







INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA  
DE MEDICINA DE GALICIA

**DEGENERACIÓN MACULAR  
ASOCIADA A LA EDAD. UNA LUCHA  
CONTRA LA CEGUERA EVITABLE**

Discurso leído el 13 de diciembre de 2024 en su recepción pública  
como Académico Numerario, Titular del sillón de Oftalmología por  
el Ilmo. Sr. Don Francisco Javier Gómez-Ulla de Irazazábal

y contestación del Académico Numerario Titular de sillón de  
Fisiología  
Ilmo. Sr. Don Carlos Acuña Castroviejo



A CORUÑA, 13 DE DICIEMBRE DE 2024



*La medicina tiene dos alas: una práctica y una teórica. Sin la teoría, el médico es solo un artesano; sin la práctica, solo un teórico.*

**Claude Bernard**

Médico y fisiólogo francés del siglo XIX.

Fundador de la medicina experimental.



---

## ÍNDICE

---

|   |     |
|---|-----|
| SALUTACIÓN DEL PRESIDENTE.....  | 9   |
| DISCURSO DE INGRESO .....   | 13  |
| Preámbulo, salutación y agradecimientos.....  | 17  |
| Importancia y Justificación del tema elegido.....   | 23  |
| Revisión histórica de su terminología .....   | 25  |
| Concepto, clasificación y factores de riesgo.....   | 29  |
| Primeros tratamientos .....   | 39  |
| El descubrimiento de la cavidad vítrea como reservorio de<br>medicamentos. El inicio de una nueva era: los antiangiogénicos . | 41  |
| Abordaje actual de los fármacos antiangiogénicos .....  | 45  |
| Manejo clínico de la Degeneración Macular Asociada a la<br>Edad Neovascular: pautas de tratamiento.....                       | 53  |
| Manejo clínico y tratamiento de la atrofia geográfica.....  | 59  |
| Futuro de la Degeneración Macular Asociada a la Edad .....  | 67  |
| La implantación de las Unidades de Terapia Intravítrea .....  | 67  |
| El impacto de la Inteligencia Artificial en la DMAE:<br>Innovaciones, y desafíos .....  | 71  |
| Muestras biológicas, reposicionamiento terapéutica y ómica .....  | 73  |
| Nuevos tratamientos y dispositivos en fase de investigación.....  | 81  |
| Referencias bibliográficas .....  | 87  |
| DISCURSO DE CONTESTACIÓN .....  | 113 |





---

## Salutación del presidente

---

Francisco Martelo Villar  
Presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia

### Salutación al nuevo académico numerario titular del sillón de Oftalmología de la Real Academia de Medicina de Galicia Ilmo. Sr. D. Dr. Francisco Javier Gómez-Ulla de Irazazábal



Hoy es un nuevo día de júbilo en la Real Academia de Medicina de Galicia, con motivo del ingreso en la corporación, como académico numerario, del Dr. Francisco Javier Gómez-Ulla de Irazazábal al que agradezco su espléndido y brillante discurso. Gracias también al ilustre académico don Carlos Acuña Castroviejo por la reflexionada y pertinente respuesta en nombre de esta corporación. Tratar la vista es tratar nuestro cerebro y cuidar nuestro cerebro es cuidar la vista; porque, como consumado especialista de la Neurociencia, nos ha dicho, que las estructuras ectodérmicas van de la mano.

Comienza usted, su discurso, Dr. Gómez-Ulla, refiriéndose a su nuevo destino en esta corporación. Analiza pasado, presente y mejoras con futuro, de las instituciones académicas, reconociendo el impulso de las personalidades de la Ilustración y su importancia en la creación de las Reales Academias, asumiendo que, en la actualidad, a pesar de la permanencia de la condición de excelencia de sus miembros, el tiempo transcurrido desde su creación y la aparición de nuevas instituciones, como centros de pensamiento, han jugado en su contra, visualizándose la falta de transferencia de su actividad a la sociedad.

Expondré, brevemente, mi modesta opinión. La ilustración es, en palabras de Immanuel Kant, la “salida del hombre de la minoría de edad”. A partir de ese momento, los médicos diligentes llevaban los problemas de sus pacientes, sus ideas y soluciones a la Academia. Pero, han transcurrido dos siglos y, ahora, en tiempos de la Postmodernidad, con la globalización como máximo exponente social, el trabajo de los estudiosos está estabulado en demasiados marcos de actividad, sobrepasados por una agenda repleta procurando que nada se escape, intentando compaginar la actividad clínica, docente e investigadora; publicar y viajar incesantemente, asumiendo una complejidad que hace difícil la toma de decisiones permanente y, todo ello, intentando abandonar, lo menos posible, el kilómetro cero donde se asienta su vida en familia.

No sé si los académicos actuales sufrimos las drusas citadas por usted, que; aunque fueran ilusorias, nos impedirían ver en situaciones de luz débil. Lo que sí creo es que estamos en el esfuerzo de solucionar lo que vemos, fundamentalmente las patologías que necesitan un tratamiento multidisciplinario, muchas de ellas, enfermedades prevalentes responsables de una mayor mortalidad o de secuelas graves, que complican la calidad de nuestras vidas. Queremos arrojar luz sobre los problemas de la enfermedad y el mantenimiento de la salud.

He repetido varias veces las palabras ver y luz porque nuestras ideas se forman a partir de imágenes. En sus pacientes que no ven, el tacto consigue ser mirada. El oído permite montar el relato, el olfato puede identificar nuestro entorno, el gusto modular nuestra propia ayuda para poder perdurar, pero la vista consigue la globalidad, por eso ocupa el 50% del área receptiva de nuestro cerebro.

Usted ha citado a cuatro insignes oftalmólogos que le han precedido en esta casa. Antonio Benavente Martín, que practicaba la cirugía oftalmológica en el número 1 de la calle padre Feijoo, muy cercana de aquí y enseñó oftalmología desde esta casa entre 1928 y 1947.

Jerónimo Sal Lence, excelente profesional, fue entre 1949 y 1960 académico numerario del sillón de oftalmología de la Academia de Medicina y cirugía de Galicia y Asturias: Ingresó con un discurso titulado: Mis aportaciones a la oftalmología contestado por el profesor Jorge Echeverri académico titular del sillón de Anatomía. Sal Lence, era un apasionado de la divulgación del conocimiento. Inauguró la Unión de Radio de Galicia con una conferencia titulada “Radiodifusión y autonomía gallega” y formó parte de la Asamblea del Estatuto Gallego, convirtiéndose en una referencia tras su conocido artículo de llamamiento a las derechas. “La autonomía no es de derechas ni de izquierdas es de todos”

Jesús Losada García académico desde 1962 a 1971. Destacaré de él que fue, también, un adelantado en el interés por la retina. Ya en 1949 Publicaba en los Archivos de la Sociedad Oftalmológica Hispanoamericana el artículo titulado: “Detalles de técnica fotográfica aplicada a la retinografía”.

A partir del año 1981, el sillón de Oftalmología de esta Real Academia de Medicina de Galicia lo ocupó, como usted ha señalado, su amigo y maestro y; profesor y querido compañero de muchos de nosotros, Manuel Sánchez Salorio. Usted ha resumido perfectamente su enorme personalidad y legado, como creador de la escuela a la que usted, orgullosamente, pertenece y en la que se ha esforzado para hacerla más grande. Conferenciante, gran conversador, y cultísimo tertuliano, Sánchez Salorio nos obligaba a mirar hacia adentro. Dotado del don de la palabra, se pasó toda su vida defendiendo las imágenes.

Que permanezcan las imágenes en la retina, ha sido y es, también, su lucha, tal como nos ha expuesto hoy, brillantemente, en esta sede equidistante entre su lugar de nacimiento, la calle Compostela en el seno de una familia de celebridades médicas, y la de Riego de Agua donde nació Emilia Pardo Bazán, en 1851; a la que traigo a colación, porque, ese año, Vom Hemholtz publica la descripción del oftalmoscopio que permite ver la circulación sanguínea en los vasos de la retina. Podrían ir de la mano porque doña Emilia también fue el Reto de la Modernidad, como la definió la Biblioteca Nacional de Madrid.

Profesor Gómez Ulla; su introductor hoy en la Academia, el profesor Carlos Acuña Castroviejo, nos ha dicho: “La norma que debería regir en la Academia para sus miembros es la consideración de qué es lo que el académico puede hacer por la Academia, no lo que la Academia puede hacer por el académico. Si tenemos en cuenta estas reflexiones, el académico que hoy se incorpora a nuestra corporación cumple perfectamente estos criterios”.

Si, Dr. Gómez-Ulla; de su relato se desprende que usted piensa y quiere mejorar la actividad de la Real Academia de Medicina de Galicia desde su área de conocimiento. Por su meticulosidad y expresividad me atrevo a animarle con una frase de Albert Camus: “El éxito es fácil de obtener. Lo difícil es merecerlo”. Estamos convencidos de que usted lo merece. Felicidades a su esposa y a sus hijos y a usted enhorabuena y bienvenido en nombre de todo el Cuerpo Académico.

Gracias.

He dicho.





---

## DISCURSO DE INGRESO

---

Degeneración Macular Asociada a la Edad.  
Una lucha contra la ceguera evitable





Gómez-Ulla de Irazazábal, Francisco Javier  
Académico numerario del “sillón” de Oftalmología  
Número 41 del escalafón  
Ingreso: 13 de diciembre de 2024





---

## Preámbulo, salutación y agradecimientos

---

### Las Reales Academias, valor presente y futuro

Hace cerca de doscientos años se fundó esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia. Es un honor comparecer ante mis compañeros académicos con este discurso de ingreso y dedicarlo a la memoria de una institución que nació con la Ilustración y ha prestado a Galicia un servicio inigualable.

Pues fue el tiempo de la Ilustración testigo de la fundación de las Reales Academias concebidas como centros de cultivo del saber y de difusión del conocimiento.

Instituciones amparadas por la Corona, que, tras recoger y actualizar su legado en 1978 con nuestra Constitución, fue asignado al Rey el Alto Patronazgo de esas entidades.

Dos siglos después siguen siendo instituciones que constituyen el más alto exponente de conocimiento en campos como las ciencias, las artes o las humanidades y que contribuyen al fomento de la divulgación y la cultura.

Una noble y docta función, en la que la condición de sus miembros y su independencia son los valores esenciales que las caracterizan como principales órganos de expresión del saber en España.

Sin embargo, el tiempo transcurrido desde su creación y la aparición de nuevas instituciones ha jugado en su contra como centros de pensamiento que intentan arrojar luz sobre los complejos problemas de nuestro tiempo haciendo que carguen con el prejuicio de la falta de transferencia de su labor a la sociedad.

En el caso de la Real Academia de Medicina, la creación de los “Colegios Oficiales de Médicos”, en 1898, hizo que estos fueran asumiendo, progresivamente, determinadas competencias que tenían las Reales Academias determinando la pérdida “fáctica” de las mismas por estas últimas. Esa reducción competencial prosiguió, sin que ninguna disposición oficial lo

determinase de forma expresa, por dos nuevas causas fundamentales: el ejercicio paralelo de las mismas funciones por otros organismos, nuevos o reestructurados y el progreso de las ciencias médicas que, al erradicar, por ejemplo, la mayoría de las viejas epidemias hizo innecesarias muchas de las actuaciones en este campo.

## Principales retos

Desde su aparición, como foros científicos de primer nivel, hasta nuestros días, las Reales Academias han visto mudar la realidad de un mundo cambiante en el que siempre se mantiene constante la necesidad de difusión de conocimiento.

De ahí que encontrar su lugar en la nueva época que les ha tocado vivir sea su principal reto. La España del presente y también la del futuro necesita que las Reales Academias, como esta de Medicina en la que nos encontramos, continúen generando, conservando y transmitiendo conocimiento además de asesorando, quizás su función más desconocida y que figura en sus objetivos estatutarios.

El ámbito intelectual tiene el honor y también la responsabilidad de asumir este reto que es también una demanda real de la sociedad. Solo así será posible conservar el saber mientras se genera pensamiento de excelencia con sentido práctico, inmersos de lleno en la sociedad del conocimiento.

Para ello, las Reales Academias deberán asumir su responsabilidad social de educación de la sociedad; enfrentar los retos que propone la revolución digital y ser capaces de liderar el progreso científico-técnico, dejando su impronta en las nuevas vías de comunicación que se afianzan en nuestra sociedad como nuevas plataformas de diálogo en el futuro.

Enfocar sus esfuerzos en llegar a los jóvenes, prestando el mejor servicio a las nuevas generaciones como agentes de modernización y cambio encargados de escribir el futuro colectivo. Al fin y al cabo, por mucho que la sociedad mute, la cultura y el conocimiento seguirán siendo indispensables para el desarrollo de las naciones y el bienestar de sus ciudadanos.

Para todo ello, el carácter imparcial de las Reales Academias como centros de pensamiento, de cultura y de investigación avanzada, libre y sosegada, será clave.

Un carácter imparcial, alejado de intereses creados, para llevar a cabo proyectos y programas tanto propios como compartidos con otras entidades como Administraciones, Universidades, Centros de Educación Superior,

Colegios Profesionales o incluso con otras Academias españolas porque como bien reza el lema de la Real Academia de Medicina “el arte colabora con la naturaleza en pro de la salud”, dejando constancia de su naturaleza casi indisoluble.

En suma, nuestras Reales Academias dan muestra de su capacidad para combinar la mayor especialización con la necesaria interrelación entre todas las ciencias, siendo un total de diez las que actualmente se integran en el Instituto de España: Real Academia Española, Real Academia de la Historia, Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España, Real Academia de Ciencias Morales y Políticas, Real Academia Nacional de Medicina de España, Real Academia de Jurisprudencia y Legislación de España, Real Academia Nacional de Farmacia, Real Academia de Ingeniería, Real Academia de Ciencias Económicas y Financieras.

Al mismo tiempo fueron surgiendo las academias asociadas, para descentralizar y diversificar la práctica y el conocimiento médico, adaptándose mejor a la realidad local, mejorando la formación, investigación y regulación de los lugares en los que se asentaron.

En el caso de Galicia, nació con el nombre de Real Academia de Medicina y Cirugía de Santiago de Compostela, en virtud de un Real Decreto de D. Fernando VII fechado el 28 de agosto de 1827, instalándose inicialmente en Santiago el 07 de abril de 1831, para trasladarse posteriormente a la ciudad de A Coruña el 10 de julio de 1833.

## **El legado del saber**

El arraigo de todas ellas en nuestro país representa un potencial muy notable, que debe ser sumado convenientemente a favor del progreso de nuestra nación.

Al fin y al cabo, las Reales Academias nacieron con la misión de salvaguardar el conocimiento, de transmitirlo y, muy especialmente, de impulsarlo, contribuyendo al desarrollo, progreso y bienestar de nuestro país. Y en nuestro tiempo, en contextos complejos y de crisis, constituyen un gran aliado al contar con un gran bagaje de sabiduría y una larga experiencia acumulada a lo largo de doscientos años.

De hecho, la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando es sede de una de las mayores pinacotecas de España; la Real Academia de Medicina posee la segunda biblioteca médica histórica del país y la Real Academia de

Historia cuenta con una biblioteca cercana al medio millón de ejemplares además de un importante gabinete de antigüedades.

El patrimonio y conocimiento que custodian, desconocido aún por muchos, es fundamental para entender las claves de nuestra identidad y la dimensión de la presencia de nuestro país en el mundo. De ahí que sean y seguirán siendo claves en los procesos de cambio y modernización.

Y lo son también sus miembros, los académicos que las integran, en quienes concurren los máximos méritos intelectuales y científicos, porque ser académico significa pensar responsablemente nuestro momento histórico, a través de la investigación. Porque la vida de la Academia debe ser capaz de reflexionar sobre el pasado y el presente para proporcionar opciones de futuro.

De ahí que las iniciativas y proyectos que desarrollan para dar respuesta a las necesidades de la sociedad aportan la dimensión de reflexión serena que demanda nuestro presente y que nuestro futuro requiere. No perdamos nunca de vista su potencial.

## Salutacion y agradecimientos

Excmo. Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Ilmos. Sras. y Sres. Académicos Numerarios

Sras. y Sres. Académicos Correspondientes

Querida familia, amigos y compañeros

Señoras y señores

Parafraseando a nuestro ilustre D. Miguel de Cervantes en el Quijote “De gente bien nacida es agradecer los beneficios que recibe”, me gustaría comenzar mi intervención dando las gracias en primer lugar a las ilustrísimas autoridades que nos acompañan en este acto: al Presidente de la Academia, D. Francisco Martelo Villar y a toda su Junta Directiva; a los académicos numerarios que me avalaron D. Alberto Juffé Stein, D. Torcuato Labella Caballero y D. Enrique Domínguez Muñoz; a todos los ilustres académicos, que el 26 de junio de 2024 me honrasteis con esta distinción que me obliga a corresponder en su justa medida con mi futura labor en esta docta institución. Por último, quiero dar las gracias al profesor Carlos Acuña Castroviejo, amigo y también compañero de Universidad, que ge-

nerosamente ha aceptado hacer la contestación de este discurso de ingreso. Carlos Acuña, Profesor Emérito de Neurociencia, fundador del primer laboratorio de investigación de electrofisiología y conducta en España, representa fielmente la herencia generosa que recibió del probablemente mejor profesor que ha tenido nunca la Facultad de Medicina de Santiago, D. Ramón Domínguez Sánchez.

Lo que yo represento, lo que soy o lo que pueda ser se debe a la Universidad de Santiago de Compostela y su Facultad de Medicina, al Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, instituciones en las que me he formado, he crecido como persona y a las que les he dedicado casi toda mi vida profesional. A los maestros que me han precedido y las personas que son mi continuación, a los médicos, enfermeras, optometristas y personal de administración y servicios del Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla que dirijo desde su fundación hace ya más de 30 años. A todos muchas gracias

Un recuerdo especial a mis padres que me enseñaron entre otras muchas cosas, la importancia de la educación, la amistad, la honradez profesional y un estricto sentido de la dignidad. No quiero perder la oportunidad de agradecer públicamente la ayuda que siempre me ha prestado mi familia, mi mujer Encarnita y mis tres hijos, Javier, Paula y Jaime. Aprovecho este momento para disculparme con ellos por todas las horas robadas y todo el tiempo que no les he podido dedicar.

Finalmente tengo que confesarles que me siento orgulloso y legitimado de ocupar el sillón de oftalmología. Orgulloso porque como coruñés de nacimiento que soy, viví toda mi infancia y adolescencia a escasamente una manzana de aquí, en el número 8 de la coruñesísima Calle Compostela, el número contiguo al que vivía y tenía su consulta mi predecesor en la Academia el Prof. Manuel Sánchez Salorio. Calle cuyo nombre marcaría toda mi existencia ya que de ella partían regularmente los Castromiles que iban a Santiago de Compostela, ciudad en la que estudié la carrera de Medicina y desarrollé toda mi vida profesional. Y legitimado por ser su sucesor, primero en la Cátedra que tantos años regentó en la Universidad de Santiago de Compostela y más tarde en tan ilustre sillón ocupado desde sus inicios en 1849 por tan solo cuatro importantes personalidades, el primero de todos el Oftalmólogo militar Jerónimo San Lence y el último el Prof. Sánchez Salorio, mi predecesor y maestro. Académicos que contribuyeron a dignificar esta insigne institución y me obligan con su ejemplo a no defraudar a la Academia y a todos los que confiaron en mí. Anecdóticamente tengo que decir que yo asistí a su discurso de ingreso

en el año 1981 que versó sobre “*Especialización y super-especialización en Oftalmología*”.

El Profesor Sánchez Salorio ha representado fielmente los valores de la Academia: conocimiento, talento y excelencia. No soy yo el que descubra ahora a una de las mentes más brillantes que pasaron por la Universidad de Santiago de Compostela y por nuestra querida RAMG, ni tampoco quien les diga algo que he repetido muchas veces, descubrí la personalidad y el liderazgo del Prof. Salorio el verano del 74 en el Servicio de Oftalmología siendo yo estudiante de medicina y desde ese momento supe cuál era mi vocación y quién mi modelo.

---

## Importancia y Justificación del tema elegido

---

No les oculto que la elección de este tema tiene mucho que ver con mi biografía profesional ya que llevo dedicándome al estudio de la retina y a la patología macular más de cuatro décadas, cuando en mis principios la mácula, el punto central y más importante del fondo de ojo para la visión, tenía muy pocas o ninguna opción terapéutica. Viene a mi recuerdo en este momento lo que resumía en una sola frase, bastante negativa y poco afortunada, por cierto, un compañero que estaba acabando la residencia dos años antes que yo “el polo anterior se cura solo y el polo posterior, es decir la retina, no hay quién lo cure”.

Ya en el informe Vision 2020 The Right to Sight, Global Initiative for the elimination of avoidable blindness Action plan 2006-2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS consideraba a la degeneración macular asociada a la edad (conocida por su acrónimo DMAE) como una enfermedad crónica responsable de 1 de cada 10 casos de ceguera legal que se dan en el mundo (1).

Desde el punto de vista médico, el principal factor de riesgo de la DMAE es la edad, por lo que no es de extrañar que sea la principal causa de ceguera en los países industrializados, donde la expectativa de vida es mayor.

Desde el punto de vista epidemiológico, es previsible que la tasa actual aumente, como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población que acompaña a la mejoría en las condiciones de vida propia del desarrollo económico y sanitario.

Desde el punto de vista económico, los costes directos e indirectos de la DMAE son considerables. La pérdida de la visión central conlleva importantes limitaciones en las actividades de la vida diaria, mayor riesgo de caídas y fracturas óseas, accidentes, depresión y ansiedad, por tanto, una importante disminución en la calidad de vida de quienes la padecen disminuyendo su independencia (2) (3) (4).

Siendo presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo llevamos a cabo la primera campaña que se hizo en oftalmología en nuestro país, la denominamos “DMAE 2010”. El objetivo era dar a conocer la enfermedad a la población en general y a los médicos en particular, concienciándoles de

los síntomas de alarma y de la importancia del diagnóstico precoz de esta enfermedad. La campaña se hizo en prensa, radio, TV y carpas informativas que se instalaron en las diferentes ciudades españolas. Esta campaña y las sucesivas que se realizaron después cambiaron completamente el panorama de la Degeneración Macular Asociada a la Edad en España.

El siguiente paso fue la elaboración y posterior publicación en 2012 del primer y único trabajo que ponía cifras hasta ahora en nuestro país a la ceguera y discapacidad visual, el Informe sobre la Ceguera en España (5). En este informe ya establecíamos que de las cuatro principales causas de ceguera tres de ellas se debían a enfermedades propias de la retina con casi 3 millones de personas afectadas y que la DMAE era la primera causa de ceguera legal y discapacidad visual en España en los mayores de 55 años con más de 700 000 personas afectadas, de ellas 40 000 en Galicia y 3 millones más en nuestro país en riesgo de padecerla. Estimándose ya en ese momento que la ceguera conlleva un sobrecoste anual de más de 5000€ por paciente y una incidencia anual de enfermedad en los mayores de 55 años entre 1,8 y 2,9 casos por cada 1000 personas al año con una prevalencia global de 3,3% (5).

La DMAE es la principal causa de pérdida grave de visión. Afecta al 10-13% de personas mayores de 65 en Estados Unidos, Europa y Australia (6) (7) (8).

Actualmente se estima que en el mundo hay cerca de 200 millones de personas afectadas que aumentará en el 2040 a 288 millones según un metaanálisis y revisión sistemática realizado por Wong y cols.(9). En la Unión Europea padecen esta enfermedad 67 millones de personas y se calcula que debido al envejecimiento de la población aumente en un 15% hasta el 2050 (10). Solo en Estados Unidos hay más de 1,6 millones de personas con uno o ambos ojos afectados por su forma más grave, y superan los 230 000 las que son legalmente ciegas debido a esta enfermedad (11). La incidencia anual de DMAE avanzada en Europa y que, por tanto, necesitará tratamiento se estima en 1,4 por cada 1000 mayores de 60 años, por tanto, en España aparecerán casi 17.000 nuevos pacientes al año (12). La prevalencia de DMAE aumentará sustancialmente en 2050, pero el uso de nuevas terapias puede mitigar sus efectos (13).

Todas estas cifras, teniendo en cuenta que su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población, de tal manera que esta oscila entre el 8,5 y el 30% en los mayores de 80-85 frente al 0,13-0,38% en la población de 55 a 64 años, (14) (15) (16) (17) (18),y que hoy en día es una enfermedad que tiene tratamiento y por lo tanto que podemos evitar la ceguera, hablan de la magnitud del problema y de la importancia de destinar todos nuestros esfuerzos y los medios adecuados para mejorar la salud visual de la población y la calidad de vida de nuestros pacientes.



---

## Revisión histórica de su terminología

---

La Degeneración Macular Asociada a la Edad, conocida ya universal y popularmente por su acrónimo DMAE en lengua española, ha sufrido en los últimos 150 años numerosos cambios en su terminología, probablemente por la incertidumbre de los propios investigadores sobre la patogénesis de la enfermedad, hasta encontrar su nombre definitivo (19).

Las primeras descripciones aparecieron tan solo cuatro años después de que Vom Hemholtz en 1851 (20) (21) revolucionase la oftalmología con la invención del oftalmoscopio y así poder escudriñar “in vivo” el fondo de ojo, abriendo una ventana al exterior para ver circular la sangre en los vasos de la retina. Fue Donders quien en 1855 (22) hizo la primera descripción de lo que ocurría en la mácula de los pacientes añosos llamándola “Degeneración de la coriocapilar y de la capa pigmentaria; ambliopía senil”. A ella siguieron aportaciones de otros oftalmólogos como Nagel (23) o Hutchinson (24) hasta que en 1885 Haab (25) utiliza por primera vez el término de “enfermedad macular senil” para relacionar los hallazgos de esta enfermedad con el envejecimiento. Posteriormente a principios del Siglo XX otros autores como Axenfeld (26), Van der Hoeve (27) y Hegner (28) la denominan “Retinitis Exudativa Externa” y Junius Kuhnt en 1926 (29) “Degeneración macular Disciforme, o pseudotumoral”, de hecho, algunos ojos se llegaron a enuclear por sospecha de tumor maligno.

A partir de ahí la terminología más utilizada, con escasas variaciones, es la de “Degeneración Macular senil” desde 1945 que la utiliza Laird (30), Maumenee 1959 (31), Duke Elder 1966 (32) y Gass 1967 (33) hasta que por primera vez Straub en 1969 (34) en la literatura alemana, usa el término de “Degeneración macular determinada por la Edad”.

Los oftalmólogos a partir de aquí empiezan a darse cuenta de que el nombre de senil no es el más apropiado para llamar a una enfermedad que se puede manifestar ya a la temprana edad de 55 años y posiblemente por ello en la literatura americana aparece con fuerza el nombre de “Degeneración

macular relacionada con la edad” cuando en 1987 Suness (35) así la denomina y Klein cinco años más tarde refuerza este término (36).

En lengua española y en propias palabras del Dr. Encinas Martín, ex-presidente de la Sociedad Española de Oftalmología, en una conferencia presentada en el Hospital San Juan de Alicante sobre “Recopilación histórica de la evolución terminológica de la DMAE”, reconoce que el término DMAE que ha triunfado y se utiliza actualmente de manera generalizada se debe a quien les habla que así lo denominó en comunicaciones previas y en un curso que organizó en la Universidad de Santiago de Compostela en 1989 tan solo dos años después de que Suness (35) se hubiese referido a ella con un nombre similar.

Los términos **DMAE precoz** y **tardía** se acuñaron 6 años más tarde, en 1995 (37) para diferenciar, mediante el primer término, la presencia de drusas y cambios pigmentarios en la mácula en personas mayores de 50 años, que generalmente no produce ninguno o pocos síntomas visuales, del segundo término, **DMAE tardía**, que da lugar a pérdida importante de la visión ya sea en su forma húmeda o en su forma seca.

Aquí aparece ya el término **drusas**, un signo y marcador de riesgo de DMAE en el fondo de ojo que indica un mal funcionamiento del metabolismo de la retina y más específicamente de su capa pigmentada, el epitelio pigmentario, que realiza diariamente la digestión de los segmentos externos de los fotorreceptores y que cuando funciona mal, los detritus de estos segmentos externos se depositan a nivel de la membrana basal de esta capa, percibiéndose en el fondo de ojo como unas excrescencias o depósitos amarillentos.

Las drusas las describió por primera vez Wedl en 1854 (38) sin saber de donde procedían ni cuál era su significado, las llamó “cuerpos coloides”. Donders, un año más tarde, se refirió a ellas como “bolas coloides rodeadas de pigmento”, destacando su preferencia por la zona macular (22). Estaba convencido de que las drusas se originaban en los núcleos de las células pigmentarias, que situaba erróneamente en la coroides. Müller en 1856 (39) mencionó depósitos en la cara interna de la coroides que tenían forma esférica o drusenoide y que se originaban por engrosamientos de la membrana sin estructura en el lado interno de la coroides detrás de las células pigmentarias, acuñando por primera vez el nombre de drusas, palabra alemana para designar geoda, una cavidad en una roca llena de cristales. Es posible que eligiese este nombre probablemente como consecuencia de la observación del núcleo del cristalino de algunas drusas grandes.

Su relación con la DMAE tardó más de un siglo, e incluso Haab, quien como vimos antes acuñó por primera vez el término “enfermedad macular senil”, negó explícitamente que las drusas tuvieran algo que ver con este trastorno.

Actualmente se reconoce la importancia de las drusas en el envejecimiento y en el desarrollo inicial de la DMAE (40) variando en forma y tamaño y cuando se calcifican adoptan un aspecto cristalino. Se han descrito históricamente por las características oftalmoscópicas y en fotografías en color del fondo de ojo, el método más utilizado en la mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos sobre DMAE.

La clasificación de las drusas es importante para determinar el riesgo y la progresión de la enfermedad. Se han clasificado según su tamaño *pequeñas, intermedias* y grandes; sus bordes (claros o difusos) y textura (duras o blandas) (41) (37) describiéndose cinco tipos:

**Drusas duras**, bien definidas, pequeñas y dispersas, de diámetro menor a  $63\mu$ . No son visibles en el fondo de ojo hasta que miden por lo menos  $30\mu$  y se relacionan con el envejecimiento, pero no constituyen un signo de DMAE. **Drusas intermedias**, entre  $63$  y  $125\mu$ . **Drusas grandes**, mayores de  $125\mu$  que varían en su aspecto y tamaño pudiendo adoptar un aspecto granular, seroso o membranoso y que se relacionan más con el desarrollo de DMAE. **Drusas reticulares o pseudodrusas**, que aparecen como redes entrelazadas amarillentas (42) (43). **Drusas en Regresión**, que se asocian a una atrofia del epitelio pigmentario de la retina pudiendo aparecer focos de calcificación adoptando un aspecto cristalino.

Como consecuencia de esta clasificación y otros estudios realizados, el tamaño, grado de confluencia y la presencia de cambios pigmentarios se ha considerado que representan un alto riesgo de progresión a estadios avanzados (44) (45). La incorporación progresiva de la imagen multimodal en los últimos años, como la Angiografía fluoresceínica (46) y con Verde de Indocianina, (47) Autofluorescencia (48), Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) (49), Angio OCT (50) y la fotografía infrarroja y aneritra, han demostrado otras características clínicas que se relacionan con marcadores de progresión a formas avanzadas de DMAE como ocurre en el caso de las drusas reticulares o pseudodrusas.

La OCT ha permitido corregir los errores que ocurrían en el caso de las fotografías del fondo de ojo para identificar este tipo de drusas reticulares, demostrando que son depósitos subretinianos en la cara interna del EPR mientras que los depósitos focales amarillentos, tradicionalmente descritos como drusas duras o blandas se localizan en la cara externa del EPR (51).

Hay, por tanto, un consenso emergente de usar mejor el término de depósitos drusenoides subretinianos para describir este fenotipo más que el de drusas reticulares (43).

La importancia de su diagnóstico se debe a que es un marcador clave potencial para progresar a formas avanzadas de DMAE. Se considera actualmente su presencia en el 24% de los nuevos diagnósticos de DMAE (52), frente a tan solo el 0,7% en estudios que solo usaron fotografía del fondo de ojo (36). En un estudio prospectivo, llevado a cabo por Pumariega en 2011 (53) encontró que este tipo de drusas era más frecuente en mujeres y que cuando estaban presentes el riesgo para el segundo ojo de desarrollar formas avanzadas de la enfermedad era el doble que con cualquier otro tipo de drusas.

---

## Concepto, clasificación y factores de riesgo

---

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular neurodegenerativa, crónica y progresiva que se caracteriza por la aparición de alteraciones en el área macular de la retina en personas mayores de 50 años. La DMAE se considera neurodegenerativa porque afecta al tejido neuronal de la retina; crónica puesto que, una vez iniciado el proceso, no es posible revertirlo; y progresiva porque evoluciona siguiendo distintas fases de gravedad a lo largo de los años, con un impacto visual, social y emocional crecientes (54).

Afecta a personas mayores de 50 años con factores de riesgo o predisposición genética. La retina, específicamente la mácula, es el área más dañada y, por tanto, comporta una pérdida gradual de la visión central que dificulta leer, escribir, ver la televisión, conducir y desarrollar muchas otras actividades diarias habituales. Es una enfermedad altamente invalidante, constituyendo la causa más frecuente de ceguera en países desarrollados y la causa principal de ceguera legal y baja visión en España (55).

**La clasificación actual de la DMAE** se basa en características clínicas y hallazgos en imágenes, principalmente observaciones con tomografía de coherencia óptica (OCT). Hay que tener en cuenta que en la evolución natural de envejecimiento de la mácula pueden aparecer diferentes signos que pueden ir progresando y categorizar la enfermedad.

La clasificación y sus subtipos que expondré a continuación sirve para ayudar a los clínicos a determinar el estado de la enfermedad, guiar el tratamiento y establecer el pronóstico para los pacientes con DMAE.

El estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study) es un importante ensayo clínico realizado por el National Eye Institute en los Estados Unidos. El objetivo principal del estudio es investigar el efecto de ciertos suplementos vitamínicos y minerales en la progresión de la DMAE y las cataratas.

El estudio AREDS 1, llevado a cabo entre 1992 y 2001, reveló que una combinación específica de antioxidantes (vitaminas C y E), zinc y

betacaroteno puede reducir el riesgo de progresión de la DMAE en personas con alto riesgo de desarrollar formas avanzadas de esta enfermedad. Más adelante, un segundo estudio, AREDS 2, entre 2006 a 2013, ajustó la fórmula para incluir luteína y zeaxantina, y eliminó el betacaroteno, por el riesgo de este último de desarrollar cáncer de pulmón entre los fumadores, mejorando aún más los resultados. Estos estudios han sido fundamentales para entender mejor la progresión de la enfermedad desde sus estadios iniciales y para intentar reducir la progresión a DMAE Avanzada.

Básicamente la DMAE se clasifica en dos subtipos: la forma seca o no neovascular y la forma húmeda o neovascular (56). Aunque esta última representa tan solo el 10% de todas las DMAE, supone el 90% de los casos de pérdida grave de visión antes de la introducción de los anti-VEGF (anti-factor de crecimiento del endotelio vascular. Vascular endothelial growth factor por sus siglas en inglés) (57).

### **Clasificación de la DMAE neovascular**

La DMAE neovascular (DMAEn) se caracteriza por el crecimiento anormal de vasos sanguíneos nuevos (neovasos) bajo el epitelio pigmentario de la retina (EPR) o el espacio subretiniano desde la coroides subyacente (56). Estos vasos recién formados tienen una mayor probabilidad de filtrar sangre y suero, dañando la retina al estimular la inflamación y la formación de tejido cicatricial, lo que ocasiona una pérdida progresiva, grave e irreversible de la visión si no se trata adecuadamente (58).

El estudio AREDS en el 2005 (59) clasificó por primera vez la DMAE en 4 categorías de gravedad creciente (Clasificación AREDS): 1. Sin DMAE, 2. DMAE precoz; 3. DMAE Intermedia y 4. DMAE Avanzada que podía presentarse bien como DMAE Atrófica, también conocida como Seca o bien como DMAE Neovascular, también llamada Húmeda. Mas tarde, en el 2013, Ferris (60) perfeccionó esta clasificación que es la que usamos actualmente y que conocemos como *Clasificación del Comité Beckman*.

#### **1. Sin DMAE**

Sin cambios aparentes, solo los propios del envejecimiento o la presencia de drusas pequeñas (menores de 63  $\mu$ m de diámetro) que se enmarcan en el envejecimiento normal.

2. **DMAE Precoz**

Presencia de drusas medianas en la mácula (de tamaño entre 63 y 125 micras) y sin alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (hipo o hiperpigmentación).

3. **DMAE Intermedia**

Presencia de drusas grandes (más de 125 micras) y/o cambios pigmentarios por DMAE.

4. **DMAE Avanzada**

Se divide en dos subtipos:

4.1 **DMAE Atrófica (Seca o No Neovascular)**

También referida actualmente como Atrofia Geográfica del EPR, de la retina neurosensorial y de la coriocapilar sin signos de neovascularización. Conduce a una pérdida de visión lenta pero progresiva.

4.2 **DMAE Neovascular (Húmeda)**

Crecimiento de neovasos maculares anormales que pueden provocar hemorragias, exudados duros, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) y cicatrices subretinianas, lo que lleva a una rápida y grave pérdida de visión.

Actualmente se considera ya a la DMAE como una enfermedad única con diferentes estadios que se ven modificados por diferentes mecanismos patogénicos activados o no por factores genéticos o ambientales (epigenética), basándose en el hecho de que la mayoría de las formas neovasculares terminan por desarrollar atrofia retiniana y que las formas iniciales de atrofia pueden desarrollar neovascularización macular (NVM) (61).

El estudio AREDS ha definido el riesgo de progresión a formas avanzadas de DMAE basándose en observaciones clínicas sobre fotografías estereoscópicas en color de más de 3000 participantes seguidos durante cinco años. Se buscaron dos factores de riesgo asignándose una puntuación de 0 a 4 según se encontrase al menos una drusa grande mayor de 125  $\mu$  (1 punto) y alteraciones pigmentarias asociadas a la DMAE (1 punto) en cada uno de los ojos, adjudicándose una puntuación máxima de 2 por ojo y 4 por paciente. Según esta escala existe un riesgo aproximado de desarrollo de DMAE avanzada en 5 años del 50% para cuatro puntos, 25% para tres puntos, 12% para dos puntos, 3% para un punto y 0,5% cuando no se encuentra ningún punto (60).

## **Clasificación de la Neovascularización Macular (NVM)**

Esta clasificación es importante para la toma de decisiones, control de la respuesta terapéutica y pronóstico visual y se basa en los hallazgos encontrados en el OCT tomando como referencia anatómica la línea del EPR y la naturaleza del tejido neovascular (54) (62).

### **1. Neovascularización Macular Tipo 1**

Hasta en el 40% de las DMAE se encuentra esta forma, siendo por tanto la más frecuente y correspondiéndose habitualmente con la NVM oculta en Angiografía Fluoresceínica y NVM en placa en la angiografía con verde de indocianina. Se caracteriza por el desarrollo y crecimiento de complejos fibrovasculares por debajo de la línea del EPR y entre esta y la membrana de Bruch como límite externo, debido a una disfunción de la barrera hematorretiniana externa que permite el acúmulo de fluido, hemorragias subretinianas y algunas veces también intrarretinianas. Su pronóstico es mejor que otras formas de NVM ya que presentan mayor tolerancia al fluido subretiniano, evoluciones menos desfavorables y desarrollan atrofia menos frecuentemente.

### **2. Neovascularización Macular Tipo 2**

Hasta el 10% de las DMAE presentan este tipo de NVM, siendo por tanto la menos común. Su característica principal es el desarrollo y crecimiento de complejos fibrovasculares en el espacio entre el EPR y la retina neurosensorial. Suelen corresponder la mayoría de las veces con la NVM clásica en la AGE.

El EPR sufre una erosión focal a través de la cual crecen los neovasos desde la coriocapilar, por lo que la exudación que se observa es típicamente intrarretiniana en forma de edema macular quístico. Presentan mayor posibilidad de desarrollar atrofia, sin embargo, la respuesta a la terapia antiangiogénica es mejor. En algunas ocasiones, tras el tratamiento antiangiogénico, se puede desarrollar un patrón de cicatrización en el que el EPR crece envolviendo el complejo fibrovascular, de tal modo que pueden comportarse posteriormente como lesiones NVM tipo 1.



### 3. Neovascularización macular Tipo 3

Pueden llegar a constituir hasta el 35% del total de lesiones NVM en la DMAE y corresponden a la proliferación angiomasiosa retiniana (RAP) (63) (64). Su origen se sitúa a nivel del complejo vascular profundo de la retina y se caracteriza por la presencia de edema macular quístico, que puede evolucionar a desprendimiento seroso del EPR, asociado o no a líquido subretiniano. La respuesta inicial al tratamiento antiangiogénico es muy buena, sin embargo, el elevado riesgo de desarrollo y progresión hacia la atrofia hace que su pronóstico a largo plazo sea peor. Además, hay que tener en cuenta el alto riesgo de bilateralidad que hace necesaria una monitorización estrecha del ojo contralateral para poder realizar un diagnóstico precoz.

### 4. Neovascularización Macular Mixta

Aproximadamente aparece en el 15% de los pacientes con DMAE neovascular y lo constituyen las lesiones que comparten características de varios tipos de NVM. Su pronóstico depende de cuál sea el tipo predominante.

### 5. Neovascularización Macular Aneurismática Tipo 1

Conocida inicialmente como “vasculopatía coroidea polipoidal idiopática” (65) (66) (67) (68), debido a que realmente no se trata de pólipos sino de dilataciones aneurismáticas y tampoco de lesiones coroideas sino de la evolución que se puede producir con el tiempo de las NVM Tipo 1, se ha propuesto el nombre de NVM Aneurismática Tipo 1 aunque todavía no hay un consenso definitivo del nombre a utilizar.

La respuesta a la terapia antiangiogénica puede ser incompleta y, con frecuencia, no se produce la regresión de la NVM, aunque los pacientes pueden mantener la visión con múltiples inyecciones intravítreas (68).

La presencia de una DMAEn no implica siempre exudación, por eso se ha propuesto también dividir a la DMAEn en exudativa, DMAEn-E (existen signos de actividad y precisa tratamiento) y DMAE No exudativa, DMAEn-NE (no existen signos de actividad y no precisa tratamiento) (69) (70) (71).

No hay consenso (62) en el momento actual, para utilizar el término usado por Querques en su primera descripción (72), de “neovascularización

coroidea quiescente” o no exudativa que se mantiene sin cambios durante más de seis meses ya que puede llevar a confusión. Se debe diferenciar de “Neovascularización macular silente” después del tratamiento antian-giogénico que estuvo previamente activa y ha permanecido sin actividad durante más de 12 semanas.

La DMAEn-NE se describe en el OCT como una lesión con una elevación del EPR mostrando un eje mayor en el plano horizontal, que se caracteriza por una colección de un material moderadamente reflectivo en el espacio sub-EPR y una clara visualización de la línea hiperreflectiva de la membrana de Bruch (72).

Realmente es un hallazgo que se ha descrito sobre todo con la incorporación de la Angio-OCT a la práctica clínica. Se estima su prevalencia en un 14% de los ojos contralaterales de los pacientes con DMAEn (69).

## **Clasificación de la atrofia retiniana en el contexto de la DMAE**

La definición de atrofia geográfica es la de una zona redonda u ovalada claramente definida de disminución de la pigmentación en la que los vasos coroideos subyacentes se ven más fácilmente. Sin embargo, esta definición no se correlaciona bien con casos de DMAE con presencia de NVM, donde la atrofia retiniana no suele tener forma redonda u ovalada bien definida. Un 40% de los pacientes con NVM también presentan atrofia en el momento basal del diagnóstico (54) (63) (73).

En la actualidad, la OCT se ha propuesto como el estándar de referencia o método de imagen base para diagnosticar y clasificar la atrofia. Otros métodos, como la autofluorescencia del fondo de ojo, la reflectancia en el infrarrojo cercano y las imágenes en color, proporcionan información complementaria y confirmatoria. Por ejemplo, en los pacientes con NVM con fluido, o en los pacientes tratados con antiVEGF, la extensión de la pérdida del EPR puede ser difícil de determinar con OCT, ya que es complicado identificar la banda del EPR. En estos casos, las imágenes de autofluorescencia son muy útiles.

Para entender la nueva clasificación de la Atrofia Geográfica (AG), es importante señalar que la atrofia de los fotorreceptores puede producirse sin atrofia del EPR y que la atrofia puede sufrir una evolución en diferentes estadios. Por ello, se han propuesto 4 estadios (74):

### **1. Atrofia incompleta de la retina externa (iORA)**

Es un término que se utiliza para describir una etapa intermedia en la degeneración de la retina. Es un estado precursor de la atrofia geográfica, que es una forma avanzada de DMAE. Se caracteriza por:

Pérdida Focal de la Zona Elipsoide (EZ), lo que indica deterioro de los fotorreceptores.

Adelgazamiento o Pérdida focal de la Banda de los Fotorreceptores Externos.

Adelgazamiento parcial del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR): Ausencia de Hipertransmisión en el OCT.

Focos Hipoautofluorescentes caracterizados por un área de autofluorescencia reducida, indicando la pérdida de la función del EPR, pero sin llegar a la desaparición total que se vería en la atrofia geográfica.

### **2. Atrofia completa de la retina externa (cORA)**

Pérdida Completa de la Zona Elipsoide en las áreas afectada.

Pérdida Completa de la Capa de los Fotorreceptores Externos.

Pérdida Completa del Epitelio Pigmentario de la Retina en las áreas afectadas que aparecen hipoautofluorescentes.

Claridad de los Límites de la Atrofia con bordes bien definidos a diferencia del estadio anterior.

### **3. Atrofia incompleta del EPR y de la retina externa (iRORA)**

Una región de señal de hipertransmisión de la coroides.

Una zona de atenuación o disrupción correspondiente con el EPR.

Evidencia de degeneración suprayacente de los fotorreceptores.

### **4. Atrofia completa del EPR y de la retina externa (cRORA)**

*cRORA son las siglas en inglés de “Complete RPE and Outer Retinal Atrophy”.*

Cuando los hallazgos anteriores alcanzan por lo menos 250μ.

Hay evidencia de degeneración de fotorreceptores superpuesta de tal manera que la zona elipsoide y la zona de interdigitación no son visibles, la membrana limitante externa puede no ser identificable y la capa nuclear externa se vuelve más fina.

Ausencia de EPR desplazado u otros signos de desgarro del EPR. Dado que el término atrofia geográfica ha estado firmemente arraigado en la literatura durante las últimas décadas, se ha propuesto mantener el término y restringir su uso a la atrofia en ausencia de NVM. Por lo tanto, la Atrofia Geográfica se consideraría un subconjunto del término más amplio en el que cRORA englobaría la atrofia macular con y sin NVM asociada. Se ha sugerido mantener el término atrofia geográfica naciente para describir la iRORA en ausencia de NVM evidente en la OCT (54).

## Factores de riesgo

Se han identificado muchos factores de riesgo para la DMAE, pero los datos publicados en algunos casos son inconsistentes.

La DMAE es una enfermedad multifactorial con numerosos factores de riesgo implicados, unos no modificables como el incremento de la edad, genética y raza y otros modificables como el hábito tabáquico, la obesidad y la dieta (75).

La edad es, sin duda, el factor de riesgo más importante (75) (76) y su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población como hemos visto previamente(77), debido a que los cambios estructurales que se producen con la edad contribuyen al efecto aditivo de otros factores de riesgo y predisponen al desarrollo de la DMAE. Como sabemos el EPR es crucial para el mantenimiento de los fotorreceptoras, el ciclo visual y la fagocitosis y esta capa de la retina sufre diferentes cambios con la edad y su mal funcionamiento, entre otros el acúmulo de material anormal extracelular que conocemos como drusas (78).

La raza caucásica se ha encontrado más propensa al desarrollo de esta enfermedad y se ha intentado relacionar con las diferencias de pigmentación (75).

El tabaco produce una liberación de factores de estrés oxidativo e inflamatorios, así como también el aumento del índice de masa corporal que contribuyen al desarrollo de la DMAE. También son factores modificables la actividad física, el consumo de alcohol y la exposición solar (75) (76) (78) (79). Sin duda fumar es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo y progresión de la DMAE, induce riesgo al tejido coriorretiniano y es relevante aconsejar a los pacientes que dejen de fumar por su salud visual (80).

Las personas mayores con dietas pobres y baja ingesta en micronutrientes especialmente en omega 3 son más propensos a desarrollar DMAE. La suplementación con micronutrientes mejora la defensa antioxidante y la salud ocular y podría prevenir, retrasar o modificar la DMAE (81).

La dieta mediterránea podría jugar algún papel en retrasar el desarrollo de DMAE, recomendar el consumo de una dieta rica en verduras de hoja verde, fruta fresca y pescado azul es posible que mejore la concentración de los pigmentos del fondo de ojo. Si bien en el estudio AREDS 2 no se pudo demostrar reducción del riesgo de progresión a DMAE avanzada al añadir luteína y zeaxantina o DHA y EPA (82).

Los antecedentes familiares de enfermedad es uno de los factores de riesgo más importante. En una población española se realizó un gran estudio genético en DMAE avanzada encontrándose que los genes CFH y ARMS2 parecen ser los principales loci de riesgo que contribuyen de forma independiente en esta enfermedad (83)

El Genome Wide Association (GWAS) ha identificado 52 polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP) y 34 loci genéticos asociados a la patogénesis de la DMAE. Entre las que se encuentran regiones codificantes para proteínas del sistema del complemento, el transporte lipídico y la organización de la matriz extracelular (84). Se ha encontrado también una asociación del polimorfismo Y402H en el CHF con la DMAE y la respuesta al tratamiento con antiVEGF (85).

Posibles parámetros predictivos (demográficos, bioquímicos y/o inflamatorios) podrían anticipar la respuesta al tratamiento a corto plazo con ranibizumab. El colesterol y los parámetros inflamatorios, como el recuento de glóbulos blancos y neutrófilos, se redujeron significativamente con el tiempo cuando se trató con ranibizumab intravítreo (86).

A pesar de todos estos datos sobre los factores de riesgo, no tiene utilidad práctica medir factores genéticos o nutricionales en la práctica clínica diaria (54).



---

## Primeros tratamientos

---

Durante años hasta que la DMAE fue identificada ya como una entidad clínica propia, no existían tratamientos para esta enfermedad. La DMAE fue la primera en los intentos de tratamiento a partir de la década de 1980, mientras que la DMAEa ha permanecido sin ningún tratamiento aprobado hasta el año 2023. Nos ocuparemos por tanto en este apartado solo de la forma húmeda.

Podemos resumir brevemente el desarrollo histórico de los primeros tratamientos de la DMAE en tres décadas:

Década de 1980, tratamientos no específicos, **tratamiento destructivo mediante fotocoagulación láser** (bien mediante fotocoagulación de la NVM, fotocoagulación del vaso nutricio o la aplicación de termoterapia transpupilar). Aparece con el desarrollo de la fotocoagulación un tratamiento destructivo para quemar la retina en el área de la NVM mediante la aplicación de láser guiado por Angiografía Fluoresceínica o por Verde de Indocianina (87) (88)(89). Solo se podía aplicar a las NVM yuxtafoveales o mejor a las extrafoveales para poder preservar la mácula, de tal manera que su eficacia e indicaciones no superaba el 7% de las DMAE y en el 50% de los casos recidivaban estas membranas (90).

Década de 1990, **tratamiento quirúrgico-extracción** (ya fuese cirugía submacular, translocación macular o trasplante del EPR). Se empieza a realizar cirugía mediante vitrectomía de la extracción de las NMV subretinianas, pero quedó restringido a aquellos pocos casos en donde la membrana era extramacular y concretamente yuxtapapilar pues en las membranas maculares el daño producido en la cirugía solía ser superior a la evolución natural de la enfermedad y se dejó de utilizar en estos casos (91).

Década del 2000, **tratamiento oclusivo-fotodinámico**. Con la llegada del nuevo siglo aparece el primer tratamiento que intenta no destruir y solo cerrar los neovasos que se encuentran en las membranas neovasculares causantes de la exudación. Se trata de la primera aproximación a un

tratamiento más fisiopatológico. Es la Terapia Fotodinámica con verteporfino (visudyne®). Se inyecta por vía endovenosa verteporfino que se acumula al principio más selectivamente en los neovasos y a los 10 minutos se aplica un spot de láser cerca del infrarrojo que es captado selectivamente por el verteporfino para cerrar los neovasos sin dañar el tejido retiniano circundante (92) (93).

Su indicación principal era la aplicación en la DMAEn con membranas predominantemente clásicas en la angiografía fluoresceínica, con lo cual se podía aplicar aproximadamente al 54% de las DMAEn. El efecto de este tratamiento es, por tanto, angio-oclusivo, pero da lugar a una hipoxia tisular aumentando la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (conocido por sus siglas en inglés como VEGF) así como también tiene un efecto proinflamatorio con liberación de citoquinas. Por lo tanto, cierra los neovasos inicialmente, pero al no eliminar el estímulo de base los neovasos se reabren y hay que retratar continuamente y al no estar incorporado en ese momento el OCT en la práctica clínica habitual, había que hacer el control terapéutico mediante repetidas angiografías fluoresceínicas, prueba invasiva y que consume tiempo. Por ello se recurrió a terapias combinadas añadidas a la terapia fotodinámica como el uso de la fotocoagulación o inyecciones intraoculares de corticoides buscando reducir el estímulo angiogénico, el número de retratamientos y la estabilización o mejoría de la agudeza visual (64) (67) (94).

Los últimos 20 años han sido un periodo de innovación clave. Aparece el **tratamiento bloqueador-antiangiogénico**. En 2004, la FDA aprobó pegaptanib sódico (Macugen®), el primer fármaco anti-VEGF para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), un hito que transformó el enfoque terapéutico de esta enfermedad. Primer tratamiento fisiopatológico con efecto antiangiogénico y antiexudativo aplicable a más del 90% de los casos de DMAEn y que ha cambiado no solo el pronóstico de esta patología sino de otras muchas patologías de la retina como la retinopatía diabética, el edema macular en las oclusiones venosas, etc.



---

## **El descubrimiento de la cavidad vítrea como reservorio de medicamentos. El inicio de una nueva era: los antiangiogénicos**

---

Desde que Ohm (95) publicó, hace ya casi un siglo, su técnica de inyección intravítrea de aire para tratar el desprendimiento de retina, los oftalmólogos hemos ido descubriendo esta vía de introducción de medicamentos dentro del ojo y empezando a utilizar la cavidad vítrea como un auténtico reservorio al depositar fármacos en su interior y así llegar a la retina minimizando sus efectos sistémicos con mucha mayor eficacia que si los administrásemos por vía intravenosa, peribulbar o tópica, dada la dificultad conocida de atravesar la barrera hematorretiniana y llegar a su interior con una concentración eficaz.

Se ha estudiado experimentalmente la evolución temporal del aclaramiento vítreo mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) como herramienta no invasiva para estudios farmacocinéticos de inyección intravítrea lo que puede ser de potencial interés como herramientas no invasivas en el desarrollo de fármacos oftálmicos en animales pequeños (96).

El observar que podíamos introducirnos en el interior del ojo con una aguja de 30G o más fina, puncionando a 3,5 mm del limbo esclerocorneal para atravesar la conjuntiva, esclera y parsplana sin producir complicaciones inherentes a la técnica como hemorragias intraoculares o desprendimiento de retina y lo podíamos repetir múltiples veces, ha sido un hecho fundamental para depositar medicamentos en el interior del ojo con mínimos efectos secundarios locales, sistémicos y de escasa frecuencia (97) (98).

De esta manera se ha ido inyectando en la cavidad vítrea gas para tratar el desprendimiento de retina (99), antibióticos para las endoftalmitis (100), antivíricos (101) o corticoides (102). Aunque desde la publicación príncipes de Ohm en 1911 hubo que esperar casi un siglo hasta que la FDA aprobó los dos primeros antiangiogénicos: en 2004 pegaptanib **sódico** (103) y en 2006 ranibizumab (104). Desde entonces el uso de las inyecciones intravítreas se ha hecho un tratamiento tan habitual que podemos afirmar que es actualmente el procedimiento más frecuente que se realiza en los servicios

de oftalmología y que ha cambiado nuestra práctica clínica suponiendo un verdadero esfuerzo para atender la demanda creciente de estos tratamientos y un reto asistencial sin precedentes.

Probablemente, cuando Michaelson y Ashton hace 60 años (105) (106) formularon su famosa hipótesis de la existencia de un «factor X o factor vasoproliferativo» liberado por los tejidos isquémicos y causante de neovascularización, no podían imaginarse las repercusiones terapéuticas que esto conllevaría. Ni que, 35 años más tarde, Napoleone Ferrara (107) lo lograría clonar e identificar como un factor angiogénico al que bautizó con el nombre de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Desde ese momento, y al recordar la hipótesis formulada por Folkman 18 años antes sobre el «factor de angiogénesis tumoral» (108) y la demostración de Dvorak en 1983 (109) de la secreción tumoral del factor de permeabilidad vascular (hoy conocido como VEGF), empieza una auténtica carrera para desarrollar tratamientos antiangiogénicos que luchen contra los tumores y, de esta manera, la oncología experimenta una auténtica revolución.

Como ocurre en muchas parcelas de la medicina y la investigación, lo que se desarrolla para una especialidad puede servir para otras, y en este caso, la oftalmología, como antes lo hiciera ella con la introducción del láser en medicina, ha ido de la mano de la oncología para ofrecer un avance importantísimo en la batalla para combatir la ceguera.

Muchos son los adelantos que se han producido en el siglo pasado en el campo de la retina. Podríamos citar el desarrollo de la angiografía o de la tomografía de coherencia óptica como métodos exploratorios (110) y los sistemas de campo amplio o los líquidos perfluorocarbonados como ayuda en el tratamiento quirúrgico-vitrectomía. Pero el nuevo siglo nos ha traído una auténtica revolución y un regalo impensable con el desarrollo de los antiangiogénicos, que han cambiado el curso de la historia natural y el tratamiento de muchas enfermedades retinianas. Por primera vez, donde antes hablábamos de perder menos visión al tratar la DMAE húmeda, hoy nos referimos a mejoras de agudeza visual.

La experiencia mundial en el uso de estos fármacos en el ámbito clínico es ya de 20 años. Como ya dije antes comenzó como una forma de tratamiento de la DMAE húmeda con la aprobación por la Food and Drug Administration de pegaptanib sódico en 2004 (111) y dos años más tarde de ranibizumab (112), pero como los trámites administrativos son lentos y el bevacizumab (113) ya estaba aprobado como antiangiogénico para el tratamiento del cáncer de colon, y dada su molécula similar –aunque no igual– al ranibizumab, los oftalmólogos, después de escuchar y leer los

primeros trabajos de Rosenfeld del Bascom Palmer Eye Institute de Miami, lo empezamos a utilizarlo *off label*, bajo la fórmula del uso compasivo, para poder dar una oportunidad a nuestros pacientes hasta que llegase la comercialización del ranibizumab (114).

Los que llevamos muchos años dedicando una parte muy importante de nuestra actividad clínica al tratamiento de la DMAE y otras enfermedades exudativas y neovasculares de la retina, vivimos ahora tiempos más felices, aunque con una gran sobrecarga de trabajo, pero con un futuro apasionante. Hace escasamente 20 años, cuando hacíamos fotocoagulaciones yuxtafoveales, no nos podíamos imaginar que íbamos a poder tratar lesiones debajo justo de la mácula respetando la retina sensorial y que podríamos llegar a tratar casi todas las formas de DMAE húmeda solo con que los pacientes llegasen a tiempo a nuestras consultas.

La terapia fotodinámica a principios del 2000 fue el primer intento de tratamiento selectivo fisiopatológico que buscaba el cierre de los neovasos coroides sin dañar la retina suprayacente, pero sus resultados no fueron todo lo buenos que se esperaba de ella y, además, no todos los pacientes eran susceptibles a este tratamiento.

Los antiangiogénicos, con el ranibizumab a la cabeza, han sido la gran revolución que ha significado para los oftalmólogos, y sobre todo para nuestros pacientes, un grito de esperanza. Pero todavía queda mucho por hacer y muchas cuestiones por resolver. No debemos olvidar que los antiangiogénicos actuales son sustancias bloqueadoras y no inhibidoras del VEGF y que, por lo tanto, su efecto desaparece con el tiempo, lo que nos obliga a realizar inyecciones intravítreas repetidas (111) y esto significa una gran sobrecarga asistencial. Esto tiene un efecto directo sobre la necesidad de reorganizar las consultas y los servicios de oftalmología, tanto en el aspecto de dotación tecnológica como de recursos humanos y administrativos, optimizando los recursos disponibles. Sin duda, las inyecciones intravítreas repetidas han demostrado ser un procedimiento seguro que se puede realizar en una sala limpia de nuestras propias consultas (115) (97).

Todavía desconocemos algunos efectos de la inhibición del VEGF a largo plazo y, además, hay que buscar nuevas dianas terapéuticas. Lo que se ve no es más que la punta del iceberg y debajo se encuentran un sinfín de moléculas en investigación y dispositivos de liberación sostenida. Sería tedioso enumerar todas las moléculas que hoy día están en diferentes fases de estudio, simplemente podríamos recordar como ejemplo los agentes inmunomoduladores, los inhibidores de la vía mTOR, de las integrinas o de la protein tirosina quinasa, entre otros muchos.



---

## Abordaje actual de los fármacos antiangiogénicos

---

La incorporación de la OCT a la práctica clínica habitual ha permitido diagnosticar más fácilmente la DMAEn, fenotipar el tipo de NVM, comprobar la respuesta terapéutica y hacer un seguimiento de su evolución. Al mismo tiempo ha relegado el uso de la angiografía fluoresceínica a aquellos casos en que el diagnóstico puede ser dudoso o cuando hay que reconsiderar el tipo de neovascularización. También ha surgido la exploración con Angi-OCT como una prueba no invasiva y repetible en pocos minutos para analizar mediante cortes coroneales (en face) la presencia de flujo en las diferentes capas de la retina y fenotipar la neovascularización macular en sus tres tipos principales y el B-scan estructural con superposición ayuda a detectar la NVM (50) (110).

Además de clasificar por su localización la NVM en 4 tipos como ya hemos visto, permite analizar la presencia de otros signos asociados como son:

**Fluido subEPR**, en donde existe Desprendimiento del EPR apreciándose levantamiento de la línea del EPR quedando un espacio entre este y la membrana de Bruch. Puede tener un componente seroso, fibrovascular o serohemorrágico.

**Fluido subretiniano** que se asocia sobre todo a las NVM Tipo 1 y se localiza entre el EPR y los segmentos externos de los fotorreceptores. Cuando es de alta densidad suele presentar un peor pronóstico.

**Fluido intrarretiniano** que se suele presentar como espacios quísticos asociado a NVM tipo 2 y 3.

**Material hiperreflectivo subretiniano** que se localiza por encima del EPR con una alta reflectividad y que a veces es difícil saber si corresponde a neovascularización, hemorragia, fibrosis o fluido denso. La angiografía fluoresceínica y/o el verde de indocianina

pueden ayudar en estos casos a distinguir si hay componente neovascular.

**Focos hiperreflectivos subretinianos** que se pueden corresponder con células gliales activadas, con células de contenido lípidico o con células que han migrado desde el EPR. Son de alta reflectividad y se localizan principalmente en capas medias y externas de la retina.

Y también nos ayuda a no confundir ciertas lesiones en el fondo de ojo con NVM (54):

**DEP drusenoide.** Constituido por drusas blandas y caracterizado por el contenido heterogéneo hiperreflectivo y el contorno suave de la línea del EPR.

**Lesión viteliforme adquirida.** Se trata de un depósito de alta reflectividad tomográfica encapsulado entre los segmentos externos de los fotorreceptores, por arriba, y la línea del EPR, por debajo.

**Rotura del EPR.** Discontinuidad ovalada de la línea del EPR acontecida habitualmente en casos evolutivos de DEP drusenoides, que eventualmente puede asociar fluido subretiniano y/o sub-EPR.

**Tubulación de retina externa.** Proceso neurodegenerativo en el que aparecen formaciones ramificadas de contenido hiporreflectivo y pared hiperreflectiva a nivel de la retina externa

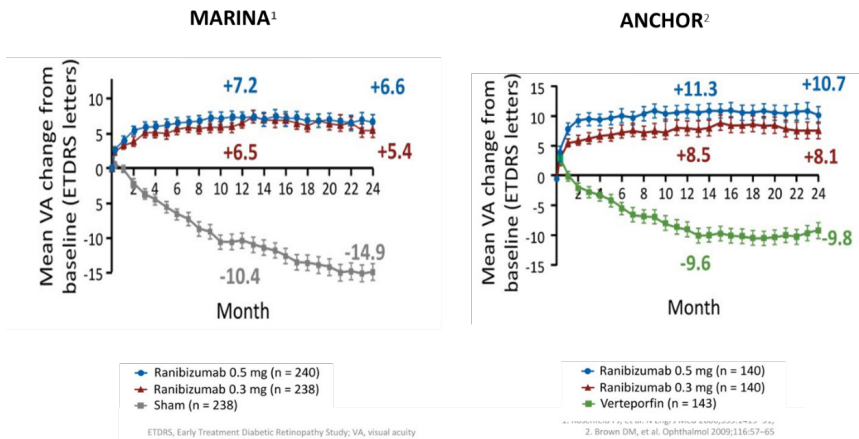
### Fármacos antiangiogénicos para el tratamiento de la DMAEn

1. **Pegaptanib** sódico (Macugen®). Aprobado por la FDA en 2004 (116), es un aptámero contra la isoforma específica 165 del VEGF-A. Conseguía retrasar la pérdida de visión, pero esta se seguía produciendo aunque más lentamente que en la evolución natural o con Terapia Fotodinámica. Fue el primer fármaco aprobado y disponible en el mercado, pero se usó muy poco tiempo porque fue superado en eficacia por las nuevas moléculas aprobadas posteriormente.

2. **Bevacizumab** (Avastin®) (113). Aprobado en 2004 por la FDA, es un anticuerpo monoclonal humanizado, con un peso de 149 kDa, diseñado para bloquear la isoforma VEGF-A. Originalmente fue desarrollado como parte del tratamiento del cáncer colorrectal (113). Se usa off-label porque no ha sido formulado para uso intraocular y no está aprobado por la Agencia Europea del medicamento (EMA). Cada vez se utiliza menos en el mundo occidental.

3. **Ranibizumab (Lucentis®).** Aprobado en 2006 por la FDA (112), es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Con un peso de 48 kDa, neutraliza todas las isoformas del VEGF-A. Los estudios con este fármaco se iniciaron antes de la aprobación de Macugen, de la terapia combinada de visudyne-triamcinolona intravítreo y del uso of-label de avastin.

Los estudios pivotaes fase 3 Marina (lesiones mínimamente clásicas con inyección de ranibizumab versus inyección simulada) y Anchor (lesiones predominantemente clásicas con inyección de ranibizumab versus terapia fotodinámica) para la aprobación del fármaco demostraron por primera vez en la historia de la DMAE que en los pacientes tratados no solo retrasaba la pérdida de visión como ocurría en el grupo que recibió Terapia Fotodinámica con verteporfino, sino que alrededor del 40% de los pacientes ganaban más de tres líneas de agudeza visual que se mantenía a los dos años y con pocas pérdidas de visión (104) (117) (gráfico).



El estudio de extensión HORIZON, a 4 años (118) y el SEVEN-UP, a 7 años (119) evaluó los resultados de estos pacientes encontrando que una tercera parte mantenían buenos resultados visuales, pero la visión disminuyó 15 o más letras en otra tercera parte.

Se han relacionado nuevos polimorfismos en genes como CRP, SCL16A8 o CYP2J2 con la respuesta al tratamiento con ranibizumab. Por otro lado, HTRA1, FLT1 y APOE están relacionados con una buena respuesta al ranibizumab. Estos SNP pueden ser buenos candidatos para biomarcadores de respuesta al tratamiento a corto plazo en pacientes con DMAE (120).

La introducción y uso de ranibizumab ha sido tan importante que se ha demostrado que ha disminuido la incidencia de ceguera en el mundo por DMAEn en más del 50% de los pacientes, según estudios llevados a cabo en Suecia (121), Israel (122), Escocia (123) y Estados Unidos (124) en el período de 2 a 5 años posteriores a la aprobación de ranibizumab. Otros estudios han demostrado los resultados beneficiosos del tratamiento con ranibizumab (125) (126) (127), (128).

**4. Aflibercept 2mg (Eylea®).** Aprobado por la FDA en 2011 (129), es una proteína de fusión recombinante con un peso de 115 kDa. Contiene porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Bloquea los receptores del VEG-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario. Los estudios pivotaes fase 3 View 1 y View 2 tenían como principal objetivo saber el porcentaje de casos que perdieron menos de 15 letras de AV a los 12 meses de iniciar el tratamiento y demostraron resultados similares al grupo de ranibizumab en perfil de seguridad, mejorías visuales y mantenimiento de la visión del 95% (130). Sin embargo, Carrasco y cols. (131) reportaron mejores resultados con Aflibercept que con ranibizumab debido a un mayor infratratamiento de este último.

El estudio fase 4 **ALTAIR** (132) incluyó 246 pacientes distribuidos en dos grupos tratados con un régimen de *Treat and Extend* (T&E) donde se permitía un intervalo de tratamiento mínimo de 8 semanas y máximo de 16 semanas. Tras una dosis de carga, un grupo de pacientes siguió un régimen T&E con ajustes de intervalos de 2 semanas (n=123) y otro grupo un régimen T&E con ajustes de intervalos de 4 semanas (n=123). En la semana 52, el cambio medio de AV fue de +9 letras (T&E-2 semanas) y de +8,4 letras (T&E-4 semanas). En la semana 96, el cambio medio de AV fue de +7.6 letras (T&E-2 semanas) y de +6,1 letras (T&E-4 semanas). Cabe destacar que en la semana 96 el 67,5% de los pacientes en ambos grupos no presentaba fluido macular en la OCT. El número medio de inyecciones en ambos grupos fue de 10,4 tras 96 semanas, con una media de 3,6 inyecciones de la semana 52 a la semana 96. Al final del estudio, más del 40% de los pacientes presentaron un intervalo de 16 semanas desde la última inyección y un 60% de los pacientes un intervalo de 12 o más semanas. No se observaron reacciones adversas de consideración.



5. **Brolucizumab (Beovu®)**. Aprobado en 2020 (133) (134), es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena única producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Presenta una alta afinidad para todas las isoformas del VEGF-A con un bajo peso molecular de 26 kDa, inferior a todos los anteriores, lo que le confiere una excelente capacidad de penetración a través de todas las capas de la retina. Los estudios pivotaes fase 3 HAWK y HARRIER (135) demostraron la no inferioridad con respecto a Aflibercept en resultados visuales a las 48 semanas. Mas del 50% de los pacientes se mantuvieron con inyecciones cada 12 semanas Los resultados anatómicos fueron más favorables con el empleo del Brolucizumab, presentando menos fluido intrarretiniano y subretiniano a los 4 y 12 meses en el OCT.

El mayor inconveniente de este fármaco ha sido que se encontraron en estos ensayos porcentajes de inflamación ocular del 4,6% y un 3,3% presentó vasculitis retiniana en el grupo en el que se administró este fármaco y también se han reproducido estos efectos adversos en práctica clínica real lo que ha limitado su uso, aunque sigue utilizándose en casos seleccionados y especialmente cuando fracasan los otros antiangiogénicos.

6. **Faricimab (Vabysmo®)**. Aprobado por la FDA en 2022 (136), es un anticuerpo humanizado biespecífico inmunoglobulina G1 producido mediante tecnología de ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino. Presenta un efecto dual al actuar a través de la inhibición de dos vías, neutralizando tanto el VEGF-A como la Angiopoyetina-2 que antagoniza los efectos de la Angiopoyetina 1 promoviendo así la estabilidad vascular y evitando la exudación. Estas dos angiopoyetinas compiten por unirse al receptor tipo tirosinquinasa Tie-2 de las células endoteliales vasculares.

Los estudios pivotaes fase 3 TENAYA Y LUCERNE para el tratamiento de la DMAEn, han demostrado el potencial del fármaco para alargar los intervalos de tratamiento hasta 16 semanas en más del 60% de los pacientes manteniendo la función visual y el fluido comparables a Aflibercept cada 8 semanas (137).

En el estudio STARWAY (138) comparando Faricimab cada 12 o 16 semanas versus Ranibizumab mensual, se demostraron beneficios similares con porcentajes parecidos al obtenido en Tenaya y Lucerne demostrando la capacidad de Faricimab, pero con mucho menor número de inyecciones, de media menos de 7 inyecciones frente a casi 13 en el grupo de ranibizumab.

7. **Eylea 8mg (Aflibercept® HD)**. Aprobado por la FDA en agosto de 2023 (139), se trata de una nueva concentración intravítrea que contiene 8 mg en 0,07 ml de inyección (frente a los 0,05 ml que utilizamos en los fármacos anteriores). Hipotéticamente la concentración molar 4 veces mayor comparada con Aflibercept 2 mg provee concentraciones vítreas superiores cuyo efecto dura más y permite un efecto más sostenido sobre el bloqueo del VEGF.

El estudio en fase 3 PULSAR mostró que Aflibercept HD mantenía los resultados visuales y la retina sin fluido en el 78% de los pacientes inyectando cada 4 meses, en el 53% haciéndolo cada 5 meses y en el 36% haciéndolo cada 6 meses, con un número medio de inyecciones hasta la semana 48 de 5 y hasta la semana 96 de 8 inyecciones lo que no se había podido conseguir hasta ahora y, además, con el mismo perfil de seguridad que Aflibercept 2mg (140).

A pesar de los fármacos anteriores sigue existiendo una necesidad clínica no satisfecha de terapias nuevas y mejoradas para la DMAEn, ya que muchos pacientes no responden de manera óptima, pueden perder la respuesta con el tiempo, exhibir una durabilidad subóptima o estar siendo infra tratados (141), lo que afecta la efectividad en el mundo real. Están surgiendo evidencias de que dirigirse únicamente al VEGF-A, como lo han hecho los primeros fármacos, puede ser insuficiente y los agentes que se dirigen a múltiples vías (por ejemplo, Aflibercept, Faricimab y otros en desarrollo) pueden ser más eficaces (142).

8. **Biosimilares**. Debido al elevado coste de estas terapias biológicas y al aumento creciente de la facturación de la DMAE como consecuencia del envejecimiento de la población, - se estima un gasto en el mundo de más de 9 billones anuales y la posibilidad de que el mercado duplique su tamaño en la próxima década-, han surgido en los últimos años los biosimilares.

Producidos por otros fabricantes no son totalmente idénticos al producto de referencia y no están sometidos al riguroso control y coste económico de los fármacos que intentan sustituir, aunque se ha demostrado que son parecidos o similares en estructura y función.

Un biosimilar es un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia. La posología y vía de administración deben ser las mismas, y el biosimilar se autoriza para todas, o algunas de las indicaciones aprobadas para el biológico de referencia.

El biosimilar contiene una versión del principio activo del producto de referencia. La equivalencia con este debe establecerse mediante un

exhaustivo “ejercicio de comparabilidad”, cuyo objetivo es demostrar que las leves diferencias fisicoquímicas existentes entre ambos productos no inciden significativamente en el perfil beneficio/riesgo, lo cual permite sustentar que el principio activo de ambos medicamentos es en esencia el mismo

A medida que expiran las patentes de los fármacos anti-VEGF originales, los biosimilares pretenden incrementar exponencialmente la cuota de mercado en oftalmología. Debido al elevado coste de los productos biológicos y al aumento del gasto en la atención de la salud, el ahorro económico que puede suponer el uso de biosimilares tendrá un impacto significativo en las administraciones y en los sistemas de salud (143).

A pesar de que el uso de biosimilares es muy frecuente en otras áreas como la oncología, en oftalmología su uso aún está muy poco extendido. Tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos las agencias reguladoras establecieron estándares de calidad, bioequivalencia y directrices para su aprobación.

El tiempo que tarda en desarrollarse un biosimilar es mucho menor que su fármaco de referencia lo que significa menores costes. Un biológico original puede llevar entre 10-15 años en desarrollarse con un coste entre 1.200 y 1.500 millones de dólares, mientras que una biosimilar tarde en desarrollarse entre 8-10 años con la décima parte del coste total.

En nuestro país hay varios biosimilares de ranibizumab aprobados: **Byooviz** (ranibizumab-nuna; Samsung Bioepis, comercializado por Biogen), **Rimmyrah** (comercializado por Orion Pharma), **Ximluci** (comercializado por Stada), **Cimerli** (ranibizumab-eqrn; Coherus Biosciences, comercializado por Sandoz) y otros están en fase de investigación y desarrollo. Respecto a Aflibercept, las patentes en EE. UU. y la UE expirarán próximamente. No existen aún biosimilares de Eylea aprobados, pero si varios en desarrollo y algunos como el Combercept no han obtenido el objetivo marcado.

Debido a la polémica surgida con el uso de biosimilares en nuestro país, la Sociedad Española de Retina y Vítreo ha elaborado un documento de recomendaciones a partir de un estudio Delphi, en dos rondas diferentes, sobre el uso libre de los biosimilares por parte de los oftalmólogos abordando 73 enunciados que es recomendable tener en cuenta para su utilización (144).



---

## Manejo clínico de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Neovascular: pautas de tratamiento

---

El poder disponer de un tratamiento eficaz para controlar la DMAEn ha tenido lugar gracias a la aparición de dos situaciones coincidentes en el tiempo: el desarrollo e incorporación a la práctica clínica de la OCT, a partir de la década del 2000, sobre todo del 2010 cuando se perfeccionan los OCTs pasando de los OCTs de dominio de tiempo a OCTs de dominio espectral, y la investigación y aprobación sucesiva de diferentes fármacos antiangiogénicos, a partir del 2006.

El desarrollo de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés) se basa en la interferometría de luz cercana al infrarrojo dando lugar a imágenes por análisis de interferencia entre las ondas de referencia reflejadas en situación de normalidad y las reflejadas por los tejidos retinianos patológicos. Al ser un método no invasivo, rápido y reproducible proporciona imágenes de alta resolución de cortes transversales y coroneales de la retina y especialmente de la mácula y nos da información no solo cualitativa sino también cuantitativa de la DMAEn, así como de la indicación y de la respuesta al tratamiento, guiando nuestra actitud y manejo de esta enfermedad (55) (110) (145) (146). El perfeccionamiento de esta tecnología no parece tener límites y cada año salen nuevas actualizaciones como ha sido el desarrollo de la Angio-OCT a partir de 2014, aunque incorporado a la práctica clínica unos años después (50) y los OCTs de campo amplio recientemente.

Podemos afirmar sin temor a equivocarnos que el tratamiento de la DMAEn empieza ya en el momento del diagnóstico y que se trata de un acto que no se debe demorar y hacerlo cuanto antes (147), incluso ese mismo día, si fuese posible, en lo que ya conocemos como “acto único” (148). La OCT permite detectar la actividad de los vasos inmaduros de la NVM que ocasiona la acumulación de fluido en las diferentes capas de la retina, el tamaño y la localización de los neovasos retinianos a diferentes niveles (62) como he descrito antes y también su localización con respecto a la fóvea.

El objetivo del tratamiento es la estabilización o mejoría de la agudeza visual y se llevará a cabo siempre que exista esta posibilidad. Debemos tener en cuenta que se trata de un proceso crónico que necesita tratamiento y seguimiento continuado para controlar la actividad de los neovasos. La inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF es el tratamiento de elección de los pacientes con DMAEn. No solo han demostrado que estabilizan y evitan la pérdida de visión de la mayoría de los pacientes, sino que también pueden dar lugar a ganancias visuales (104). El problema más importante es que se necesitan múltiples inyecciones repetidas buscando la personalización de la respuesta en cada paciente para mantener las ganancias visuales y la estabilización de la enfermedad como se demostró en los estudios iniciales Marina y Anchor con inyecciones intravítreas cada 28-30 días(104) (117). Esto conlleva una importante carga de visitas y tratamientos para el paciente y su familia y carga económica y de reorganización de los servicios para atender la demanda por parte de los sistemas sanitarios. Por este motivo se han estudiado diversos regímenes de tratamiento para espaciar las visitas y las inyecciones.

Inicialmente todas las pautas de tratamiento mantienen la fase de carga de una inyección al mes durante los 3 primeros meses (estudios EXCITE, SUSTAIN, PIER, PRONTO, CATT) para posteriormente adaptar o bien la estrategia “**pro re nata**” (PRN), en donde se controla mensualmente al paciente y se inyecta solo si hay actividad en el OCT y/o pérdida de letras de visión pero que se considera “ir por detrás de la enfermedad” ya que puede que la pérdida de visión no se vuelva a recuperar, o bien la pauta de “**treat and extend (T&E)**”, en la cual una vez se ha alcanzado la agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad, los intervalos de tratamiento se pueden espaciar en dos semanas cada vez hasta que vuelvan a aparecer signos de actividad de la enfermedad o alteración visual, buscando de esta manera y de forma individualizada el máximo de tiempo que un paciente puede estar sin recibir inyecciones hasta un máximo de 12 a 16 semanas (132).

Actualmente con Aflibercept 2 mg (149) se respeta la fase de carga para posteriormente alargar la visita y la inyección a dos meses y después, dependiendo de los resultados anatómicos y/o visuales, intentar seguir ampliando las reinyecciones siguiendo la pauta T&E (Altair y Aries). Incluso Brolucizumab ya establece en su ficha técnica (150) que tras la dosis de carga los intervalos de tratamiento pueden llevarse a cabo en 8 o 12 semanas, según la presencia o no de actividad.

Los últimos fármacos aprobados, Faricimab (Vabysmo®) y Aflibercept Alta Dosis (Eylea AD 8mg®) intentan alargar más las visitas y el régimen de

inyecciones. Faricimab, cuya dosis recomendada es de 6 mg (0,05 ml de solución), según ficha técnica (151) se administra en fase de carga mediante inyección intravítrea cada 4 semanas durante los 4 primeros meses. Posteriormente, se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados anatómicos y/o visuales tras 20 y/o 24 semanas del inicio de tratamiento para que el tratamiento pueda ser personalizado. Los estudios Tenaya y Lucerne demostraron su eficacia, seguridad y durabilidad (152).

En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de Faricimab cada 16 semanas (4 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses) o 12 semanas (3 meses). Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran. Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados. Se deben programar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

La dosis de Eylea AD 8 mg requiere el uso del vial de Eylea 114,3 mg/ml. El tratamiento se inicia, según ficha técnica (153), con 1 inyección al mes durante 3 dosis consecutivas. Los intervalos de inyección pueden prolongarse hasta cada 4 meses en función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico. Posteriormente, los intervalos de tratamiento pueden prolongarse hasta 5 meses, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, mientras se mantienen resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo de tratamiento según corresponda a criterio del médico. El intervalo más corto entre 2 inyecciones es de 2 meses en la fase de mantenimiento. No se han estudiado intervalos de tratamiento de 1 mes con Eylea AD después de 3 dosis consecutivas. La frecuencia de las visitas de monitorización debe basarse en el estado del paciente y el criterio médico. El estudio PULSAR demostró los beneficios de Eylea 8mg y la no inferioridad de esta presentación (140).

Podríamos concluir que todos estos fármacos tienen resultados parecidos en cuanto a lo que a función visual se refiere con ganancias visuales que oscilan entre 10 y 15 letras limitado por un techo, independientemente de cuál sea el fármaco utilizado, pero donde se empiezan a observar diferencias notables es en lo que se refiere a la posibilidad de alargar los intervalos entre tratamientos.

Hay otras consideraciones que hay que tener en cuenta en el manejo de la DMAEn de las que nos ocuparemos a continuación y están en relación con la respuesta al tratamiento, los cambios de medicación, cuando dejar de tratar, desarrollo de atrofia, fibrosis y desgarros del EPR.

En el tratamiento actual de la DMAEn con anti-VEGFs nos encontramos que aproximadamente el 30-40% de los pacientes **responden incompletamente al tratamiento** ya sea desde el punto de vista anatómico (persistencia de fluido subretiniano, intrarretiniano etc) y/o funcional (menos de 3 líneas de ganancia visual) que puede deberse a diferentes motivos como puede ser el infratratamiento, taquifilaxia, características de la DMAEn etc. Siguiendo a Amoaku (154) se clasifica a los respondedores como:

*Respuesta buena:* cuando hay ausencia de fluido intra y subretiniano, quistes intrarretinianos o una reducción del grosor retiniano central (GRC) mayor al 75%, y funcionalmente, se produce una mejoría de la AV mayor a 5 letras en la escala Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

*Repuesta parcial:* cuando persiste o habiendo desaparecido aparece de nuevo alguno de los signos anteriores en el OCT y/o hay una reducción del GRC entre el 25-75%, y funcionalmente existe mejoría de AV entre 1-5 letras en la escala ETDRS.

*Respuesta pobre:* cuando persiste o habiendo desaparecido aparecen de nuevo alguno de los signos anteriores en el OCT y/o hay una reducción de GRC entre el 0-25% y funcionalmente hay un mantenimiento o una pérdida de agudeza visual entre 1-4 letras en la escala ETDRS.

*No respuesta:* Cuando se observa un aumento o el mantenimiento de los signos anteriores en el OCT o un desprendimiento del EPR al inicio del tratamiento, y funcionalmente hay empeoramiento de la AV superior a 5 letras en la escala ETDRS a partir de 1 mes posterior a la dosis de carga.

Cuando nos encontramos con pacientes no respondedores o poco respondedores a corto o a largo plazo o que demuestran fenómeno de taquifilaxia, la tendencia actual es a **cambiar de fármaco** en un intento de mejorar la respuesta del paciente y también se está haciendo incluso en



casos seleccionados de buenos respondedores con la intención de alargar la frecuencia del tratamiento, aunque hasta la fecha no hay estudios randomizados suficientes que permitan valorar esta práctica clínica.

Es difícil saber en qué momento debemos **parar de tratar** una enfermedad crónica como la DMAEn. Podríamos sugerir dos escenarios para hacerlo: que la enfermedad permanezca inactiva anatómica y funcionalmente después de un año de tratamiento cada tres meses o que no hayamos obtenido ninguna respuesta tras repetidas inyecciones y cambio de fármaco. En la primera situación es bueno mantener visitas trimestrales e instruir al paciente de posibles signos de alarma y en el uso de la rejilla de Amsler para realizar autoexploración. Incluso utilizar plataformas digitales de cuidado médico a distancia tipo Odysight coordinadas con el oftalmólogo.

No está muy claro que el desarrollo de atrofia retiniana en la DMAEn sea consecuencia del tratamiento intravítreo, aunque se ha descrito su aparición entre un 10 y un 40% de pacientes que no la presentaban antes de iniciar el tratamiento (155)(156) (157) (158).

En la evolución natural de la enfermedad, antes de tener tratamientos eficaces, el desarrollo de **fibrosis macular** era casi una constante apareciendo en el fondo de ojo como una lesión blanco-amarillenta bien definida y delimitada, y en el OCT como una lesión hiperreflectiva subretiniana que afecta al EPR y a la zona elipsoide. Es posible que esta sea una de las causas del fracaso terapéutico al convertirse una lesión neovascular en fibrovascular. Su aparición da lugar a un daño irreversible de los fotorreceptores teniendo repercusión directa sobre la pérdida de agudeza visual. Se han reportado datos del desarrollo de esta en más del 30% de los pacientes a tratamiento ((157) (159).

Por último, una complicación que se ha observado con más frecuencia tras las inyecciones intravítreas son las **roturas del EPR** que aproximadamente suponen un 17% (157) (160) frente al 10% de los desprendimientos espontáneos vascularizados del epitelio pigmentario. Pero esto no significa que no debamos tratar a pacientes con mayor riesgo como son los casos que se acompañan de estos desprendimientos, ya que la ausencia de tratamiento puede descompensar a veces mucho más la DMAEn que la propia complicación. Es posible que no solo la altura del desprendimiento sea un factor de riesgo sino también cuando se trata de desprendimientos en donde los vasos son más inmaduros que tienen mayor posibilidad de contraerse y producir la rotura (161) (162).



---

## Manejo clínico y tratamiento de la atrofia geográfica

---

Como hemos visto previamente la atrofia geográfica (AG) es una forma avanzada de DMAE caracterizada por la pérdida progresiva del epitelio pigmentario de la retina, los fotorreceptores y la coriocapilar. El diagnóstico de AG se realiza a través de una combinación de síntomas clínicos y técnicas de imagen avanzadas.

### 1. Examen Clínico:

- **Historia Clínica:** El paciente puede notar disminución gradual de la visión central, dificultad para leer y problemas con la visión en condiciones de poca luz.
- **En el fondo de ojo** se pueden observar áreas de atrofia en la mácula, que aparecen como áreas claras retinianas con márgenes bien definidos.

### 2. Imágenes Diagnósticas:

- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):**
  - Es la herramienta principal para evaluar la retina. En la AG, el OCT muestra áreas de pérdida completa del EPR y de las capas externas de la retina, con hipertransmisión de luz a través de la coroides subyacente.
- **Autofluorescencia del Fondo de Ojo (AF):**
  - La AF es útil para identificar áreas de pérdida de autofluorescencia, que corresponden a la atrofia del EPR. Las áreas de AG aparecen hipoautofluorescentes, rodeadas a

menudo por áreas de hiperautofluorescencia que indican estrés celular en el EPR adyacente.

- **OCT-Angiografía (OCTA):**
  - Esta técnica permite evaluar la circulación en la retina y la coroides, mostrando la reducción del flujo sanguíneo en áreas de atrofia.

### 3. Biomarcadores morfológicos de progresión

Existen una serie de biomarcadores morfológico en AF y OCT de la lesión que caracterizan el pronóstico de una mayor tasa de progresión (77):

- Evidencia elevada en el ojo afecto:
  - Mayor tamaño de la lesión basal
  - Lesiones multifocales
  - Patrón de AF perilesional en banda, difuso o difuso en goteo
  - Localización no foveal; progresión hacia la periferia
- Evidencia baja en el ojo afecto:
  - Presencia de tracción vitreorretiniana
  - Presencia de tubulaciones retinianas externas
- Evidencia moderada con alto riesgo de desarrollar futuras lesiones en ojo afecto:
  - Presencia de pseudodrusas reticulares
- Evidencia alta en el ojo contralateral:
  - AG Bilateral
  - Tasa de progresión más elevada en el ojo contralateral

## **Tratamiento de la atrofia geográfica**

Actualmente, no existe una cura para la atrofia geográfica, pero se están desarrollando y aprobando nuevas terapias para retrasar su progresión. El tratamiento se enfoca en la preservación de la visión central, la ralentización de la progresión de la enfermedad y el manejo de los síntomas.

## **Tratamientos preventivos:**

### **1. Suplementos Nutricionales. Formulación AREDS2**

Los suplementos que contienen antioxidantes y zinc (luteína, zeaxantina, vitamina C, vitamina E, zinc y cobre) pueden ser recomendados para reducir el riesgo de progresión de DMAE en general, aunque no se ha demostrado que frenen la progresión de la AG específicamente.

### **2. Fotobiomodulación**

Es una técnica novedosa que utiliza luz de baja intensidad para estimular la actividad biológica y se ha explorado como una posible terapia para una variedad de enfermedades oculares, incluyendo la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en particular para el manejo de las drusas.

Mecanismo de Acción:

- La Fotobiomodulación utiliza luz en el rango de baja intensidad, que puede ser roja, infrarroja cercana o azul, para estimular las células retinianas. Se cree que la luz es absorbida por el citocromo c oxidasa, una enzima en las mitocondrias, que luego mejora la producción de ATP (energía celular), reduce el estrés oxidativo y modula la inflamación.
- En el contexto de las drusas, la Fotobiomodulación busca mejorar la función celular en el EPR y en las células de la retina, potencialmente reduciendo el tamaño de las drusas o evitando su acumulación.

### Estudios y Evidencia Clínica:

- Los estudios clínicos han investigado el uso de Fotobiomodulación en pacientes con DMAE temprana o intermedia, mostrando resultados prometedores. Algunos estudios han observado una reducción en el tamaño y número de drusas, así como mejoras en la función visual.
- El estudio *LIGHTSITE III* (163) evaluó la seguridad y eficacia a 24 meses de un dispositivo de Fotobiomodulación llamado *Valeda Light Delivery System* en 100 pacientes (148 ojos) con DMAE intermedia. Los resultados indicaron que los pacientes tratados mostraron mejorías clínicas y una reducción en el área total de las drusas después del tratamiento.

### Procedimiento:

- La Fotobiomodulación para DMAE generalmente implica 3 sesiones semanales (en días alternos) durante 3 semanas de tratamiento en las que la luz es aplicada de manera no invasiva a través de un dispositivo que emite luz de baja intensidad sobre los ojos cerrados. El tratamiento es indoloro, no requiere anestesia y se repite cada 4 meses.

### Limitaciones:

- La Fotobiomodulación es pues una terapia emergente con potencial para el manejo de las drusas y la DMAE en sus etapas temprana e intermedia. Aunque los estudios muestran resultados alentadores, se necesita más investigación para confirmar su eficacia y establecer protocolos de tratamiento más definidos. Actualmente, puede considerarse una opción terapéutica adicional para pacientes con drusas, especialmente aquellos interesados en terapias no invasivas.

### 3. Terapias Farmacológica. El sistema del complemento

A pesar de todos estos tratamientos preventivos se están investigando varias opciones terapéuticas en estudios clínicos, incluyendo inhibidores del complemento, agentes neuro protectores, fármacos dirigidos a las mitocondrias, terapias génicas y terapias con células madre (164). Actualmente, no hay terapias en desarrollo que hayan demostrado estadística y clínicamente la preservación de la función visual utilizando criterios de valoración definidos prospectivamente en pacientes con AG. Ni pegcetacoplan ni avacincaptad pegol, por ejemplo, ha demostrado protección de la función visual después de al menos 24 meses de tratamiento, a pesar de mostrar un efecto sobre la tasa de retraso en el crecimiento de la lesión (165).

El sistema del complemento comprende una red de Proteínas solubles producidas principalmente por el hígado en el 80%, que operan en plasma, tejidos o dentro de las células.

El Sistema del complemento juega un importante papel en la patogénesis de la AG activado por el envejecimiento e influenciado por otros factores como los ambientales (dieta rica en grasas, fumar, falta de ejercicio físico) y genéticos, que dan lugar a estrés oxidativo, inflamación y acumulación de drusas. Las proteínas del complemento, incluyendo C3 y C5, se acumulan en las drusas y en el espacio sub-EPR en la DMAE (166).

La cascada del complemento es un componente crítico de la inmunidad innata y puede activarse mediante tres caminos distintos (167): la vía clásica, la vía de las lectinas y la vía alternativa y pueden ser dianas para su inhibición. De hecho, se han probado diferentes moléculas para bloquear las diferentes vías que han fracasado, como el Lampalizumab para bloquear el factor D de la vía alternativa o Eculizumab para bloquear el C5 de la vía de las lectinas. Hay otros ensayos clínicos en marcha cuyos fármacos se utilizan bajo administración subcutánea, oral o subretiniana, mediante terapia génica de los que esperamos tener resultados en este 2024.

Cada una de las tres vías tiene moléculas de iniciación distintas con actividades funcionales únicas, y las tres conducen a la activación del componente C3 del complemento, el bucle de amplificación C3, y el componente del complemento C5, con el consiguiente reclutamiento de células inmunes, inflamación, daño de membrana y posible lisis celular (168). Se piensa que la disregulación de la cascada del complemento, una parte importante del sistema inmunológico humano natural desempeña un papel fundamental en la AG. Las mutaciones que aumentan la actividad del complemento se asocian con una mayor incidencia de AG y aquellas que tienen una menor

actividad del complemento se asocian con un menor riesgo (169). El aumento de los niveles de expresión de proteínas del complemento se observa fácilmente en el tejido en la AG (170) (171).

- **Pegcetacoplan (Syfovre®)**

Es el primer tratamiento aprobado para retrasar la progresión de la AG. Lo aprobó la FDA en febrero del 2023 tras los estudios pivotaes Fase 3 Oaks y Derby (172) y desde entonces se está usando en Estados Unidos. Fue rechazado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) este año y por tanto no está aprobado su uso en la Unión Europea. Es un potente inhibidor del sistema del complemento C3, el más abundante en el suero, y se administra mediante inyecciones intravítreas mensuales o bimestrales.

Demostó en estos estudios un incremento progresivo del efecto a lo largo del tiempo en la progresión de la enfermedad, con reducciones en el crecimiento de la AG del 35% y el 24% según se administrase mensual o bimestralmente y que este efecto era mayor si la lesión no afectaba al centro de la mácula. Como inconveniente destaca que se desarrolló NMV en el ojo tratado en el 8% frente al 2% del grupo no tratado.

- **Avacincaptad pegol (Izervay®)**

Es el segundo tratamiento que actualmente ha sido aprobado por la FDA (173). Tampoco está aprobado en Europa. Inhibe el sistema del complemento a nivel de C5 y también se administra en inyecciones intravítreas, obteniendo también buenos resultados en el enlentecimiento de la progresión de la AG (174).

Solo llama la atención, al igual que ocurre con Syfovre, que el ojo de estudio desarrolló NVM en el 10-11% de los pacientes y que este porcentaje era mayor en los pacientes que recibieron tratamiento mensual, lo que claramente está en relación con la administración del fármaco. Con ambos fármacos se encontró un perfil de seguridad excelente con escasos efectos secundarios al igual que ocurre con los fármacos antiangiogénicos.

Estos dos ensayos clínicos se encuentran actualmente en fase de extensión abierta a 5 años esperando resultados para el año próximo. Gale es el estudio de extensión de pegcetacoplan y Gather 2 el de avacincaptad pegol.



#### 4. Seguimiento y Manejo:

- **Controles habituales.** Los pacientes deben ser seguidos de cerca con exámenes de fondo de ojo, OCT y autofluorescencia para evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar el manejo según sea necesario.
- **Modificación del Estilo de Vida.** Evitar fumar, llevar una dieta saludable rica en verduras de hoja verde, pescado y antioxidantes y proteger los ojos de la luz ultravioleta puede ayudar a mantener la salud ocular.
- **Rehabilitación visual**  
Ayudas de baja visión: Los pacientes con AG pueden beneficiarse de dispositivos de ayuda visual como lupas, telescopios montados en gafas y otros dispositivos electrónicos que aumentan el tamaño de las imágenes.  
Terapia de Baja Visión: Entrenamiento adecuado para utilizar mejor la visión periférica y maximizar la funcionalidad con el remanente visual.



---

## Futuro de la Degeneración Macular Asociada a la Edad

---

### La implantación de las Unidades de Terapia Intravítrea

Hace escasamente 3 años, en enero de 2021, se publicó un documento de Consenso Clínico sobre la Unidad de Terapia Intravítrea. Este documento avalado por la SERV (Sociedad Española de Retina y Vítreo), la SEO (Sociedad Española de Oftalmología), la SECA (Sociedad Española de Calidad Asistencial) y SEDISA (Sociedad Española de Directivos de la Salud), está formado por un equipo de trabajo de 10 oftalmólogos entre los que me encuentro y está liderado y coordinado por Maximino Abraldes con 3 claros objetivos (148):

1. Propuesta de un nuevo modelo de atención a la terapia intravítrea, basado en el modelo de hospital de día o de unidades específicas de tratamiento intravítreo, mediante la búsqueda de la mejor forma de organización posible para asegurar los mejores resultados en salud a los pacientes susceptibles de recibir estas terapias.
2. Mejora de la práctica clínica en el ámbito de la terapia intravítrea, basada en la mejor evidencia disponible, para conseguir los mejores resultados y el mayor valor terapéutico de los fármacos administrados.
3. Análisis de los procesos necesarios para garantizar la mayor eficiencia de esta nueva organización, construcción del modelo, publicación y presentación a la sociedad para conseguir su implantación real en España, como medio para obtener el mayor valor posible de estos tratamientos y hacerlos accesibles a toda la población susceptible.

Una unidad de terapia intravítrea (UTIV) es un área especializada dentro de un servicio de oftalmología dedicada a la administración de

medicamentos directamente en el interior del ojo a través de inyecciones intravítreas. Estas unidades son cruciales para el tratamiento de diversas enfermedades oculares entre las que se encuentra la DMAE.

Entre los **objetivos principales de la UTIV** destacan los siguientes (148):

- **Mejorar o mantener la capacidad visual** o en su defecto retrasar su pérdida en todos los pacientes susceptibles de tratamiento IV, disminuyendo la incidencia de ceguera evitable.
- **Mejorar la capacidad funcional de cada paciente** para su vida diaria y su calidad de vida.
- **Potenciar el “acto único”**, consiguiendo una reducción de los desplazamientos innecesarios de pacientes y acompañantes y permitiendo la agilización de las **listas de espera**.
- **Garantizar el correcto uso de la medicación intravítrea**, aplicando y adaptando a cada paciente los protocolos que mejor evidencia presenten, así como la correcta monitorización y seguimiento del paciente que **evite abandonos de tratamiento**.
- **Reducir los desplazamientos innecesarios** de los pacientes y acompañantes a los centros sanitarios, facilitando la unificación de todos los procesos en “acto único”.
- **Mejorar la adherencia** a los tratamientos y con ella, mejorar los resultados a través de la aplicación estricta de las pautas de tratamiento.
- **Formar a los pacientes y sus familiares en la autogestión y el autocuidado** de su patología y en los signos de alarma que deben servirle para solicitar ayuda inmediata.
- **Atender a los aspectos sociales y ocupacionales de los pacientes**, sobre todo en los ámbitos de terapia ocupacional y ayudas a la baja visión.
- **Formar al personal** facultativo de oftalmología y de atención primaria, personal de enfermería, personal de farmacia, optometristas, personal auxiliar y administrativo en el correcto manejo de las patologías de retina y vítreo susceptibles de terapia intravítrea, así como en los procesos de trabajo interdisciplinar.
- **Mejorar los resultados en salud** reportados por el paciente.
- **Gestionar y evaluar la calidad del servicio** en cuanto a su estructura, procesos y resultados.
- **Investigar sobre la epidemiología, etiología, diagnóstico y tratamiento** de las patologías susceptibles de terapia intravítrea.

- **Elaborar, publicar y distribuir guías** de despistaje y signos de alarma en patologías de retina y vítreo para atención primaria.

La Unidad de Terapia Intravítrea es la estructura organizativa y de gestión que da soporte a la práctica clínica que idóneamente se debería realizar mediante la aproximación sistemática contemplada en las guías clínicas, procesos asistenciales integrados, protocolos, vías clínicas y otros instrumentos de gestión clínica.

Las **ventajas que presenta la introducción de las unidades de tratamiento intravítreo** en los servicios de oftalmología, para los pacientes, los profesionales sanitarios, los gestores y en general el sistema de salud, son:

- La terapia intravítrea consiste en un tratamiento hospitalario continuado. Los buenos resultados se consiguen con una aplicación estricta de las pautas de tratamiento. Si no se trata adecuadamente (infratratamiento) o no se respetan los intervalos de tratamiento, los resultados visuales no son los esperados. Mal tratamiento implica un gasto inadecuado con repercusiones negativas e irreversibles en la función visual de los pacientes.
- En una Unidad de terapia intravítrea se programa la actividad de forma independiente al quirófano convencional, permitiendo mayor flexibilización y adecuación tanto para los pacientes como para los profesionales. Por ello:
- Es menos probable que se produzcan demoras o cancelaciones.
- Las citas pueden programarse de forma que permitan a los pacientes y a sus cuidadores compaginar el tratamiento con sus actividades laborales o domésticas.
- Mejora la adherencia al seguimiento, monitorización y tratamiento por parte del paciente, mejorando los resultados.
- Permite la realización de las pruebas complementarias, la consulta de oftalmología y el tratamiento en el mismo día, disminuyendo la cantidad de veces que el paciente debe trasladarse al hospital, lo que reduce la carga económica tanto para el paciente y su familia como para el sistema sanitario.
- Este modelo de atención propicia un uso más eficiente de los recursos, así como una reducción de las listas de espera y los tiempos de demora para otros procedimientos.
- Modelo de acto único, que permite el uso más eficiente de los recursos.

## Características de la Unidad de Terapia Intravítrea:

### 1. Infraestructura y equipo:

- Sala de procedimientos. Las unidades están equipadas con una sala de procedimientos que cumple con estándares estrictos de esterilidad, dado que las inyecciones intravítreas deben realizarse en un entorno controlado para minimizar el riesgo de infecciones oculares (endoftalmitis).
- Instrumental especializado. Las unidades cuentan con instrumentos oftálmicos precisos, como jeringas y agujas específicas, además de dispositivos para la administración de medicamentos.
- Tecnología de imágenes. Para asegurar una aplicación precisa del tratamiento. Estarán equipadas con tecnologías de imagen avanzada como OCT, OCTA, Retinógrafo, Angiográfico y Autofluorescencia.

### 2. Personal médico:

- Oftalmólogos especializados. Los procedimientos son realizados por oftalmólogos con experiencia en retina y en la administración de inyecciones intravítreas.
- Personal de apoyo. Asistentes médicos y enfermeras entrenadas en oftalmología proporcionan apoyo durante los procedimientos y en el manejo pre y postoperatorio.

### 3. Protocolos de tratamiento:

- Selección de pacientes. Las unidades siguen protocolos estrictos para la selección de pacientes, evaluando cuidadosamente la indicación para la inyección intravítrea según la patología ocular.
- Monitoreo y seguimiento. Después de la administración del tratamiento, los pacientes son monitorizados para detectar posibles complicaciones y para evaluar la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo.

## Importancia de las Unidades de Terapia Intravítrea

Estas unidades son vitales para ofrecer un tratamiento eficiente y seguro a pacientes con patologías que afectan a la visión central. La capacidad de administrar medicamentos directamente en el vítreo permite alcanzar concentraciones terapéuticas más altas con menos efectos secundarios sistémicos, lo que mejora significativamente el pronóstico para enfermedades oculares que antes eran consideradas intratables o que requerían intervenciones más invasivas.

Para una implementación efectiva, es esencial que estas unidades estén bien equipadas, que el personal esté altamente capacitado, y que se sigan rigurosamente los protocolos de seguridad para garantizar resultados óptimos para los pacientes.

Desde que se ha elaborado este documento ya se han acreditado y están funcionando en nuestro país más de 10 UTIV y esperamos que en poco tiempo se hayan extendido a todos los hospitales y clínicas de España.

## **El impacto de la Inteligencia Artificial en la DMAE: Innovaciones, y desafíos**

La prevalencia global de DMAE está en aumento, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. La inteligencia artificial (IA) ha emergido como una herramienta prometedora en el diagnóstico, tratamiento y manejo de la DMAE. A través de algoritmos de aprendizaje automático, se está utilizando para analizar imágenes de la retina capturadas mediante técnicas como la OCT. Estos algoritmos pueden detectar de manera temprana signos de DMAE, incluso antes de que los síntomas sean perceptibles para el paciente. Esto permite un diagnóstico más rápido y preciso en comparación con la evaluación manual. A continuación, se repasan sus principales aportaciones:

1. Clasificación y pronóstico. La IA también puede clasificar la DMAE en sus diferentes estadios (temprano, intermedio, avanzado) y predecir su progresión. Esto ayuda a los médicos a decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente.
2. Desarrollo de tratamientos personalizados. Utilizando grandes volúmenes de datos, la IA puede identificar patrones en la respuesta al tratamiento entre diferentes pacientes. Esto abre la posibilidad de desarrollar tratamientos personalizados basados en las características específicas de cada paciente y su enfermedad.

3. Monitoreo continuo. Con la ayuda de aplicaciones móviles y dispositivos conectados, la IA puede ayudar a los pacientes a monitorizar su situación de forma continua, alertando tanto al paciente como al médico si hay señales de progresión o deterioro que requieren atención médica.
4. Investigación. En el ámbito de la investigación, la IA está siendo utilizada para analizar grandes bases de datos genéticos y clínicos con el fin de descubrir nuevos factores de riesgo y posibles dianas terapéuticas para la DMAE.

Estos avances están demostrando que la IA tiene el potencial de transformar la forma en que se maneja la DMAE, mejorando los resultados para los pacientes a través de diagnósticos más precisos y tratamientos más efectivos. Sin embargo, es importante mencionar que la implementación de estas tecnologías aún se enfrenta a algunos desafíos, como la necesidad de garantizar la precisión de los algoritmos y la aceptación por parte de los profesionales de la salud.

La IA ha revolucionado la medicina en varias áreas, especialmente en la oftalmología, donde se utiliza para mejorar el diagnóstico y manejo de enfermedades retinianas (175). Algoritmos de Deep Learning analizan imágenes de OCT para identificar signos tempranos de DMAE, como drusas y cambios pigmentarios (176). La IA ofrece una mayor precisión y rapidez en la detección de DMAE en comparación con la evaluación manual realizada por especialistas en retina (177). Clasifica la DMAE en etapas (temprana, intermedia, avanzada), utilizando redes neuronales convolucionales entrenadas en grandes bases de datos (178).

Los modelos de IA predicen la progresión de DMAE basándose en datos históricos y características específicas de los pacientes, ayudando a personalizar los planes de tratamiento (179). Puede analizar respuestas individuales al tratamiento con anti-VEGF para ajustar las dosis y la frecuencia, optimizando los resultados (180). La IA realiza análisis de datos masivos para identificar nuevos biomarcadores que guíen el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas (181).

Los pacientes con DMAE pueden utilizar aplicaciones móviles basadas en IA para monitorizar su visión en casa, alertando a los médicos sobre cambios significativos en su situación (182) como Alleye u Odysight entre otras. La posibilidad de monitorización continua empodera a los pacientes, mejorando la adherencia al tratamiento y la calidad de vida al reducir la incertidumbre sobre la progresión de la enfermedad (183).



Todavía hay desafíos relacionados con la recopilación y manejo de datos, la transparencia de los algoritmos de IA y la necesidad de asegurar la privacidad de los pacientes (184). La integración de la IA en la práctica clínica enfrenta resistencias debido a la desconfianza en la tecnología y la falta de formación adecuada entre los profesionales de la salud (185). Debemos reflexionar sobre cómo la IA podría transformar el manejo de la DMAE en los próximos años, con la esperanza de una integración completa y efectiva en la rutina clínica (186).

En resumen, la IA ya ha demostrado su potencial para mejorar el diagnóstico, la personalización del tratamiento y la monitorización de la DMAE. Debemos incidir en la importancia de la colaboración multidisciplinaria, llamando a una mayor coordinación entre tecnólogos, investigadores y clínicos para abordar los desafíos futuros y optimizar el uso de la IA en oftalmología. Pero sin duda el uso adecuado de la IA nos va a ayudar a mejorar en nuestra práctica clínica y reducir los tiempos de consulta para dedicar más tiempo a mirar al paciente, hablar con él, escucharle, acompañarlo y consolarlo, en definitiva, a practicar una medicina más humanizada.

## Muestras biológicas, reposicionamiento terapéutica y ómica

### Muestras biológicas

Un factor clave para cualquier abordaje diagnóstico es la no invasividad de la toma de muestras. En patologías oculares, **la lágrima** es el fluido biológico más próximo a la zona afectada, al que se puede acceder de forma no invasiva. Se pueden identificar hasta 1500 proteínas diferentes mediante proteómica cuantitativa (187), por lo que representa una valiosa fuente de biomarcadores. Otros fluidos oculares como el humor acuoso y el humor vítreo también son fuentes prometedoras para el descubrimiento de biomarcadores (187). **El humor vítreo** es en el que los anti-VEGF se depositan para ejercer su acción terapéutica en la retina. Esto, unido a su proximidad a la zona afectada en la DMAE, lo convierten en la muestra más representativa de los cambios moleculares que tienen lugar en esta patología. Por su parte, **el humor acuoso** es un fluido con una composición similar a la del plasma, pero con una concentración de proteínas inferior, pero mucho más próxima al lugar anatómico-funcional afectado.

El principal inconveniente de estas muestras es que son difícilmente abordables y su obtención requiere técnicas invasivas. Esto probablemente explica el escaso número de estudios ómicos en estos fluidos en la DMAE (188). La búsqueda de biomarcadores en sangre podría parecer de poca utilidad en patologías oculares por dos motivos principales: la expresión diferencial de proteínas en los tejidos y la presencia de la barrera hematorretiniana, que restringe el acceso de determinadas moléculas al ojo. No obstante, algunos trabajos han evaluado la presencia de biomarcadores sistémicos en pacientes con DMAE, ya que, de demostrarse su utilidad, tendrían una implementación directa en la práctica clínica (188). Sorprendentemente, muy pocos trabajos han analizado en paralelo muestras biológicas locales y sistémicas de los mismos pacientes, lo que resultaría de gran utilidad. Por todo ello, las biopsias líquidas son muestras más representativas del ambiente patológico, mientras que la sangre y/o lágrima serían las muestras idóneas para trasladar los hallazgos a la práctica clínica. Existe, por tanto, una clara necesidad de estudiar la correlación de los niveles de potenciales biomarcadores en fluidos oculares con los niveles en fluidos sistémicos.

### Reposicionamiento terapéutico

Aunque la introducción de los fármacos anti-VEGF ha supuesto un avance sin precedentes en la evolución y pronóstico de la enfermedad, no todos los pacientes responden por igual. ***Identificar a los pacientes cuya respuesta es insuficiente y poder seleccionar el fármaco más adecuado es de vital importancia en la práctica clínica para optimizar la respuesta y adaptar el tratamiento lo antes posible.*** Hasta hace poco más de un año, solo se disponía de dos opciones farmacológicas para el tratamiento de la DMAE (ranibizumab y aflibercept). La llegada de nuevas alternativas terapéuticas abre un nuevo escenario en el que es imprescindible disponer de herramientas pronósticas de respuesta que permitan *seleccionar el fármaco que mejor se adapte a las características de cada paciente* (189), siendo para ello, de vital importancia un enfoque multiómico. Además, la aplicación de las ómicas ofrece nuevos enfoques bioquímicos que permiten la disección de fenotipos de enfermedades y su modulación por moléculas bioactivas que tengan las propiedades adecuadas de un potencial candidato a fármaco (“drug-like”). En este punto, *los costes de desarrollo de un nuevo fármaco se han incrementado hasta los 2108 millones de euros en 2021* y el retorno esperado de la inversión es del 1,8%(7). El ***reposicionamiento terapéutico***

se define como la búsqueda de nuevas indicaciones para medicamentos ya comercializados que han mostrado un perfil de seguridad aceptable. Incorporar un *medicamento reposicionado* para una nueva indicación supone una reducción del coste del 75% (190). Hasta ahora, los reposicionados en DMAEn con mayor evidencia son los inhibidores de tirosinquinasa, que ya se emplean en procesos oncológicos (190) y la L-DOPA (191) utilizada en la enfermedad de Parkinson.

## Ómica

Es el término que se refiere a un nuevo campo de investigación en el que todos los datos biológicos obtenidos a partir varios estudios incluyendo entre otros la genómica, transcriptómica y proteómica están ampliamente recogidos, integrados y analizados para descifrar la naturaleza biológica de los organismos vivos. Las “ÓMICAS” son las ciencias que permiten estudiar un gran número de moléculas, implicadas en el funcionamiento de un organismo. En las últimas décadas, el avance tecnológico ha permitido el estudio a gran escala de muchos genes, proteínas y metabolitos, permitiendo la creación de la genómica, proteómica, metabolómica, entre otras. Cada una de estas áreas ha ayudado a un mejor entendimiento de la causa de ciertas enfermedades como la DMAE.

La medicina se podrá convertir en medicina personalizada, donde cada individuo llevará un tratamiento para una determinada enfermedad acorde a su información genética y a su medio ambiente. *En la actualidad desde Santiago de Compostela, en colaboración muy estrecha con Anxo Fernández Ferreiro que lidera la relación y la investigación con los retinólogos del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago se están desarrollando diferentes proyectos en los que se están implementando diferentes “ómicas” para identificar biomarcadores del pronóstico de la terapia anti-VEGF y a la vez estudiar vías moleculares alteradas que permitan el desarrollo de nuevos fármacos mediante las estrategias de reposicionamiento previamente citadas.*

**La genómica** es el campo de la ciencia que estudia el conjunto de todos los genes de un organismo, es decir, el genoma. De esta forma, también se ocupa del estudio de las alteraciones en la secuencia de las bases que componen dicho genoma. Una de las herramientas más poderosas para el estudio de dichas alteraciones que brinda esta rama del conocimiento son los *estudios de asociación de genoma completo (genoma-wide association aná-*

lisis; GWAS). Estas técnicas se centran en la secuenciación y comparación del genoma completo de varias poblaciones que se escogen en base a un único rasgo fenotípico diferencial (192). Cuando este rasgo diferencial es la presencia o ausencia de una enfermedad, los GWAS permiten estudiar qué alteraciones de la secuencia genética se presentan con más frecuencia en individuos afectados vs individuos sanos y por lo tanto establecer una asociación alteración genética-enfermedad.

De forma análoga, *cuando comparamos poblaciones de individuos respondedores a un tratamiento vs no respondedores, podemos identificar alteraciones genéticas que nos permitan seleccionar el tratamiento más adecuado (con mayor probabilidad de respuesta)* (193). Las alteraciones genéticas que estudian generalmente los GWAS son los polimorfismos de un solo nucleótido (*single-nucleotide polymorphism; SNP*), aunque también pueden identificar locus de susceptibilidad genética (grupos de SNPs que suelen aparecer asociados de forma estadísticamente significativa) (192).

A pesar de que existen numerosos estudios con un enfoque GWAS que relacionan la presencia de ciertas SNP y locus de susceptibilidad genética con la aparición de DMAE, en los últimos años se han seguido publicando estudios que han identificado nuevas asociaciones. Algunos de los SNPs que tradicionalmente se han relacionado con un mayor riesgo de aparición de DMAE son rs10490924, rs3750846 y rs3750847 en el locus ARMS2/HTRA1, rs4658046 y rs10737680 en CFH, rs62358361 en C9 y rs429608 en C2/CFB, entre muchos otros (194). Por otro lado, algunos de los SNPs en los que recientemente se ha identificado una asociación positiva con la aparición de DMAE son: rs17421410 en el locus LINC00461, rs4420638 en APOC1, rs4147157 en WBP1L y rs76228488 en GATA5, entre otros (194) (195) (196).

Por otra parte, y empleando la metodología previamente mencionada, en los últimos años se han publicado varios estudios que relacionan la presencia de ciertos SNPs con el éxito de la terapia antiangiogénica: un metaanálisis que incluyó 33 estudios halló una correlación positiva entre la respuesta a anti-VEGF y la presencia de los SNPs rs1120063 en el locus HTRA1, rs10490924 en ARMS2, rs1061170 en CFH y rs323085 en OR52B4.

Por el contrario, se halló una relación negativa con los rs800292, rs1410996 y rs1329428 en CFH y rs4910623 y rs10158937 en OR52B4 (197). Otro GWAS halló una relación entre una mayor respuesta al tratamiento antiangiogénico y los SNPs rs12138564 en CCT3 y rs2237435 en INHBA, y relacionó con una menor respuesta los SNPs rs241692 en FHIT y rs242939 en CRHR1 (193). También existen otros GWAS que han encontrado relaciones

adicionales (198) (199). El hecho de que en la actualidad se sigan publicando numerosos estudios que relacionan alteraciones de la secuencia del ADN con el resultado terapéutico del tratamiento antiangiogénico pone de manifiesto que aún se desconocen muchas de ellas.

**La transcriptómica** es la rama de la biología molecular que se encarga del estudio de todo el ácido ribonucleico (ARN) que está siendo transcrito a partir del genoma en un momento concreto o en una célula específica. El análisis de dichos transcritos supone una aproximación “funcional” ya que *permite conocer qué genes se están expresando y, por lo tanto, los procesos celulares que se hallan activos* (200). Una de las herramientas de análisis que brinda la transcriptómica es el **análisis de expresión diferencial de genes**, que compara los perfiles de expresión de genes (**transcriptomas**) de individuos sanos y afectados por una enfermedad, permitiendo identificar diferencias en la expresión de genes concretos que pueden servir como marcadores diagnósticos, pronósticos e incluso como dianas terapéuticas (201).

En 2019, Menon et al crearon un “atlas transcriptómico” de las células de la retina humana y hallaron que varios tipos de células poseían una elevada expresión de ciertos genes asociados con la DMAE (CFI, TIMP3, VEGFA... entre otros) (202). Basándose en este estudio, Lyu et al compararon los transcriptomas de células de mácula y de retina periférica de pacientes sanos, con DMAE “temprana” y DMAE “avanzada” mediante secuenciación de ARN (203). Respeto a los controles, hallaron que los pacientes con DMAE avanzada tenían 9772 genes expresados diferencialmente (GED) más en las células de la mácula y 1214 en retina periférica, y que los pacientes con DMAE temprana tenían 169 y 21 GED más en células de la mácula y de la retina periférica, respectivamente.

Una reciente revisión describe varias técnicas novedosas, como la secuenciación de ARN de grupos celulares y de célula única (scRNA-seq), para el análisis del transcriptoma en muestras oculares (204). Cabe destacar también el trabajo de Oca et al, donde se comparó la expresión de mRNAs entre pacientes considerados “buenos y malos respondedores” a ranibizumab mediante RNA-seq, hallándose 25 mRNAs diferencialmente expresados (205). *Hasta el momento, en el campo de la DMAE no existe ningún estudio que analice simultáneamente biomarcadores transcriptómicos en muestras oculares y sistémicas y que las relacione con la respuesta al tratamiento farmacológico.*

**La epigenómica** es el área de conocimiento que estudia las modificaciones del ADN que afectan a su función sin producir cambios en su secuencia de bases. Al conjunto de modificaciones epigenéticas del genoma de un organismo se le conoce como **epigenoma**, de forma análoga a los omas ya mencionados, y estas modificaciones pueden suponer un incremento o disminución de la expresión de los genes afectados. De forma general, se clasifican en: metilación de citosinas del ADN, metilación y acetilación de histonas y silenciamiento génico mediado por ARN no codificante (33,34).

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas que permiten estudiar todas estas modificaciones, tales como la prueba *HumanMethylation450*, que combina el pretratamiento del DNA con bisulfito con un marcaje mediante inmunofluorescencia, o la inmunoprecipitación de cromatina combinada con la secuenciación de ADN unido a histonas (**ChIP-Seq**), entre otras (35). En una revisión reciente, los pacientes con DMAE mostraron un mayor grado de metilación de la región promotora de la serinaproteasa 50. También se relacionó una menor acetilación de las histonas con una mayor neovascularización de la coroides (36). En otra revisión, se halló un mayor grado de metilación en la región promotora del gen del receptor de la IL17, así como una expresión disminuida de histona-desacetilasa 5 y 6 y aumentada de histona-desacetilasa 11 (37). Adicionalmente, una última revisión también halló una metilación diferencial en pacientes con DMAE respecto a controles en los siguientes genes: ANGPTL2, ARMS2 y VEGF (34).

Además de los hallazgos previamente mencionados, *Gemenetzi y Lotery* en su revisión también relacionaron la sobreexpresión e infraexpresión de varios microARNs (miARN) con procesos isquémicos en las células de retina, así como la infraexpresión del miARN-23<sup>a</sup> con una menor supervivencia de estas mismas células ante procesos de estrés oxidativo (33). Por otra parte, aunque escasa, existe evidencia de la implicación de ciertas modificaciones epigenéticas en la aparición de resistencia al tratamiento con fármacos anti-VEGF: el único estudio publicado incluye pacientes afectados por cáncer de mama metastásico y tratados con bevacizumab (anti-VEGF no aprobado para su empleo en DMAE) (38) y los estudios en DMAE se limitan a ensayos in vitro con cultivos celulares (39). Por todo ello, existe una clara implicación de la epigenética en la patogénesis de la DMAE, **pero en la actualidad no existe literatura científica que compare los epigenomas de pacientes con DMAE respondedores vs no respondedores a tratamiento antiangiogénico.**

**La proteómica** engloba todas las metodologías de investigación desarrolladas para el estudio cualitativo y cuantitativo de las proteínas, siendo la **farmacoproteómica** la que se enfoca hacia el descubrimiento y desarrollo de fármacos. En la última década, se ha producido un aumento exponencial del uso de la proteómica “*shotgun*” (identificación masiva de proteínas) en la investigación traslacional, revelándose como una poderosa herramienta para el descubrimiento de biomarcadores, y el diagnóstico molecular, base de la **medicina personalizada** (40).

Los estudios proteómicos y los análisis de interacción proteína-proteína permiten crear un mapa que muestra complejas redes de interacción de proteínas y las vías de señalización en las que éstas participan. Identificar proteínas con un papel central aporta nuevas pistas acerca de los mecanismos moleculares que subyacen al desarrollo y progresión de la DMAE siendo, por tanto, potenciales objetivos farmacológicos (41).

Hasta hace poco más de un año, solo se disponía de dos opciones farmacológicas para el tratamiento de la DMAEn (ranibizumab y aflibercept). La llegada de nuevas alternativas terapéuticas abre un nuevo escenario en el que es imprescindible disponer de herramientas pronósticas de respuesta que permitan **seleccionar el fármaco que mejor se adapte a las características de cada paciente**.

Un claro ejemplo de la utilidad de la farmacoproteómica en vitreorretinopatía inflamatoria neovascular es el estudio proteómico en tiempo real de humor vítreo (16). El tratamiento con anti-VEGF ha sido guiado por la detección de niveles elevados de VEGF, y esto resultó en la resolución de la hemorragia y en la recuperación de la AV de forma más segura, menos invasiva y con menos coste que la cirugía. En este mismo estudio, no se detectaron niveles elevados de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ni de proteínas implicadas en vías de señalización sensibles a los corticosteroides, lo que explica la ineficacia del tratamiento antiinflamatorio previo con anti-TNF $\alpha$  y con corticoides orales. Este trabajo, constituye un claro ejemplo de la aplicabilidad de la farmacoproteómica para identificar múltiples dianas moleculares que puedan abordarse farmacológicamente, algo que **resulta especialmente atractivo en enfermedades complejas como la DMAE, en la que se encuentran alteradas diferentes rutas moleculares**.

**La metabolómica** se centra en el estudio de pequeñas moléculas en nuestro organismo denominadas metabolitos, que son el resultado final de todo el flujo de procesos celulares desde el genoma, pasando por el epigenoma y el transcriptoma, hasta el proteoma. Por todo ello, el estudio del conjunto



de los metabolitos de una célula u organismo; el **metaboloma**, permite **caracterizar su estado fisiológico en un momento concreto**. Es decir, a diferencia de todas las “ómicas” previas, que representan las funciones que potencialmente un organismo podría llevar a cabo, la metabolómica muestra los procesos celulares activos de forma efectiva (42). Mediante un procedimiento análogo al de las “ómicas” previas, comparando el perfil de metabolitos de un individuo sano con el de un individuo afectado por una patología, podemos elucidar los mecanismos moleculares por los cuales se produce dicha enfermedad e identificar nuevos biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas (43).

Existen estudios que describen el empleo de varias técnicas analíticas aplicadas a muestras de sangre y fluidos oculares (lágrima, humor acuoso y vítreo) para el estudio metabolómico de diversas patologías oftalmológicas, entre las que se encuentra la DMAE: *Zhang et al* revisaron las principales técnicas utilizadas; resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM), utilizando como técnicas de separación pre-analítica electroforesis capilar (CE), cromatografía de gases (GC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (43).

Por su parte, *Alseekh et al*, publicaron en 2021 una guía práctica sobre las diferentes etapas del análisis metabolómico mediante MS acoplada a GC o HPLC (44). En la primera revisión mencionada, de *Zhang et al* también resumen los principales hallazgos de los marcadores metabolómicos relacionados con DMAE, siendo principalmente: niveles elevados de citrato e isocitrato y niveles disminuidos de succinato y alfa-cetoglutarato, y niveles elevados de HDL y disminuido de VLDL. Estos hallazgos sugieren una regulación alterada del metabolismo de los carbohidratos y apoyan la teoría de la desregulación de la oxidación lipídica como una de las causas de la DMAE, respectivamente.

Otra revisión reciente, realizada por *Hou et al*, también identificó la tirosina y la fenilalanina como posibles biomarcadores metabólicos de la DMAE, lo que sugiere que el metabolismo de las proteínas también puede estar afectado (45). Finalmente, cabe destacar el estudio de *Han et al.*, en el que se encontraron niveles alterados de varios de los metabolitos antes mencionados en el humor acuoso y fueron monitorizados tras el inicio de la terapia con ranibizumab, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (46). Si bien es cierto, que el número de ojos estudiados fue pequeño ( $n=13$ ) y solo se realizó una única medición tras el inicio de la terapia con ranibizumab un mes después, no hubo tiempo suficiente para lograr una respuesta. Por ello, a pesar de que ya existen estudios que caracterizan la



alteración del metaboloma de individuos afectados por DMAE, ninguno de ellos ha relacionado dichas alteraciones con la respuesta al tratamiento de forma exitosa, por lo que es preciso generar más evidencia científica en este sentido.

**En definitiva, el estudio multiómico en la DMAEn ofrece un análisis de punto final que puede guiar el tratamiento de forma individualizada con medicamentos disponibles y puede servir además de punto de partida para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas con fármacos eficaces que puedan modularlas.**

Durante los últimos 5 años, desde Santiago de Compostela se han realizado varios avances significativos en el ámbito previamente expuesto. Con la ejecución del PI17/00940 (IP: Francisco Gómez-Ulla & Anxo Fernández Ferreiro) se ha podido corroborar el alto porcentaje de pobres respondedores a antiangiogénicos, generando además evidencias de variantes farmacogenéticas relacionadas con la respuesta. También ha dilucidado nuevos polimorfismos como rs8135665 (SCL16A8) y rs890293 (CYP2J2) que se asociaron con una mejor respuesta, mientras que rs3093077 del gen de la CRP se asoció con una mala respuesta primaria. Además, el equipo del presente proyecto ha observado diferencias estadísticamente significativas en la expresión de algunos miRNAs (miR312) entre buenos y malos respondedores al año de iniciarse el tratamiento, mientras que la diferencia observada en parámetros inflamatorios mostró una tendencia a la significación, principalmente en CRP, IL-6 e IL-8. Además, se correlacionó todo ello con la respuesta anatómica y visual, y con la calidad de vida visual percibida por los pacientes, obteniéndose significación en la mejoría de la calidad visual general y la ganancia de AV.

## **Nuevos tratamientos y dispositivos en fase de investigación**

Datos de práctica clínica real sugieren que muchos pacientes con DMAEn no reciben tratamiento con la frecuencia óptima y este infratratamiento se asocia con ganancias de agudeza visual más bajas comparadas con las observadas en los ensayos clínicos controlados (206) (207) (208) (209). El infratratamiento de la DMAE en la práctica clínica refleja la carga que supone el tratamiento frecuente para los pacientes, los cuidadores y el sistema sanitario (210) (211) (212).

A pesar de los avances que se han producido en el tratamiento de la DMAEn, hay limitaciones importantes. Muchos pacientes requieren

múltiples inyecciones indefinidamente, incluso cada mes, además no todos los pacientes responden a los anti-VEGF o lo hacen óptimamente.

Adicionalmente estas opciones terapéuticas presentan riesgos adicionales debidos a la inyección repetida como la infección, atrofia macular, pérdida de visión con el tiempo, desprendimiento de retina o aumento de la presión intraocular.

Por estos motivos se están investigando otras opciones y dianas terapéuticas que incluyen dispositivos de liberación prolongada, inhibidores de la tirosina quinasa, tratamientos tanto para la DMAE como para la Atrofia geográfica(213).

### **DMAE neovascular:**

Susvimo®, implante intraocular para inyección de ranibizumab 100 mg/ml. PDS (Port Delivery System) es un implante que se coloca quirúrgicamente en la pars plana y que suministra una liberación continua de ranibizumab mediada por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración a la cavidad vítrea. Se recarga cada 6 meses y demostró en el ensayo Archway no inferioridad con respecto a ranibizumab mensual (214).

GB-102 en forma depot, PAN-90806 un inhibidor vía tópica de VEGF-A y PDGF, ICON-1 un factor recombinante unido a una IgG1.

KSI-301 es un complejo de anticuerpos anti-VEGF unidos por fosforilcolina que bloquea todas las isoformas del VEGF-A. OPT-302 es una proteína de fusión soluble que contiene los dominios extracelulares del receptor VEGF3R combinado con el Fc humano e inhibe el VEGF-C y D.

OTX-TKI de Ocular Therapeutix, Inc. Esta terapia consiste en un implante de hidrogel bioabsorbible que administra axitinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, directamente al ojo. Actualmente se encuentra en un ensayo Fase 3, SOL-R para la DMAE húmeda. Tiene como objetivo ofrecer una duración de acción más prolongada en comparación con los tratamientos actuales, lo que podría reducir la frecuencia de los tratamientos necesarios.

EYP-1901 de EyePoint Pharmaceuticals. EYP-1901 es un inhibidor de la tirosinquinasa de liberación sostenida. Actualmente a punto de iniciarse la fase 3 para DMAE. Se trata de un inserto material biodegradable que se introduce en la cavidad vítrea y libera vorolanib durante unos 6 a 9 meses. Está diseñado para reducir la frecuencia de las inyecciones que necesitan los pacientes en comparación con aflibercept. Esta terapia en investigación

ha mostrado resultados prometedores en la reducción de la carga del tratamiento y al mismo tiempo mantiene la eficacia en el control de la progresión de la enfermedad.

Los tratamientos con terapia génica están emergiendo como una prometedora alternativa para manejar esta enfermedad crónica. Estos enfoques buscan ofrecer una solución a largo plazo o incluso curativa, en contraste con las terapias actuales que requieren inyecciones intravítreas frecuentes.

RGX-314 es una terapia génica que se encuentra actualmente en estudio (ensayo ASCENT promovido por Abbvie). Se trata de un vector de virus adenoasociado de serotipo 8 que expresa un fragmento de unión al antígeno anti-VEGF-A, contiene un gen que codifica una proteína similar a ranibizumab en pacientes que hayan respondido previamente a Lucentis y que podría suponer una potencial respuesta continua y mantenida tras su inyección subretiniana.

HMR59 (Hemera Biosciences) es una terapia génica que se administra mediante una inyección intravítrea y tiene como objetivo aumentar la producción de una proteína llamada CD59 en el ojo, que inhibe la formación del complejo de ataque de membrana (MAC), una parte del sistema del complemento implicado en la inflamación y el daño celular en la DMAE neovascular. Aunque se encuentra en fases tempranas de investigación, los resultados iniciales han mostrado una disminución en la actividad de la enfermedad y una reducción en la necesidad de tratamientos anti-VEGF.

ADVM-022 (Adverum Biotechnologies) es otra terapia génica basada en un vector AAV (virus adenoasociado) que entrega un gen que codifica aflibercept. ADVM-022 está diseñado para ser una opción de tratamiento de larga duración que podría sustituir las inyecciones mensuales actuales. Los resultados de los estudios clínicos han mostrado que los pacientes tratados con ADVM-022 podrían necesitar menos inyecciones, con algunos pacientes manteniendo la visión sin necesidad de inyecciones adicionales durante más de un año.

Estas terapias representan un avance significativo en el tratamiento de la DMAE neovascular, ofreciendo la posibilidad de reducir o eliminar la necesidad de tratamientos frecuentes, con el potencial de mantener o mejorar la visión a largo plazo. Los ensayos clínicos en curso continúan evaluando la seguridad y eficacia de estos tratamientos, con la esperanza de que se conviertan en nuevas opciones terapéuticas aprobadas en el futuro cercano.

## Atrofia geográfica

En los últimos años, ha habido avances notables en la investigación de nuevos tratamientos para la AG, incluidos varios ensayos clínicos prometedores que están explorando nuevas moléculas y enfoques terapéuticos (164).

OCU410 de Ocugen. Es una terapia genética innovadora que actualmente se está probando en un ensayo de fase 1/2 conocido como ArMaDa. OCU410 utiliza una plataforma de administración de AAV (virus adenoasociado) para administrar el gen RORA, que desempeña un papel en el metabolismo de los lípidos, la reducción del estrés oxidativo y la inflamación. Esta terapia podría ser un tratamiento potencial de una sola vez destinado a detener o revertir la progresión de la DMAE, un avance significativo con respecto a las terapias actuales que requieren inyecciones repetidas.

CT1812 de Cognition Therapeutics. En el estudio MAGNIFY de fase 2 en curso, se está evaluando el potencial de CT1812 para tratar la DMAE seca con atrofia geográfica. Esta pequeña molécula es única porque se toma por vía oral y tiene la capacidad de cruzar la barrera hematorretiniana, lo que ofrece una opción de tratamiento no invasivo. El ensayo está investigando si CT1812 puede ralentizar o detener los procesos de respuesta al daño en la retina que conducen a la pérdida de visión.

OpRegen (RG6501). Lineage Cell Therapeutics / Roche. Es una terapia celular que utiliza células epiteliales retinianas derivadas de células madre para reemplazar el tejido perdido en la AG. Esta terapia podría no solo detener la progresión de la enfermedad, sino también restaurar parte de la función visual. Actualmente en ensayos de fase 1/2a, con resultados preliminares que sugieren una posible mejora en la visión en algunos pacientes.

GT005 (Gyroscope Therapeutics). Se trata de una terapia génica en fase 2 que busca aumentar la producción de una proteína reguladora del complemento llamada Factor I en el ojo. Este enfoque podría reducir la inflamación crónica asociada con la progresión de la AG. Ensayos clínicos en curso están evaluando su seguridad y eficacia en pacientes con AG.

Hay otras moléculas en estudio: ALXN2040, Alexion AZ. (Bloquea el Factor D), IONIS-FB-LRx, Roche / Ionis (Bloquea Factor B) o Iptacopan, Novartis (Bloquea el Factor B).

Estos ensayos representan el avance hacia tratamientos más efectivos para la AG, una condición que actualmente carece de terapias aprobadas en la Unión Europea. Los resultados de estos estudios podrían cambiar significativamente el manejo de la AG en los próximos años, ofreciendo

nuevas esperanzas a los pacientes afectados por esta devastadora enfermedad ocular.

He comenzado mi discurso hablando de la importancia de la DMAE como principal causa de pérdida grave de la visión en personas mayores de 65 años y que la padecerán más de 288 millones de personas en los próximos años, repasando la lucha que hemos mantenido para evitar la ceguera por esta enfermedad y he terminado hablando de los importantes avances que han sucedido en los últimos veinte años en DMAE y en el último año en DMAE Seca/Atrofia Geográfica. Estos avances han cambiado para siempre el pronóstico de la DMAE pasando de una enfermedad sin posibilidades terapéuticas a disponer de fármacos eficaces que la han convertido en una enfermedad crónica. El futuro es brillante y muy prometedor y estoy seguro de que en años más próximos que lejanos veremos nuevos avances significativos para nuestros pacientes, para mejorar su función visual y su calidad de vida y para disminuir la carga de visitas que soportan actualmente, ellos como pacientes y nosotros como médicos. Esta Real Academia que hoy me recibe generosamente, sin duda va a ser partícipe y testigo de estos adelantados.

He dicho.



---

## Referencias bibliográficas

---

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Vision 2020 The Right to Sight Global Initiative for the elimination of avoidable blindness Action plan 2006-2011. Vol. 12, World Health Organization. 2007.
2. Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: A review of the literature. Vol. 4, Health and Quality of Life Outcomes. 2006.
3. Dawson SR, Mallen CD, Gouldstone MB, Yarham R, Mansell G. The prevalence of anxiety and depression in people with age-related macular degeneration: A systematic review of observational study data. BMC Ophthalmol. 2014;14(1).
4. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ. Visual impairment and risk of hip fracture. Am J Epidemiol. 2000;152(7).
5. Gómez-Ulla F E& YFR. Informe sobre la ceguera en España. 2012.
6. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108(4).
7. Deloitte Centre for Health Solutions. Ten Years on: Measuring the Return From Pharmaceutical Innovation 2019. 2019.
8. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 2010;117(5).

9. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2).
10. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(8).
11. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important Causes of Visual Impairment in the World Today. Vol. 290, *JAMA*. 2003.
12. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria*. 2006;38(1).
13. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saadine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: The potential impact of new treatments. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(4).
14. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology*. 2020.
15. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7).
16. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of Age-related Maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10).
17. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, et al. The Prevalence of Age-related Maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102(2).



18. Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H, Peto T, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in Iceland: Reykjavik eye study. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(3).
19. de Jong PTVM. A Historical Analysis of the Quest for the Origins of Aging Macula Disorder, the Tissues Involved, and Its Terminology. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016;8s1.
20. Helmholtz H. Beschreibung eines AugenSpiegels. Förstner'sche Verlagsbuchhandlung Berlin. 1851;
21. Pearce JMS. The ophthalmoscope: Helmholtz's Augenspiegel. Vol. 61, *European Neurology*. 2009.
22. Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. *Archiv für Ophthalmologie* . 1855; 1:106–8.
23. Nagel A. Ueber Chorioiditis areolaris und über Krystalle im Augenhintergrund [On areolar choroiditis and crystals in the eye fundus] . *Klin Monbl Augenheilk*. 1868; 4:417–20.
24. Hutchinson J. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons . *J Ophthalmic Med Surg*. 1874; 8:231–44.
25. Haab O. Erkrankungen der Macula Lutea [Illnesses of the macula lutea]. *Centralblatt für praktische Augenheilkunde*. 1885; 9:383–4.
26. Axenfeld T. Retinitis externa exsudativa mit Knochenbildung im Sehfähigen Auge [External exudative retinitis with bone formation in a seeing eye] . *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1915; 90:452–70.
27. Van der Hoeve J. Retinitis exsudativa [Exudative retinitis]. . *Ned Tijdschr Geneesk*. 1915; 59:1637–40.
28. Hegner CA. Retinitis exsudativa bei Lymphogranulomatosis [Exudative retinitis in lymphogranulomatosis]. *Klin Monbl Augenh*. 1915; 57:27–48.

29. Junius P, Kuhnt H. Die scheibenförmige Entartung der Netzhautmitte. Degeneratio maculae luteae disciformis [The Disciform Degeneration of the Central Retina. Disciform Macula Lutea Degeneration]. Berlin: Karger S.; 1926.
30. Laird RG. Iodide therapy for senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1945;28(3).
31. Maumenee AE. Serous and hemorrhagic disciform detachment of the macula. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc* 1959. 1959; 40:139–69.
32. Duke-Elder S PE. *System of Ophthalmology.* London: Kimpton; 1966.
33. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3 PART 2).
34. Straub W. Altersbedingte Maculadegeneration. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1969;94(26).
35. Sunness JS, Weksler ME. Age-related macular degeneration: How science is improving clinical care. Vol. 53, *Geriatrics.* 1998.
36. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BEK. Detection of Drusen and Early Signs of Age-related Maculopathy Using a Nonmydriatic Camera and a Standard Fundus Camera. *Ophthalmology.* 1992;99(11).
37. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5).
38. Wedl C. *Grundzüge der pathologischen Histologie [Outlines of Pathologic Histology].* Wien : Gerold, C; 1854.

39. Müller H. Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie. Archiv für Ophthalmologie. 1856;2(2).
40. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson L V., Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. Vol. 20, Progress in Retinal and Eye Research. 2001.
41. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK, Hubbard L. The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. Ophthalmology. 1991;98(7).
42. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, Iyengar SK, Klein BEK. The Epidemiology of Retinal Reticular Drusen. Am J Ophthalmol. 2008;145(2).
43. Hogg RE, Silva R, Staurenghi G, Murphy G, Santos AR, Rosina C, et al. Clinical characteristics of reticular pseudodrusen in the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2014;121(9).
44. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BEK, Klein R, et al. The age-related eye disease study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 17. Archives of Ophthalmology. 2005;123(11).
45. Finger RP, Wu Z, Luu CD, Kearney F, Ayton LN, Lucci LM, et al. Reticular pseudodrusen: A risk factor for geographic atrophy in fellow eyes of individuals with unilateral choroidal neovascularization. Ophthalmology. 2014;121(6).
46. Gómez-Ulla F; Corcóstegui B. ANGIOGRAFÍA FLUORESCEÍNICA Y LÁSER. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del fondo de ojo. 1st ed. ómez-Ulla F, Corcóstegui B, editors. Santiago de Compostela: Editorial: Servicio de Publicaciones de la Universidad Imprenta de Santiago; 1988. 1–373 p.

47. Gómez-Ulla F. NUEVOS METODOS DE EXPLORACION RETINIANA . 1st ed. Sociedad Española de Oftalmología, editor. Madrid: Donoso Cortés 73; 1994. 1–182 p.
48. Gómez-Ulla F; López-López F; Fernández Rodríguez MI. Autofluorescencia del fondo de ojo. In: Armadá Felix, Fonseca A, Encinas JL, García -Arumí, Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, et al., editors. Patología y Cirugía de la Mácula. Madrid: MAC LINE, S.L. INDUSTRIA GRÁFICA MAE, S.L.; 2010. p. 1–979.
49. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103(8).
50. Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, Arias L. ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA. OCTA. Gómez-Ulla F, Ruiz Moreno JM, Arias L, editors. Madrid: Industria Gráfica MAE, S.L.; 2021. 1–632 p.
51. Zweifel SA, Spaide RF, Curcio CA, Malek G, Imamura Y. Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits. *Ophthalmology*. 2010;117(2).
52. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Delahaye-Mazza C, Debibie C, Quentel G. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration with newly diagnosed choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(3).
53. Pumariega NM, Smith RT, Sohrab MA, Letien V, Souied EH. A prospective study of reticular macular disease. *Ophthalmology*. 2011;118(8).
54. Arias L, Ruiz Moreno JM. Guía 1. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. Guías de Práctica Clínica y Monografías de la SERV. Madrid; 2023.
55. Gómez-Ulla F; S. Figueroa M. DMAE Húmeda. Una enfermedad crónica. Madrid; 2012.

56. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-Related Macular Degeneration and Blindness Due to Neovascular Maculopathy. *Archives of Ophthalmology*. 1984;102(11).
57. Ferris FL. Senile macular degeneration: Review of epidemiologic features. *Am J Epidemiol*. 1983;118(2).
58. Shah AR, Del Priore L V. Natural History of Predominantly Classic, Minimally Classic, and Occult Subgroups in Exudative Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(10).
59. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report no. 18. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(11).
60. Ferris Iii FL, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical Classification of Age-related Macular Degeneration on behalf of the Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee\*. *Ophthalmology*. 2013;120.
61. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SVR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: The SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5).
62. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5).
63. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina*. 2012;32 Suppl 1.
64. Arias L, Gómez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Ranibizumab in monotherapy and combined with photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Clinical Ophthalmology*. 2016;

65. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990;10 (1):1-8.
66. Gomez-Ulla F, Gonzalez F, Torreiro MG. Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1998;18(5).
67. Fernández M, Gil M, Gomez-Ulla F, Charlón P. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal Ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy controversy concerning long-term followup. *Case Rep Med*. 2012;2012.
68. Maribel Fernández Rodríguez, Raquel Mansilla Cuñarro, Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal. *Vasculopatía coroidea polipoidea*. Madrid; 2017.
69. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, Zheng F, Motulsky EH, Roisman L, et al. Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. In: *Ophthalmology*. 2018.
70. Bacci T, Essilfie JO, Leong BCS, Freund KB. Exudative non-neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259(5).
71. Fernández Rodríguez MI, Marqués JP, Silva R, Gómez-Ulla F. Neovascularización macular no exudativa en DMAE. In: Gomez-Ulla F RMJAL, editor. *Angiografía por Tomografía de Coherencia Optica (OCTA)*. MAC LINE, S.L. 2021. p. 221-32.
72. Querques G, Srour M, Massamba N, Georges A, Ben Moussa N, Raffaeli O, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve “quiescent” choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10).
73. Corrigendum: Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3 (*Ophthalmology* (2018) 125(4) (537-548),

- (S0161642017317037) (10.1016/j.opthta.2017.09.028)). Vol. 126, *Ophthalmology*. 2019.
74. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*. 2018;125(4).
  75. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular macular degeneration: A review of etiology, risk factors, and recent advances in research and therapy. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
  76. Hallak JA, De Sisternes L, Osborne A, Yaspan B, Rubin DL, Leng T. Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated with Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(7).
  77. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda SV, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Vol. 125, *Ophthalmology*. 2018.
  78. Huang JD, Presley JB, Chimento MF, Curcio CA, Johnson M. Age-related changes in human macular Bruch's membrane as seen by quick-freeze/deep-etch. *Exp Eye Res*. 2007;85(2).
  79. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: A prospective cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;102(5).
  80. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and age-related macular degeneration: Review and update. Vol. 2013, *Journal of Ophthalmology*. 2013.
  81. Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, et al. Do nutritional supplements have a role

- in age macular degeneration prevention? Vol. 2014, Journal of Ophthalmology. 2014.
82. Chew EY, Clemons TE, SanGiovanni JP, Danis R, Ferris FL, Elman M, et al. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19).
  83. Brión M, Sanchez-Salorio M, Cortón M, De La Fuente M, Pazos B, Othman M, et al. Genetic association study of age-related macular degeneration in the Spanish population. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(1).
  84. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2).
  85. Hong N, Shen Y, Yu CY, Wang SQ, Tong JP. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. Vol. 94, *Acta Ophthalmologica*. 2016.
  86. García-Quintanilla L, Almuiña-Varela P, Rodríguez-Cid MJ, Gil-Martínez M, Abalde MJ, Gómez-Ulla F, et al. The Effect of Systemic Parameters and Baseline Characteristics in Short-Term Response Analysis with Intravitreal Ranibizumab in Treatment-Naive Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics*. 2024;16(1).
  87. MPS. Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: Five-Year Results From Randomized Clinical Trials. *Archives of Ophthalmology*. 1991;109(8).
  88. Gomez-Ulla F, Gonzalez F, Abelenda D, Rodríguez-Cid MJ. Diode laser photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(1).



89. Monés J; Gómez-Ulla F. DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD. Monés J., Gómez-Ulla F, editors. Barcelona: Ed. Prous Science . Provenza 388; 2005. 1–467 p.
90. Hawkins BS, Fine SL, Donald J, Gass M. Argon Laser Photocoagulation for Neovascular Maculopathy: Three-year Results From Randomized Clinical Trials. *Archives of Ophthalmology*. 1986;104(5).
91. Oshima H, Iwase T, Ishikawa K, Yamamoto K, Terasaki H. Long-term results after limited macular translocation surgery for wet age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2017;12(5).
92. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007.
93. Gómez-Ulla F, Abalades MJ, Fernández M, Olmedo M. Successful treatment of retinal angiomatous proliferation by photodynamic therapy. *Optometry and Vision Science*. 2006;83(8).
94. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, Pazos B, Rodriguez-Cid MJ, Sanchez-Salorio M. Combined Photodynamic Therapy and Intravitreal Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Myopic Subfoveal Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2).
95. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol*. 1911;79(3).
96. Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Aguiar P, Pardo-Montero J, González-Barcia M, García-Varela L, et al. Preclinical PET study of intravitreal injections. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7).
97. Bande ME, Mansilla R, Pata MP, Fernández M, Blanco-Teijeiro MJ, Piñeiro A and Gómez-Ulla F. Intravitreal injections of anti-VEGF

- agents and antibiotic prophylaxis for endophthalmitis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):18412 (9).
98. Gil-Martínez M, Rodríguez-Cid MJ, Fenández-Rodríguez MI, Blanco-Teijero MJ, Abrales MJ, Bandín Vilar E, et al. Clinical features, management and outcomes of patients with sterile endophthalmitis associated with intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2020;95(5).
  99. ROSENGREN B. 300 cases operated upon for retinal detachment; method and results. *Acta Ophthalmol*. 1952;30(1).
  100. Rycroft BW. PENICILLIN AND THE CONTROL OF DEEP INTRA-OCULAR INFECTION. *British Journal of Ophthalmology*. 1945;29(2).
  101. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(1).
  102. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro III D, Fernandez M, Mendez E, Rothen M. Intravitreal Triamcinolone for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(1).
  103. Katz B. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112(10).
  104. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14).
  105. Michaelson IC. Retinal Circulation in Man and Animals. *South Med J*. 1954;47(10).
  106. Ashton N, Ward B, Serpell G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *British Journal of Ophthalmology*. 1954;38(7).

107. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161(2).
108. Sherwood LM, Parris EE, Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *New England Journal of Medicine*. 1971;285(21).
109. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Susan Harvey V, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* (1979). 1983;219(4587).
110. Serrano-Aguilar P, Abreu R, Antón-Canalís L, Guerra-Artal C, Rammallo-Fariña Y, Gómez-Ulla F, et al. Development and validation of a computer-aided diagnostic tool to screen for age-related macular degeneration by optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;96(4).
111. Eng VA, Rayess N, Nguyen H V., Leng T. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2020;15(5).
112. FDA. U.S Food and Drug Administration. LUCENTIS (Ranibizumab). South San Francisco, CA, USA: Genentech, Inc.; 2006.
113. FDA. U.S Food and Drug Administration. AVASTIN (Bevacizumab). Genentech, Inc. South San Francisco, CA, USA; 2004.
114. Montero JA, Fernandez MI, Gomez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19(3).
115. Gómez-Ulla F, Basauri E, Arias L, Martínez-Sanz F. Management of Intravitreal Injections. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(8).
116. FDA. Gilead Sciences, Inc.: San Simas, CA, USA. 2004. U.S. Food and Drug administration. Macugen.

117. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2006;116(1).
118. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6).
119. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11).
120. García-Quintanilla L, Almuiña-Varela P, Maroñas O, Gil-Rodríguez A, Rodríguez-Cid MJ, Gil-Martínez M, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on the Short-Term Response to Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(13).
121. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2).
122. Skaat A, Chetrit A, Belkin M, Kinori M, Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2).
123. Borooah S, Jeganathan VS, Ambrecht AM, Oladiwura D, Gavin M, Dhillon B, et al. Long-term visual outcomes of intravitreal ranibizumab treatment for wet age-related macular degeneration and effect on blindness rates in south-east Scotland. *Eye (Basingstoke)*. 2015;29(9).
124. Bressler NM, Doan Q V, Varma R, Lee PP, Suñer IJ, Dolan C, et al. Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: Non-hispanic

- white population in the United States with age-related macular degeneration. Vol. 129, Archives of Ophthalmology. 2011.
125. Casaroli-Marano R, Adán A, Gómez-Ulla F, Diaz JM. Age-related macular degeneration: Analysis of the results of ranibizumab therapy. Vol. 136, Medicina Clinica. 2011.
  126. Arias L, Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Fernández M, Montero J. A 1-year retrospective review of ranibizumab for naïve nonsubfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Retina. 2009;29(10).
  127. Gil-Martínez M, Santos-Ramos P, Fernández-Rodríguez M, Abraldes MJ, Rodríguez-Cid MJ, Santiago-Varela M, et al. Pharmacological Advances in the Treatment of Age-related Macular Degeneration. Curr Med Chem. 2019;27(4).
  128. Almuiña-Varela P, García-Quintanilla L, Rodríguez-Cid MJ, Gil-Martínez M, Abraldes MJ, Gómez-Ulla F, et al. Relationships between Patient-Reported Outcome Measures and Clinical Measures in Naïve Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Intravitreal Ranibizumab. Pharmaceuticals. 2024;17(2).
  129. FDA. U.S. Food and Drug Administration. EYLEA. (Aflibercept); Regeneron Pharmaceuticals, Inc.:Tarrytown,NY,USA; 2018.
  130. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12).
  131. Carrasco J, Pietsch GA, Nicolas MP, Koerber C, Bennison C, Yoon J. Real-World Effectiveness and Real-World Cost-Effectiveness of Intravitreal Aflibercept and Intravitreal Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. Adv Ther. 2020;37(1).
  132. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and

- 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020;37(3).
133. EMA. European Medicines Agency. Assessment Report. Dublin: Novartis Europharm Limited: Dublin, Ireland. 2019.; 2019.
  134. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: Evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Vol. 13, *Clinical Ophthalmology*. 2019.
  135. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology*. 2020.
  136. FDA. U.S Food and Drug Administration. Vabysmo(Faricimab) . Genentech, Inc.: South San Francisco, CA, USA. 2022. San Francisco; 2022.
  137. Heier JS LHHFPVLTSDRCSBVFCCWTT and LInvestigators, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. . *Lancet*. 2022 feb;399 (10326):729–40.
  138. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, Osborne A, Sahni J, Grzeschik S, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. In: *JAMA Ophthalmology*. 2020.
  139. Regeneron Pharmaceuticals Inc :Tarrytown, NU. U.S. Food and Drug Administration. EYLEA 8mg HD (Aflibercept). 2023;
  140. Lanzetta P, Korobelnik JF, Heier JS, Leal S, Holz FG, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a rando-

- mised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;403(10432).
141. García-Layana A, Arias L, Figueroa MS, Araiz J, Ruiz-Moreno JM, García-Arumí J, et al. A Delphi study to detect deficiencies and propose actions in real life treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2014;2014.
  142. Khachigian LM, Liew G, Teo KYC, Wong TY, Mitchell P. Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. Vol. 21, *Journal of Translational Medicine*. 2023.
  143. Kaiser PK, Schmitz-Valckenberg MS, Holz FG. Anti-vascular endothelial growth factor biosimilars in ophthalmology. Vol. 42, *Retina*. 2022.
  144. SERV Biosimilares. Posicionamiento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) sobre EL USO DE BIOSIMILARES en patologías retinianas susceptibles de tratamiento con terapia intravítrea. 2024.
  145. Schmidt-Erfurth U, Klimesch S, Waldstein SM, Bogunović H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. Vol. 31, *Eye (Basingstoke)*. 2017.
  146. Díaz M, Novo J, Cutrín P, Gómez-Ulla F, Penedo MG, Ortega M. Automatic segmentation of the foveal avascular zone in ophthalmological OCT-A images. *PLoS One*. 2019;14(2).
  147. Gómez-Ulla F. On the urgency of early diagnosis and treatment of exudative AMD. *Arch Soc Esp Oftalmol* (Editorial). 2011; 76:633–5.
  148. Abrales M (Coordinador) , Zarranz J, Escobar JJ, Garay G, Garcia Layana A, Donate J, et al. UNIDAD DE TERAPIA INTRAVÍTREA: CONSENSO CLÍNICO. Pp 1 a 105. Editorial Trama Solutions SL. A Coruña. 2021. Marzo 2021.

149. Eylea 2 mg. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT\\_112797003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT_112797003.html).
150. Beovu 120 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191417/FT\\_1191417.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191417/FT_1191417.html).
151. Faricimab 2 mg. Faricimab 2 mg FICHA TECNICA VABYSMO 120 MG/ML SOLUCION INYECTABLE.
152. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2022;399(10326).
153. Eylea 8 mg FICHA TECNICA EYLEA 114 3 MG/ML SOLUCION INYECTABLE. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT\\_112797003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797003/FT_112797003.html).
154. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Basingstoke)*. 2015;29(6).
155. Abdelfattah NS, Hariri AH, Al-Sheikh M, Pitetta S, Ebraheem A, Wykoff CC, et al. Topographic Correspondence of Macular Atrophy With Choroidal Neovascularization in Ranibizumab-treated Eyes of the TREX-AMD Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;192.
156. Schütze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6).
157. Gómez Conde ML. Evaluación funcional y tomográfica de la respuesta al tratamiento con fármacos anti-VEGF en la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular (¡FRB! Project & Estudio FRB! Imagen. [Santiago de Compostela]: Universidad de Santiago de Compostela; 2024.



158. Mares V, Schmidt-Erfurth UM, Leingang O, Fuchs P, Nehemy MB, Bogunovic H, et al. Approved AI-based fluid monitoring to identify morphological and functional treatment outcomes in neovascular age-related macular degeneration in real-world routine. *British Journal of Ophthalmology*. 2024;108(7).
159. Cheung CMG, Grewal DS, Teo KYC, Gan A, Mohla A, Chakravarthy U, et al. The Evolution of Fibrosis and Atrophy and Their Relationship with Visual Outcomes in Asian Persons with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(12).
160. Chiang A, Chang LK, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using fa and OCT analysis. *Retina*. 2008;28(9).
161. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *British Journal of Ophthalmology*. 1985;69(6).
162. Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-vegf therapy: Incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(6).
163. Boyer D, Hu A, Warrow D, Xavier S, Gonzalez V, Lad E, et al. LI-GHTSITE III: 13-Month Efficacy and Safety Evaluation of Multiwavelength Photobiomodulation in Nonexudative (Dry) Age-Related Macular Degeneration Using the Lumithera Valeda Light Delivery System. *Retina*. 2024;44(3).
164. Khan H, Aziz AA, Sulahria H, Khan H, Ahmed A, Choudhry N, et al. Emerging Treatment Options for Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. Vol. 17, *Clinical Ophthalmology*. 2023.
165. Spaide RF, Vavvas DG. COMPLEMENT INHIBITION FOR GEOGRAPHIC ATROPHY: Review of Salient Functional Outcomes and Perspective. *Retina*. 2023;43(7).

166. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. Vol. 29, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010.
167. Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. Vol. 190, *American Journal of Pathology*. 2020.
168. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6).
169. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* (1979). 2005;308(5720).
170. Demirs JT, Yang J, Crowley MA, Twarog M, Delgado O, Qiu Y, et al. Differential and altered spatial distribution of complement expression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(7).
171. Katschke KJ, Xi H, Cox C, Truong T, Malato Y, Lee WP, et al. Classical and alternative complement activation on photoreceptor outer segments drives monocyte-dependent retinal atrophy. *Sci Rep*. 2018;8(1).
172. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 2023;402(10411).
173. IVERIC. Sponsor IVERIC bio, Inc. Information provided by Astellas Pharma Inc (IVERIC bio, Inc.) (Responsible Party). 2023. A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Intravitreal Administration of Zimura (Complement C5 Inhibitor) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
174. Patel SS, Lally DR, Hsu J, Wykoff CC, Eichenbaum D, Heier JS, et al. Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related

- macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial. *Eye (Basingstoke)*. 2023;37(17).
175. Sheng B, Chen X, Li T, Ma T, Yang Y, Bi L, et al. An overview of artificial intelligence in diabetic retinopathy and other ocular diseases. Vol. 10, *Frontiers in Public Health*. 2022.
  176. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*. 2018;24(9).
  177. Ting DSW, Cheung CYL, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(22).
  178. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11).
  179. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Gerendas BS, et al. Machine Learning to Analyze the Prognostic Value of Current Imaging Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(1).
  180. Bogunović H, Mares V, Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9.
  181. Keenan TDL, Chen Q, Peng Y, Domalpally A, Agrón E, Hwang CK, et al. Deep Learning Automated Detection of Reticular Pseudodrusen from Fundus Autofluorescence Images or Color Fundus Photographs in AREDS2. *Ophthalmology*. 2020;127(12).

182. Rajalakshmi R, Arulmalar S, Usha M, Prathiba V, Kareemuddin KS, Anjana RM, et al. Validation of smartphone based retinal photography for diabetic retinopathy screening. *PLoS One*. 2015;10(9).
183. Liu X, Faes L, Kale AU, Wagner SK, Fu DJ, Bruynseels A, et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health*. 2019;1(6).
184. McCradden MD, Joshi S, Mazwi M, Anderson JA. Ethical limitations of algorithmic fairness solutions in health care machine learning. Vol. 2, *The Lancet Digital Health*. 2020.
185. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Vol. 25, *Nature Medicine*. 2019.
186. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018;1(1).
187. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, Mauri P, Tavazzi S, Grandori R. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. Vol. 41, *Mass Spectrometry Reviews*. 2022.
188. García-Quintanilla L, Rodríguez-Martínez L, Bandín-Vilar E, Gil-Martínez M, González-Barcia M, Mondelo-García C, et al. Recent Advances in Proteomics-Based Approaches to Studying Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. 2022.
189. Cao X, Sanchez JC, Dinabandhu A, Guo C, Patel TP, Yang Z, et al. Aqueous proteins help predict the response of patients with neovascular age-related macular degeneration to anti-VEGF therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(2).
190. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016;534(7607).

191. Figueroa AG, Boyd BM, Christensen CA, Javid CG, McKay BS, Fagan TC, et al. Levodopa Positively Affects Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Medicine*. 2021;134(1).
192. Corvin A, Craddock N, Sullivan PF. Genome-wide association studies: A primer. Vol. 40, *Psychological Medicine*. 2010.
193. Lorés-Motta L, Riaz M, Grunin M, Corominas J, Van Asten F, Pauper M, et al. Association of genetic variants with response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(8).
194. He W, Han X, Ong JS, Wu Y, Hewitt AW, Mackey DA, et al. Genome-Wide Meta-analysis Identifies Risk Loci and Improves Disease Prediction of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2024;131(1).
195. Han X, Gharahkhani P, Mitchell P, Liew G, Hewitt AW, MacGregor S. Genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with age-related macular degeneration. *J Hum Genet*. 2020;65(8).
196. Akiyama M, Miyake M, Momozawa Y, Arakawa S, Maruyama-Inoue M, Endo M, et al. Genome-Wide Association Study of Age-Related Macular Degeneration Reveals 2 New Loci Implying Shared Genetic Components with Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2023;130(4).
197. Wang Z, Zou M, Chen A, Liu Z, Young CA, Wang S bin, et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(3).
198. Yamashiro K, Mori K, Honda S, Kano M, Yanagi Y, Obana A, et al. A prospective multicenter study on genome wide associations to ranibizumab treatment outcome for age-related macular degeneration /692/699/3161/1626 /692/699/3161/3175 article. *Sci Rep*. 2017;7(1).
199. Strunz T, Pöhlmann M, Gamulescu MA, Tamm S, Weber BHF. Genetic Association Analysis of Anti-VEGF Treatment Response

- in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11).
200. Pedrotty DM, Morley MP, Cappola TP. Transcriptomic Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012;55(1).
  201. Lavery A, Turkington RC. Transcriptomic biomarkers for predicting response to neoadjuvant treatment in oesophageal cancer. Vol. 8, *Gastroenterology Report.* 2020.
  202. Menon M, Mohammadi S, Davila-Velderrain J, Goods BA, Cadwell TD, Xing Y, et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human retina identifies cell types associated with age-related macular degeneration. *Nat Commun.* 2019;10(1).
  203. Lyu Y, Zauhar R, Dana N, Strang CE, Hu J, Wang K, et al. Implication of specific retinal cell-type involvement and gene expression changes in AMD progression using integrative analysis of single-cell and bulk RNA-seq profiling. *Sci Rep.* 2021;11(1).
  204. Nguyen T, Urrutia-Cabrera D, Liou RHC, Luu CD, Guymer R, Wong RCB. New Technologies to Study Functional Genomics of Age-Related Macular Degeneration. Vol. 8, *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2021.
  205. Oca AI, Pérez-Sala Á, Pariente A, Ochoa R, Velilla S, Peláez R, et al. Predictive biomarkers of age-related macular degeneration response to anti-VEGF treatment. *J Pers Med.* 2021;11(12).
  206. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Quéré S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The lumiere study. *Retina.* 2013;33(3).
  207. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6).

208. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(2).
209. Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, et al. Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125(4).
210. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, Burton B, Hykin P, Sivaprasad S. Caregiver burden in patients receiving ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration. *PLoS One*. 2015;10(6).
211. Vukicevic M, Heraghty J, Cummins R, Gopinath B, Mitchell P. Caregiver perceptions about the impact of caring for patients with wet age-related macular degeneration. *Eye (Basingstoke)*. 2016;30(3).
212. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1).
213. Samanta A, Aziz AA, Jhingan M, Singh SR, Khanani AM, Chhablani J. Emerging therapies in neovascular age-related macular degeneration in 2020. Vol. 9, *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2020.
214. Regillo C, Berger B, Brooks L, Clark WL, Mittra R, Wykoff CC, et al. Archway Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration 2-Year Results. *Ophthalmology*. 2023;130(7).







---

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

---

ILMO. SR. DON CARLOS ACUÑA CASTROVIEJO  
Académico de Número de Fisiología





Dr. Carlos Acuña Castroviejo  
Académico de Número de Fisiología  
Real Academia de Medicina de Galicia  
Académico Correspondiente  
Real Academia Nacional de Medicina



Señor presidente.

Señoras y señores académicos.

Familia del Dr. Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal.

Señoras y señores.

Querido amigo Gómez-Ulla.

Si la Real Academia de Medicina y Cirugía no hubiese sido creada por decreto de Don Fernando VII en 1827, instalándose en Santiago de Compostela en 1831, con la facultad de examinar para otorgar la Licenciatura en Medicina, si nuestros antepasados en la Academia no la hubiesen mantenido y engrandecido, yo no estaría hoy aquí renovando la tradición en este solemne acto de responder, en nombre de la Real Academia de Medicina de Galicia, al discurso de ingreso del doctor Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal para el sillón de Oftalmología.

Desde el año 1981, el sillón de Oftalmología lo ha ocupado el Dr. Manuel Sánchez Salorio, que ingresa en la Academia con el discurso “Especialización y súper-especialización en Oftalmología”. Su sillón queda vacante por su fallecimiento en 2023. Recuerdo, siendo yo estudiante de medicina en el curso 1963-1964, las clases y las prácticas de oftalmología con el profesor Sánchez Salorio que comenzaba a impartir docencia recién ganadas las oposiciones a la cátedra en 1963, y más adelante, su amistad y conversaciones. Para nuestra generación fue un aire fresco, cultural y humano, poco frecuente en aquella década de 1960.

El Dr. Sánchez Salorio formó una escuela de oftalmología que ha prestigiado a la Universidad de Santiago de Compostela, a la Real Academia de Medicina de Galicia, y, sin duda, posicionó a la oftalmología gallega en el mundo académico y científico de esta especialidad. El Dr. Francisco Gómez-Ulla ha sido discípulo del Dr. Manuel Sánchez Salorio. De él adquirió la vocación docente y la pasión por la investigación. Es de destacar

que el Dr. Gómez-Ulla ha sido capaz de consolidar y llevar la antorcha de la excelencia académica de la oftalmología a nivel internacional.

Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal nace en La Coruña en 1953 en el seno de una familia de médicos militares que han aportado innovaciones fundamentales a la medicina militar. Estudia bachillerato en el colegio de los HH Maristas de La Coruña y, después, Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela licenciándose en 1975.

Al finalizar sus estudios de medicina, obtiene el grado de licenciado en 1976 con el trabajo experimental sobre oftalmología pediátrica, dirigida por el Dr. Pita Salorio. Realizó la especialidad de oftalmología en el Hospital General de Galicia, en el Servicio de Oftalmología, bajo la dirección del Dr. Manuel Sánchez Salorio, obteniendo el Título de Especialista en Oftalmología en 1978. En 1979 obtiene el número uno en las oposiciones para oftalmólogos de Sanidad Nacional.

En los años sesenta se producen dos grandes avances en la oftalmología, uno proviene de Estados Unidos, la angiografía fluoresceínica introducida por Harold Novotny y David Alvis, y el otro de Alemania, la fotocoagulación por Dr. Gerhard Meyer-Schwickerath.

Hay una gran tradición médica de probar fármacos, fluidos corporales o energías electromagnéticas en nosotros mismos <sup>1</sup>. Claude Bernard, el gran médico francés del s XIX, estaba persuadido del origen nervioso de la diabetes azucarada debido a la influencia de los nervios neumogástricos en la producción hepática del azúcar. Para demostrarlo, irrita con una aguja la base del IV ventrículo origen de esos nervios, observando que los conejos orinaban mucho y las moscas acudían a sus orines; intrigado, probó la orina y notó que era dulce debido al azúcar; esos conejos se habían hecho diabéticos y al procedimiento le llamó la diabète-piquûre <sup>2,3</sup>. Este descubrimiento allanó el camino para el estudio de la diabetes.

Más recientemente, en los años 80, dos médicos australianos, Barry Marshall y Robin Warren propusieron que una bacteria presente en el estómago del Hombre, el *Helicobacter pylori* podía ser la causa de las úlceras

---

1 Pamela Weintraub *The Doctor Who Drank Infectious Broth, Gave Himself an Ulcer, and Solved a Medical Mystery. The medical elite thought they knew what caused ulcers and stomach cancer. But they were wrong — and didn't want to hear otherwise.* Apr 8, 2010 Apr 17, 2023. <https://www.discovermagazine.com/health/the-doctor-who-drank-infectious-broth-gave-himself-an-ulcer-and-solved-a-medical-mystery>

2 Comunicado por François Magendie. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences. Séance du lundi 26 mars 1849; 28(13):53-4.

3 Bernard C (1985) *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris: J.B. Baillière et Fils.

de estómago, y si fuese así curarlas con un antibiótico. Para demostrarlo, Marshall se bebió una sopa con esas bacterias procedentes de un paciente, y desarrolló las úlceras de estómago. Recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2005.

Siguiendo esta tradición, la primera angiografía hecha en humanos se la hizo Harold Novotny al ojo derecho de su compañero David Alvis, que se prestó altruistamente para que le realizaran la prueba <sup>4</sup>; en 1961 publican sus primeros hallazgos <sup>5</sup> y a partir de ahí se inician una serie de mejoras técnicas que ha llevado a su estado presente de sofisticación. El primer libro sobre esta técnica de angiografía fluoresceínica de la retina lo publica el Dr. Achim Wessing en 1969 <sup>6</sup>.

El segundo avance importantísimo para la práctica clínica en oftalmología, de la mano del Dr. Gerhard Meyer-Schwickerath, ha sido la fotocoagulación utilizando luz del sol, precursora de la láser-coagulación <sup>7</sup>. La historia es, también, enormemente interesante. El eclipse de sol del 11 de julio de 1945 provocó una lesión ocular en la mácula de la retina de un estudiante de medicina al mirar directamente al Sol, y este decidió estudiar su propia lesión ocular para su tesis doctoral. El Prof. Marchesani asignó al Dr. Gerhard Meyer-Schwickerath la dirección del trabajo del estudiante. Gerhard observó que las lesiones en la retina provocadas por la quemadura solar eran parecidas a las provocadas por diatermia, cuando, de golpe, se le ocurrió tratar los desprendimientos de retina con luz solar. Esta idea la realizó un día de sol en un paciente en el tejado de la clínica utilizando un juego de lentes para concentrar la luz en la zona de la retina deseada. Así nació la fotocoagulación que evolucionaría hasta la laser-coagulación de hoy día <sup>8, 9, 10</sup>.

4 Alvis D L and Julian K G (1982) The history surrounding fluorescein angiography. *Journal of Ophthalmic Photography* 5 (1)

5 Novotny, Harold R.; Alvis, David L. (1961) *A Method of Photographing Fluorescein in Circulating Blood in the Human Retina*. *Circulation* XXIV:82

6 Achim Wessing (1969) *Fluoreszenzangiographie der Retina. Lehrbuch und Atlas*. Geleitwort von G. Meyer-Schwickerath

7 Meyer-Schwickerath G (1949) *Koagulation der Netzhaut mit Sonnenlicht*. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 55: 256-259.

8 Meyer-Schwickerath G (1967) *History and development of photocoagulation*. *Am J Ophthalmol* 63:1812-4.

9 Meyer-Schwickerath GR (1989) *The history of photocoagulation*. *Aust N Z J Ophthalmol* 17:427-34.

10 Sen M, Honavar SG (2022) *Gerhard MeyerSchwickerath: Fiddler on the roof*. *Indian J Ophthalmol* 70:1086-8.

Cuando el Dr. Gómez-Ulla comenzó la preparación de la tesis doctoral sobre Oclusiones Venosas Retinianas decidió ampliar sus conocimientos al respecto de estas técnicas en centros especializados. En París, trabaja con el Dr. Gabriel Coscas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Créteil, y con el profesor J. Haut en Le centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. Estas dos estancias sirvieron para perfeccionar y finalizar su tesis doctoral y obtener el título de doctor en Medicina y Cirugía al poco tiempo de regresar de París, en 1982. Así empieza a ser reconocido como uno de los mayores expertos en la patología retiniana.

Su interés por las técnicas de imagen, la imagen multimodal, la Videoangiografía Fluoresceínica, los sistemas de análisis de imágenes aplicados al diagnóstico de las enfermedades de la retina, así como sobre la cirugía vitreo-retiniana le condujo al estudio de estas técnicas con el Prof. Marti Reim en el Servicio de Oftalmología del University Hospital RWTH Alemania, en 1987; con el Prof. Donald Gass -el mayor experto en retina médica que ha existido- en el Bascom Palmer Eye Institute, en Miami, en 1987; y en 1996 con el Dr. D. Ducournau en la prestigiosa clínica Institute Ophtalmologique Sourdille Atlantic (Nantes, Francia), centro pionero en estos aspectos. Estas experiencias, sus investigaciones y práctica clínica se vieron plasmadas en esa época en numerosos artículos y libros como "Angiografía Fluoresceínica y Láser" en 1988, "Nuevos Métodos de Exploración Retiniana" publicado en 1994, o, previamente, la "Circulación Coroidea" en 1991 y la "Mácula Senil" en 1993.

El Dr. Gómez-Ulla ha dedicado su vida a la Universidad. Su vocación docente hizo que después de alcanzar el grado de doctor en 1981 en la Universidad de Santiago de Compostela obtuviera en 1984 la plaza de profesor titular de oftalmología, y la cátedra de oftalmología en 2002, también en la universidad compostelana. En el Hospital Clínico de Santiago de Compostela el reconocimiento a su trabajo y capacidad de liderazgo le permitió alcanzar el cargo de jefe de Servicio. La labor clínica también la desarrolló en el ámbito privado, llegando a crear, en Santiago de Compostela, el Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla, prestigioso centro de referencia en donde sigue ejerciendo su profesión y llevando a cabo tareas de investigación.

El reconocimiento de sus colegas hizo que fuera nombrado Presidente 2002-2010 de la Sociedad Gallega de Oftalmología <https://sogalicia.com>; Presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) 2007-2011 <https://serv.es/junta-directiva/> y que haya sido Patrono Fundador y primer Presidente de la Fundación Retinaplus+ desde 2011 hasta la actualidad <https://fundacionretinaplus.es>. También ha sido reconocido con los dos



premios más importantes de la Sociedad Española de Oftalmología: el Premio Arruga, y el Premio Castroviejo. Y próximamente le será entregado el premio más importante que otorga la Sociedad Española de Retina y Vítreo, el premio a la "Excelencia". Además de otros premios internacionales y nacionales.

En el famoso diálogo en la República, Sócrates -por boca de Platón - traza el modelo de lo que él considera una sociedad ideal:

*"[...] parece que hay dos artes que yo diría que algún dios otorgó a la humanidad, la música y la gimnasia, para el servicio del espíritu y el amor al conocimiento. No con miras al alma y al cuerpo de manera independiente sino para el ajuste armonioso de estos dos principios [...]"<sup>11</sup>.*

En efecto, el CV de una persona no está completo sin sus logros deportivos. Platón veía que el entrenamiento físico es una parte esencial de la educación de los ciudadanos, no sólo porque los individuos físicamente en forma son más sanos y, por tanto, más activos y valiosos para la sociedad, sino también porque estas prácticas pueden proporcionar muchos otros beneficios, como promover competiciones sanas y desarrollar el trabajo en equipo entre los ciudadanos a través del deporte. Es el valor moral del ejercicio: para Platón, cuerpo y alma conforman la virtud del ciudadano. Y, en este sentido, la personalidad del Dr. Gómez-Ulla está bien reflejada en sus aficiones deportivas en las que ha destacado desde su época del colegio en los HH Maristas en baloncesto, y actualmente en pádel y golf. Un ajuste armonioso, como quería Sócrates, de una buena actividad intelectual.

Con lo descrito arriba como base de la formación del Dr. Gómez-Ulla, de entre sus trabajos de investigación y de práctica clínica, ha elegido para su discurso de recepción en esta Academia la conocida de antiguo como enfermedad macular senil y, hoy, como Degeneración Macular Asociada a la Edad o DMAE, una afección de la retina en la que Gómez-Ulla es reconocido experto mundial. La DMAE, si no se previene, diagnostica y trata apropiadamente, conduce a la ceguera.

Se ha dicho que la retina es el espejo de nuestro cerebro porque tienen el mismo origen embriológico, el neuroectodermo. El desarrollo del ojo es una maravilla de complejidad que implica una serie de intrincados acontecimientos celulares en cascada, coreografiados con precisión por un conjunto

11 Platón *Republica* Libro III 411e-412a.

de señales moleculares que activan y desactivan programas genéticos. Por eso, ciertas alteraciones de la retina reflejan alteraciones cerebrales. Tratar la vista es tratar nuestro cerebro y cuidar nuestro cerebro es cuidar la vista. Para el ser humano la vista es un órgano esencial que nos permite interactuar, en conjunción con los demás sentidos, con nuestro cuerpo y con el mundo que nos rodea. Poder hacer un diagnóstico y tratamiento claros de las enfermedades de la vista requiere conocimientos médicos y habilidades quirúrgicas.

La degeneración macular asociada a la edad o DMAE es una enfermedad neurodegenerativa de la retina, especialmente la mácula, que conlleva pérdida progresiva de la visión hasta la ceguera. Los cambios en el epitelio retiniano pueden manifestarse de diferentes formas, pero quizás la aparición de las drusas (del alemán druse para nódulo o geoda), que son pequeñas acumulaciones de material extracelular de color amarillo que se depositan en la retina, sean las más características. La presencia de drusas es normal a partir de cierta edad, son infrecuentes por debajo de los 45 años, habituales entre los 45 y 65 y generalizadas a partir de los 65.

Muy probablemente, por lo dicho antes, la degeneración macular refleje cambios neurodegenerativos en el resto del tejido cerebral, aunque esta correlación no sea fácil de establecer y, en estos momentos, es objeto de muchos estudios. Pero, como subraya el Dr. Gómez-Ulla, factores ligados al estilo de vida, como alimentación, tabaco, alcohol o vida sedentaria, así como factores genéticos, también juegan un papel destacado.

Por muy importantes que sean los factores de riesgo ligados al estilo de vida, su determinación en la práctica clínica diaria es de escaso valor, desafortunadamente. Este hecho puede ser debido a que la DMAE, como todas las enfermedades degenerativas crónicas, se instaura muy pronto y evoluciona lentamente, y cuando es diagnosticada es porque el enfermo ya tiene afectada su visión y revertir el proceso no es factible.

Lo mismo podemos decir de la asociación con un determinado perfil genético, que hoy en día no está claramente definido y que, como sabemos, su determinación dependerá de factores asociados al estilo de vida de la persona.

Con el título Degeneración Macular Asociada a la Edad para su discurso de ingreso, el Dr. Gómez-Ulla refleja el horizonte clínico en su subtítulo Una lucha contra la ceguera evitable. Para esta lucha, la tarea de divulgador científico es de suma importancia en nuestra profesión, ya que la DMAE es la principal causa de pérdida de visión, por lo que su conocimiento es muy necesario para que el público general y el no especializado puedan

cuidar, prevenir e informar de una función tan importante como es la vista. El Dr. Gómez-Ulla sobresale en este aspecto divulgador: ha liderado campañas de difusión y prevención de la DMAE, y ha elaborado un informe sobre ceguera y discapacidad en nuestro país. Además, colabora regularmente en distintos medios con artículos de divulgación médica. Siendo la divulgación una tarea en la que esta Academia participa muy activamente, estamos seguros de que el Dr. Gómez-Ulla lo seguirá haciendo de manera sobresaliente.

En su discurso, el Dr. Gómez-Ulla presenta un futuro esperanzador y lleno de retos para la degeneración macular asociada a la edad. En los últimos años, los avances en el diagnóstico en este campo de las patologías de la retina han sido notables. Pero, como él mismo subraya, todo acto médico debe empezar por la historia clínica y la exploración del paciente: no olvidemos que las enfermedades no están restringidas a una región de nuestro organismo, aunque se manifiesten preferentemente en una parte de él. Recordemos en este punto al famoso médico sefardí Moses Maimónides, cuando en alrededor del año 1208 afirmó que el médico no debe de tratar la enfermedad, sino al paciente que la sufre <sup>12</sup>. Así pues, las enfermedades son manifestaciones de alguna alteración general cuyo origen no siempre puede determinarse con exactitud.

El Dr. Francisco Gómez-Ulla es el introductor y divulgador de muchas técnicas de imagen en retina y un referente en patología macular y vitreo-retiniana. Desde 1991 ha introducido en España y enseñado a cientos de oftalmólogos de distintas generaciones la realización e interpretación de la Imagen Digital y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), que se ha propuesto como el estándar de referencia del método de imagen para diagnosticar y clasificar la DMAE, y, desde 1989, la Angiografía con Verde de Indocianina, o la Angio OCT desde 2014, una técnica no invasiva para estudiar los vasos de la retina y coroides, y que ha sido el objeto de su último libro publicado sobre este método exploratorio hace escasamente tres años.

Otros grandes avances en los que el Dr. Gómez-Ulla ha participado directamente han sido la introducción de la Terapia Fotodinámica con Verteporfina para tratar la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) húmeda; la introducción en el sistema público español del uso del bevacizumab en esta misma patología, y la investigación del uso de este medicamento en otra patología importante como es la Neovascularización Macular Miópica.

---

12 Maimonides *On Asthma*. Vol I. Brigham Young University Press. 2001.

Ha sido de gran relevancia la introducción de procedimientos como las inyecciones intravítreas utilizadas como vía de administración de medicamentos dentro del ojo en distintas patologías oftalmológicas retinianas y corioideas para aumentar los efectos terapéuticos oculares de muchos fármacos y reducir la incidencia de eventos adversos sistémicos graves. Por esto, se ha creado la Unidad de Terapia Intravítrea (UTIV) con la finalidad de formar, establecer un protocolo de actuación y evaluar los efectos de la administración de fármacos por esta vía, medidas en las que el Dr. Gómez-Ulla ha participado junto con otros especialistas.

Además, para optimizar el manejo de pacientes, la creación de unidades de Tele-Oftalmología y el desarrollo de sistemas expertos de Inteligencia Artificial para el reconocimiento de imágenes del fondo de ojo y su diagnóstico automático son muestras de las medidas adoptadas para un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

En Inteligencia Artificial (AI) se han desarrollado algoritmos para analizar imágenes de la retina y diagnosticar precozmente enfermedades oculares, como la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad, para los que el Dr. Gómez-Ulla tiene dos patentes registradas en Estados Unidos. Recientemente se ha desarrollado una aplicación basada en IA llamada Evaluación automatizada de las enfermedades de la retina (Automated Retinal Disease Assessment). Esta aplicación puede ayudar a los médicos a ampliar los programas de cribado de retinopatía diabética de alta calidad <sup>13</sup>.

La IA tiene otras aplicaciones importantes en el ámbito de las ciencias ómicas, como es la farmacogenómica, llegando hasta el diseño de nuevas moléculas con acción farmacológica potencial en oftalmología que puedan mejorar el tratamiento y la gestión de diversas enfermedades oculares. Desde el punto de vista de la investigación aplicada ésta es otra faceta importante del Dr. Gómez-Ulla: su dedicación al estudio de nuevos fármacos. Ha sido investigador principal de muchos ensayos clínicos multicéntricos internacionales que han concluido con la aprobación y posterior comercialización de nuevos fármacos en distintas patologías: DMAE húmeda y DMAE Atrófica, Edema Macular secundario a Diabetes y Oclusiones Vasculares etc. Es el caso del Ranibizumab intravítreo o el implante de dexametasona; del Brolucizumab, un fármaco contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para el tratamiento de la degeneración macular neovascular

---

13 Gulshan et al (2016) *Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs*. JAMA doi:10.1001/jama.2016.17216

asociada a la edad (nAMD); del Pegcetacoplan y del Avacincaptad dos fármacos dirigidos contra la inflamación crónica y el estrés oxidativo que se cree que contribuyen a retrasar la progresión de la degeneración macular seca asociada a la edad (DMAE).

Permítanme una última consideración. En el diálogo de Platón, las Leyes (Νόμοι) el Ateniense, uno de los tres participantes en el diálogo, dice:

*[...] “Que nadie menosprecie la educación (παιδεία), ya que ocupa el primer lugar entre los mejores dones que se conceden a los mejores hombres” [...].*<sup>14</sup>

Para pertenecer a nuestra Real institución los candidatos deben ser elegidos por la excelencia y solamente por ella. Pienso que es la forma por la que la Academia pueda ser respetada, reconocida y apoyada por las personas y otras instituciones. La norma que debería regir para sus miembros es la consideración de qué es lo que el académico puede hacer por la Academia, no lo que la Academia puede hacer por el académico. Si tenemos en cuenta estas reflexiones, el académico que hoy se incorpora a nuestra corporación cumple perfectamente estos criterios. Su currículum vitae acredita su excelencia y estoy convencido de que el trabajo que va a desarrollar redundará en beneficio de nuestra Academia. Sus excelentes relaciones tanto internacionales como nacionales, así como su declarada disposición a cooperar con los trabajos de la Academia así lo garantizan. Bienvenido pues, doctor Gómez-Ulla, a la Real Academia de Medicina de Galicia.

He dicho.

<sup>14</sup> Platón *Leyes* Libro I 644b.





REAL ACADEMIA  
DE MEDICINA DE GALICIA

