínicos en pacientes con degeneración macular senil. Los resultados de estos estudios en los que los pacientes fueron evaluados a los 12 y 24 meses muestran unos resultados variables según el tipo de degeneración macular, que van desde muy satisfactorios en el caso de degeneración macular clásica pura, hasta mediocres o casi nulos en la degeneración macular oculta pura .

Termoterapia transpupilar: esta técnica, que se desarrolló inicialmente para el tratamiento de melanomas de la coroides, utiliza un láser que crea una temperatura no coagulante en la parte externa de la retina y en la coroides. Por el momento, solo se han practicado algunos estudios piloto, con resultados prometedores en lo que se refiere a recuperación parcial de la visión.

Procedimientos quirúrgicos: se conocen dos técnicas quirúrgicas, ambas para el tratamiento de la degeneración macular senil exudativa: la primera consiste en la eliminación quirúrgica de la neovascularización y la extracción de sangre acumulada en la región subretiniana y la segunda, denominada translocación macular, consiste en trasladar la fovea a una zona del epitelio retinal pigmentado alejado del área donde se encuentra la neovascularización. Algunos autores practican simultáneamente una cirugía sobre los músculos oculares para compensar la ciclotropía producida por la rotación de la retina. Estos procedimientos son muy laboriosos y aunque la visión mejora en algunos pacientes no hay evidencias de que la cirugía pueda prevenir la pérdida de visión debida a la degeneración macular senil.

47

Otros tratamientos realizados⁴⁸

- Nutrición: carotenoides y vitamina E (vitamina antioxidante).

- Carotenoides disminuyen el riesgo de DMRE. Los niveles séricos antioxidantes de alfa tocoferol (vitamina E), beta caroteno (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), zinc están disminuidos en DMRE.
- Gafas de sol con protección de filtros ultravioletas.
- Alfa interferón

Medicamentos antiangiogénicos⁴⁹

Antiangiogénesis

Recientemente ha sido aprobado por la FDA el pegaptanib, un antagonista de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) para el tratamiento de la degeneración macular senil con neovascularización coroidea. Este fármaco, administrado por vía intravítrea en dosis de 0.3mg cada seis semanas reduce la progresión de la neovascularización, aunque sin pararla del todo. Además, sólo se conocen los efectos de este fármaco a lo largo de dos años, presentando el inconveniente de su forma de administración, sin contar su elevado coste.

Pegaptanib (MACUGEN®)

El pegaptanib sódico es un aptámero con afinidad hacia la isoforma 165 del VEGF. Bloquea su interacción con los receptores endoteliales y frena el crecimiento endotelial. En el estudio VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) el 70 % de los pacientes tratados con inyecciones intravítreas de Macugen 0.3mg cada 6 semanas perdieron menos de 15 letras del ETDRS comparado con 55 % del grupo control (a las 54 semanas). Este efecto no fue dosis dependiente. Menos pacientes con Macugen experimentaron pérdida severa de visión (≥ 30 letras) con respecto al placebo (10 % frente al 22 %). El placebo simula la inyección intravítrea. Se aplicó el tratamiento a cualquier tipo de neovascularización coroidea. No se observaron efectos adversos sistémicos y como efectos locales 1.3 % presentaron endoftalmítis (en la mayoría de los casos por *Staphylococcus epidermidis* y por errores en la inyección). Posteriormente aplicando un protocolo de inyección intravítrea se ha disminuido considerablemente la incidencia de infección intraocular. La incidencia de desprendimiento de retina y catarata traumática es baja (0.08 y 0.07 % por inyección, respectivamente). Este estudio concluye que Macugen está indicado en el tratamiento de la neovascularización coroidea de cualquier tipo angiográfico

y se considera la dosis óptima de 0.3mg⁸. Actualmente ya se encuentra disponible en España como medicamento extranjero y es el único aprobado, por el momento, por la FDA.

Acetónido de triamcinolona (TRIGON[®])

La triamcinolona acetónido es un fármaco corticosteroide con efecto principalmente antiinflamatorio que se emplea en varias enfermedades con edema macular (retinopatía diabética, obstrucción venosa, síndrome de Irvine-Gass,). Se ha descrito su elevada eficacia antiangiogénica, por lo que se está utilizando intravítreo, sobre todo asociado a TFD. Se ha visto que un 57 % mejora o estabiliza la AV en asociación a la TFD. Es controvertida su aplicación porque no está diseñado para el uso intraocular. Otras cuestiones aún por resolver son la dosis efectiva del fármaco y el momento de la inyección en relación a la TFD. Al necesitar recambiar el excipiente por BSS para evitar la aparición de endoftalmitis estéril, la concentración y la cantidad real de fármaco que se inyecta es aún dudosa. En la mayoría de los estudios se realiza la aplicación del trigón tras terapia fotodinámica en un tiempo variable (0-7 días). Están en marcha diversos estudios para ver su utilidad (VERITAS, VERTALL, VERTA, VISTA, RETINA, NAPP).

Más complicado resulta actualmente el uso del bevacizumab (AVASTIN[®]).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado completo contra el factor A del VEGF. Fue el primer fármaco antiVEGF utilizado por vía sistémica para el cáncer colorrectal. Por vía sistémica aumenta la tensión arterial y la incidencia de accidentes tromboembólicos (1.9-4.4 %). El tratamiento aumenta la supervivencia de los enfermos con cáncer al destruir los vasos tumorales. El estudio SANA demostró resultados similares a las inyecciones intravítreas de Pegaptanib a las 24 semanas, con un coste similar, pero evitando los efectos adversos de la inyección. Al haber demostrado su eficacia sistémica se desarrollan estudios de forma intravítrea. Si demostrara eficacia similar a RHUfabv2 su aplicación mundial sería inmediata por la diferencia de precio (5.50\$ por inyección frente a 1000-3300\$ por mg de rhufabv2).

Ranibizumab (LUCENTIS[®])

El ranibizumab o rhuFabv2 es una fracción de anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para bloquear todas las isoformas del VEGF e inhibir la permeabilidad, la proliferación de células endoteliales y los neovasos ya formados, de manera dosis dependiente. Su tamaño reducido (48 kDA) le permite atravesar de manera rápida todas las capas retinianas para llegar a la coroides. Su aplicación es intravítrea con intervalos de 4 semanas. El estudio FOCUS ha demostrado mejores resultados al asociarse con TFD; un 90 % de pacientes con tratamiento combinado perdieron menos de 15 letras del ETDRS frente al 68 % del grupo tratado sólo con TFD. En el estudio MARINA se inyectó 0.3-0.5mg de rhuFabv2 para lesiones mínimamente clásicas y ocultas y los resultados son a 1 año, con un 95 % de pérdidas de menos de 15 letras frente al 62 % del grupo control; en cuanto a la mejoría de 15 o más letras, encontraron un 25-34 % en el grupo con Lucentis frente al 5 % con placebo. La incidencia de endoftalmitis es de 0.6 %. Se inhibe tanto el crecimiento de la lesión como la fuga angiográfica. En la actualidad se desarrolla el estudio ANCHOR para comparar su eficacia en lesiones de predominio clásico.

Acetato de anecortave (REETANE®)

El acetato de anecortave es un análogo sintético del cortisol que potencia la actividad angioestática. Su acción se debe a la reducción de la síntesis de enzimas proteolíticas necesarias para la migración celular del endotelio vascular. Tiene un metabolismo sistémico rápido por lo que no se puede emplear por vía oral. Ha demostrado alcanzar concentraciones óptimas para la retina y la coroides aplicado de manera intravítrea y periocular. Por ello y para evitar los efectos adversos de la inyección intraocular se prefiere la aplicación supraescleral con la ayuda de un sistema de contrapresión que evita el reflujo de la sustancia. La aplicación se realiza cada seis meses. Se han desarrollado numerosos estudios (C-01-99, C-98-03, C-00-07) demostrando la eficacia de la inyección supraescleral de 15mg de acetato de anecortave para lesiones subfoveolares de predominio clásico (80 % mantienen la visión frente al 42 % en el grupo control). Los resultados son mejores asociando TFD (78 % frente al 67 %). El tratamiento aislado tiene resultados similares a los pacientes tratados sólo con TFD. En general los efectos adversos fueron leves y transitorios. En la actualidad el estudio C-02-60 aplica acetato de anecortave 15-30 mg en ojos con DMAE seca susceptibles de desarrollar forma húmeda para comprobar su eficacia en la prevención de la neovascularización coroidea .

Otros

- VEGF Trap: funciona como receptor soluble de alta afinidad que se une a receptores VEGF. Es capaz de suprimir el crecimiento tumoral y la vascularización in vivo, dando lugar a tumores casi completamente avasculares.
- siRNA (ARN corto o de interferencia): es una pequeña molécula de doble cadena de ARN que se asocia al complejo proteínico de ARN (RISC) causando la degradación selectiva de un transcriptor de ARNm que contiene una secuencia homóloga a la del siRNA.
- Inhibidores de protein-quinasa C, inhibidores de la tirosin-quinasa, terapia génica con vectores virales para el factor derivado del epitelio pigmentario (PDEF) que presenta efecto antiangiogénico, lactato de escualamina intravenosa.

Vivimos en una década esperanzadora para los pacientes de DMAE con la aparición de potentes fármacos antiangiogénicos, sin embargo, los estudios clínicos no son a largo plazo por lo que se desconocen los resultados definitivos, así como las posibles complicaciones. Los resultados a más largo plazo se presentan con macugen, pero su uso no está exento de complicaciones como la endoftalmitis. Los resultados con lucentis son también prometedores pero su frecuencia de inyección aumenta la posibilidad de complicaciones por la vía de inyección. La triamcinolona presenta la posibilidad del incremento de la presión intraocular que, en ocasiones, precisa de cirugía. No debemos olvidar los buenos resultados con terapia fotodinámica en la neovascularización de predominio clásico con muy escasos resultados adversos y resultados definitivos a largo plazo ya publicados.

La combinación de los fármacos permitirá obtener mejores resultados aunque la limitación de su aplicación internacional se debe a la vía de administración, su frecuencia de aplicación y su elevado precio.

Es posible que en poco tiempo, se publiquen los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando con muchos de los medicamentos antiangiogénicos de los que hemos hablado y que por el momento no está autorizado su uso.

1. CSC: por el DR.
2. Drusen cuticulares: atrofia menos extensa, mejor AV y menos
3. posibilidad de MNV.
4. DEPR en el curso de epitelopatía.
5. Distrofia viteliforme: simula un DEPR.
6. Melanoma: por el DR y la hemorragia.
7. Macroaneurisma.
8. Alteraciones vasculares retinianas que puedan cursar con hemorragias, exudados y edema.
9. Vasculopatía coroidea polipoidal.
10. EMQ.
11. Trauma retinocoroideo: reciente o antiguo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yates JR, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet* 2000; 37: 83-7.
2. Hagman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFN) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7227-32.
3. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd, Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related macular degeneration in the Age-Related eye disease study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112: 533-39.
4. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 209-218.
5. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-99.

6. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age related macular degeneration. *Science* 2005; 308:385-9.
7. Ishida BY, Bailey KR, Duncan KG, Chalkley RJ, Burlingame AL, Kane JP, et al. Regulated expression of apolipoprotein E by human retinal pigment epithelial cells. *J Lipid Res.*2004; 45: 263-71.
8. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*2000; 1: 507-37.
9. Schmidt S, Saunders AM, de la Paz MA, Postel EA, Heinis RM, Agarwal A, et al. Association of the apolipoprotein E gene with age-related macular degeneration: possible effect modification by family history, age, and gender. *Mol Vis.*2000; 6: 287-93.
10. Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, Guymer RH. The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2004; 45: 1311-15.
11. Schultz DW, Klein ML, Humpert A, Majewski J, Schain M, Weleber RG, et al. Lack of an association of apolipoprotein E gene polymorphisms with familial age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 679-683.
12. Al-Khedhairy AA. Apolipoprotein E polymorphism in Saudis. *Mol Biol Rep.* 2004; 31: 257- 60.
13. Dodart JC, Marr RA, Koistinaho M, Gregersen BM, Malkani S, Verma IM, et al. Gene delivery of human apolipoprotein E alters brain Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102: 1211-16.
14. Li R, Shen Y, Yang LB, Lue LF, Finch C, Rogers J, et al. Estrogen enhances uptake of amyloid beta-protein by microglia derived from the human cortex. *J Neurochem.* 2000; 75: 1447-54.
15. Raffai RL, Dong LM, Farese RV Jr, Weisgraber KH. Introduction of human apolipoprotein E4 «domain interaction» into mouse apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98: 11587-11591.
16. Dentchev T, Milam AH, Lee VM, Trojanowski JQ, Dunaief JL. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis.* 2003; 9: 184-90.

17. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Versión española de la 4th edición, Texto Revisado (DSM-IV-TR). Barcelona: Masson SA; 2002;.p.179-80.
18. Hyman L, Schatat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118: 351-58.
19. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH., et al. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 11830-835.
20. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134: 411-31.
21. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20: 385-414.
22. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J.* 2000; 14: 835-46.
23. E Weir: Age-related macular degeneration: armed against ARMD. *Canad. MAJ.* 2004; 170 (4): 463-64.
24. Hooper CY, Guymer RH. New treatments in age-related macular degeneration. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2003; 31(5): 376-92.
25. G Wolf, Lipofuscin and macular degeneration. *Nutrition Reviews.* 2003; 61(10): 342-52.
26. Algvere PV, Libert C, Lindgärde G, Seregard S. Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 2003;81(2):110-18.
27. Frock, Terri L. Gaining Insight into Age-Related Macular Degeneration. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners.* 2002; 14 (5): 207-14.

28. M La Cour, JF Kiilgaard, MH Nissen. Age-Related Macular Degeneration Epidemiology and Optimal Treatment. *Drugs Aging*. 2002; 19 (2): 101-33.
29. Bueno Lozano J, Rodríguez Ramírez M, García Lozano I, Zato MA. Nuevos tratamientos para la degeneración macular asociada a la edad. *St Ophthalmol* 2005;4: 211-16.
30. Araiz Iribarren J. Triamcinolona intravítrea. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004; 79: 583-85.
31. Kraushar MF. Medical malpractice experiences of vitreoretinal sepecialist: risk prevencion strategies. *Retina*. 2003; 23: 523-29.
32. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-weeks results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1035-47.
33. Briefing document for the Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Commitee. Pegaptanib sodium inyection in the treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. 2004.
34. The Age-related Eye Diseases Study Group. Associations of mortality with ocular disorder and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Group. AREDS Report N° 13. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 716-26.
35. Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schingemann RO. Vascular endothelial gowth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res*. 2003; 22: 1-29.
36. Van Wijngaaden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of Ocular Neovascularization. Promises and Problems. *JAMA*. 2005; 293(12); 1509-13.
37. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET. VEGF inhibition study in ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2805-16.
38. Puliafito CA, Rosenfeld PJ, Mc Cluskey ER. RhuFab V2 dose escalating trial: safety and tolerability of 3 esclating dosing regimens in subjects with age-related macular degeneration (AMD). *Retina Society*. 2003: Abstract.
39. The Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-

- related macular degeneration (AMD): 12 month clinical outcomes. *Ophthalmology*. 2003; 110 (12): 90-101.
40. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-weeks results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112(6): 1035-47.
 41. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *B J Ophthalmol*. 2004; 88: 344-47.
 42. Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R. VEGF-TRAP (R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol*. 2003; 195: 241-48.
 43. Campbell TN, Chory FY. RNA interference: past, present and future. *Curr Issues Mol Biol* 2005; 7: 1-6.
 44. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33 de 27 de febrero de 2004; 325.
 45. Menéndez JA. El informe pericial oftalmológico en las reclamaciones por mala praxis. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005.p. 292.
 46. AG Lee, MF Goldberg. Guidelines and Standards for Education of an Ophthalmologist: A Curricular Outline. Presented by the International Task Force on Ophthalmology for Resident and Specialist Training, on behalf of the International Council of Ophthalmology. 2004
 47. Duane's clinical Ophthalmology [on CD ROM]. Philadelphia: Lippincott; 2004.
 48. Gutiérrez Díaz A, Gómez Ledesma Di, Bengoa González A. Atlas urgencias en Oftalmología [monografía CD ROM]. Barcelona: Glosa; 2001.
 49. Duane's clinical Ophthalmology [on CD ROM]. Philadelphia: Lippincott; 2003.
 50. Jack J Kanski. Ken K Nischal. Atlas de Oftalmología .Signos clínicos y diagnóstico diferencial. España: Ediciones Harcourt; 2000.p.326.

Recibido: 14 de septiembre de 2007.

Aceptado: 24 de octubre de 2007.

Dra. Iris Chávez Pardo. Calle Ramón Roa # 32 e/ Balolo Fernández y Luis
Casa Romero. Reparto José Martí. Camaguey

