

¿Por qué se produce la DMAE? (Degeneración Macular Asociada a la Edad)*

Why does AMD (Age-Related Macular Degeneration) occur?

José Manuel Ramírez Sebastián

Académico de Número de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España

ramirezs@med.ucm.es

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se caracteriza por una disfunción en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) que resulta en la acumulación de lipofuscina, un material intracelular, y la formación de depósitos extracelulares conocidos como depósitos laminar basal o drusas en el EPR. Con el avance de la enfermedad, se producen cambios en la composición de la membrana de Bruch, una estructura que separa el EPR de los vasos sanguíneos de la coroides. Estos cambios alteran la permeabilidad de la membrana de Bruch, afectando la llegada de nutrientes, oxígeno, hormonas y otros compuestos. En respuesta, el EPR puede sufrir atrofia y liberar factores que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos. Estos procesos conducen al desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Denegación macular asociada a la edad, epitelio pigmentario de la retina, drusas, neovascularización, atrofia geográfica, coroides.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is characterised by dysfunction in the retinal pigment epithelium (RPE) resulting in the accumulation of lipofuscin, an intracellular material, and the formation of extracellular deposits known as basal lamellar deposits or drusen in the RPE. As the disease progresses, changes occur in the composition of Bruch's membrane, a structure that separates the RPE from the blood vessels of the choroid. These changes alter the permeability of Bruch's membrane, affecting the supply of nutrients, oxygen, hormones and other compounds. In response, the RPE may undergo atrophy and release factors that stimulate the formation of new blood vessels. These processes lead to the development of the clinical symptoms of the disease.

KEYWORDS: Age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium, drusen, neovascularisation, geographic atrophy, choroid.

* Sesión académica de la RADE celebrada el 17-05-2023 con el título *Qué sabemos de la DMAE (Degeneración Macular Asociada a la Edad)*.

1.- LA REGIÓN MACULAR. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SU DETERIORO

Cuando miramos el fondo del ojo a través de la pupila, nos encontramos un área avascular, situada a diámetro y medio de la papila, también llamada cabeza del nervio óptico, que se conoce como región macular. Esta región a su vez, en un corte histológico o de tomografía de coherencia óptica (OCT) se muestra formando una depresión en la que se pueden distinguir tres partes, la más central o zona avascular de la fovea (FAZ), la fovea propiamente dicha a su alrededor y la parafovea a continuación de esta última, en total todo ello, ocupando un espacio no mayor de cinco mm de diámetro [1] y con una gran concentración de células ganglionares retinianas parvocelulares, encargadas de llevar a la corteza visual para su procesamiento, la información del color y la visión más detallada [2], lo cual nos permite disfrutar de la belleza que nos ofrece la visión del mundo que nos rodea.

La representación funcional del lugar que ocupa la región macular en el campo visual, equivale a los veinticinco grados centrales, pero a nivel de la corteza visual estriada su representación [3] alcanza el ochenta por ciento de la visión, lo que explicaría que una zona tan pequeña, sin embargo, cuando se lesiona, de lugar en el enfermo, a una pérdida de la visión central tan incapacitante para desarrollar las actividades de la vida diaria.

Los primeros síntomas que refiere un enfermo con DMAE, son la pérdida progresiva de iluminación y la deformación de las imágenes, lo que se conoce como metamorfopsias, que van evolucionando hasta que desaparece la visión del campo visual central, generándose el escotoma y por tanto la ceguera del ojo afectado [4].

La situación de la degeneración macular asociada a la edad en España se corresponde con la mayor susceptibilidad de la población mayor de 65 años para sufrir la enfermedad,[5-10] lo que supone un 17% del total de la población. Un 1,5 % del total desarrollarán DMAE de tipo seco, enfermedad degenerativa más lenta en su progresión, pero difícil de tratar y un 0,23 % padecerán DMAE exudativa, forma clínica más agresiva relacionada con la formación de membranas neovasculares pero que actualmente se trata con antiangiogénicos consiguiéndose retrasar la evolución de la enfermedad y por tanto la ceguera [6-8].

Los principales factores de riesgo son la edad, estimándose en un 33% el porcentaje en el que se situará la población mayor de 65 años en el año 2050, los tóxicos como el tabaco y alcohol, así como otros factores tales como los genéticos, los cambios ambientales, la radiación ultravioleta y la coloración del iris [11, 12].

2.- EL ENVEJECIMIENTO RETINIANO

Decía Azorín que “el viejo es un enfermo sano” y llevaba razón ya que la disminución progresiva de funciones que se generan durante el envejecimiento es asumida por el organismo sin producir síntomas hasta que se traspasa esa delicada zona de transición entre envejecimiento y enfermedad originándose los primeros síntomas que culminaran con la pérdida de visión.

Aunque los cambios con el envejecimiento son simultáneos en toda la retina, los iremos analizando de forma individualizada.

La membrana de Bruch es una barrera de filtración semipermeable situada entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la coroides, constituida por una zona central de fibras elásticas rodeada de colágeno, formando una capa de colágena externa y otra interna contigua con la membrana basal del EPR. La composición de su matriz interfibrilar está constituida por heparán sulfato y condroitín-dermatán sulfato, dependiendo la difusión a su través, de la concentración de sales, glucosa y del pH.

Con el envejecimiento el grosor se incrementa de 2 μm a 4,7 μm como consecuencia del aumento y alteración del colágeno y las fibras elásticas, del aumento de los lípidos y la peroxidación lipídica, así como de los depósitos de material extraño, tales como vesículas, material granular y filamentos, entre los que se encontrarían las drusas y los depósitos laminares basales, además de cuerpos densos rodeados de membrana [2, 13].

El EPR constituye la pantalla oscura que impide la dispersión de la luz en la retina, ocupándose de la fagocitosis de los discos membranosos de los fotorreceptores, fundamental en el proceso visual para que se genere el proceso eléctrico que tiene que llegar a la corteza visual para su procesamiento, lo cual nos permitirá ver. Además, también podrá eliminar el material de desecho de otras células retinianas. Al envejecer se acumula lipofuscina generando la disminución de sus funciones. En esta situación se produce la pérdida de un 0,3% al año de células en la fóvea, siendo proporcional el número de fotorreceptores que se degeneran. También se van a perder pliegues de su membrana basal y se van a producir depósitos de parches de membrana basal anormal. Todo esto da lugar a la disminución de fotorreceptores que es mayor en los bastones, dando lugar a un estadio subclínico de la degeneración macular. Produciéndose además como consecuencia, el desplazamiento de núcleos de los fotorreceptores desde la nuclear externa a la plexiforme externa y la aparición de circunvoluciones de los segmentos externos [2].

Con el envejecimiento se producen también cambios en la retina sensorial, acumulándose lipofuscina en las neuronas bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares. Así como

cuerpos hialinos (corpora amilácea) en axones de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), produciéndose axones edematosos con neurotúbulos, mitocondrias alteradas y cuerpos densos [2].

Los vasos retinianos en este proceso presentan un evidente engrosamiento de su membrana basal, con acúmulos de lipofuscina, que también se depositará en las células endoteliales y pericitos, produciéndose a su vez una pérdida de células endoteliales a partir de los sesenta años. Esta situación dificulta el paso del oxígeno, nutrientes y productos de desecho, dando lugar al establecimiento de una situación de isquemia crónica [2, 13].

Como el ojo es una proyección del cerebro, también tiene macroglía, constituida por astrocitos y glía de Müller. Los astrocitos presentan una forma estrellada y se sitúan en la capa de células ganglionares (CCG) y la CFNR, mientras que la glía de Müller se sitúa transversal a las capas de la retina, pudiendo alcanzar a todas ellas [14].

Los astrocitos se conectan con los vasos y las neuronas, constituyendo una unidad funcional, estos se encargan del balance iónico del sodio y potasio, del metabolismo de neurotransmisores como el glutamato, de la inducción de la barrera hematorretiniana, del almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno, de la homeostasis del agua mediante los receptores de acuaporina cuatro (AQP4/Kir4.1), de la secreción de factores neurotróficos y la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS), impidiendo en gran medida la muerte neuronal que se genera con el envejecimiento al interrumpirse las relaciones intercelulares. Los astrocitos tienen antioxidantes como glutatión y ácido ascórbico, al producirse la gliosis reactiva, regulan las defensas antioxidantes, protegiendo a las neuronas frente a los radicales libres, lo que significa que nos protegen contra el envejecimiento.

Las estrechas relaciones que mantienen estas células con los vasos dan como resultado en la CCG que morfológicamente aparezcan en la retina unas estructuras redondeadas que en conjunto adoptan la forma de celdillas. Con el envejecimiento los astrocitos van disminuyendo en número y por tanto las celdillas se van haciendo más grandes y menos numerosas en la CCG, de la misma manera que en la capa de fibras nerviosas de la retina la disminución de astrocitos produce menos prolongaciones astrocitarias alargadas entre las fibras axonales. Esta situación generada por la isquemia crónica, reactiva al astrocito, que también con el paso del tiempo acumula lipofuscina, quedando igualmente expuesto al ataque de radicales libres y al modificar su geometría celular facilita la acumulación de glutamato, H^+ y K^+ , que al producirse la alteración del espacio intercelular se facilita su entrada, generándose el edema de la célula, la desinserción del citoesqueleto y por tanto la muerte astrogliol que al desproteger a la neurona, condiciona el daño axonal [14].

3.- LA DEGENERACIÓN MACULAR

Los primeros cambios que dan lugar al comienzo de la degeneración son el deterioro del EPR, como consecuencia de trastornos metabólicos, lo que ocasiona el fracaso de sus funciones degradativas que van a repercutir directamente en los discos membranosos de los fotorreceptores fagocitados por el EPR, que van a sufrir una digestión incompleta quedando cuerpos residuales en el citoplasma de la célula en forma de gránulos de lipofuscina. Estos restos acabarán siendo expulsados de la célula, acumulándose entre el EPR y su membrana basal, formándose un depósito eosinófilo, amorfo o granular conocido como depósito laminar basal. Estos depósitos van a ser fácilmente oxidables por la acción de la luz produciéndose la peroxidación lipídica [15]. También entre la membrana basal del EPR y la colágena interna de la membrana de Bruch se van a producir depósitos lipídicos y masas extracelulares de composición heterogénea, dando lugar a los depósitos lineales basales creándose una barrera hidrofóbica que impedirá el paso de oxígeno y nutrientes desde la coriocapilar al EPR, así como la salida de detritus al espacio vascular, situación muy parecida a la formación de las placas de aterosclerosis en la elástica interna de las arterias. Estos acúmulos de aspecto glandular se conocen como drusas, ya que el término drüse, significa glándula [16].

Las drusas se pueden clasificar en duras y blandas [17]. Las drusas duras, constituyen un desorden localizado de algunas células del EPR, formando unas vesículas densas, material amorfo, colágeno anormal y calcio (Fig1).

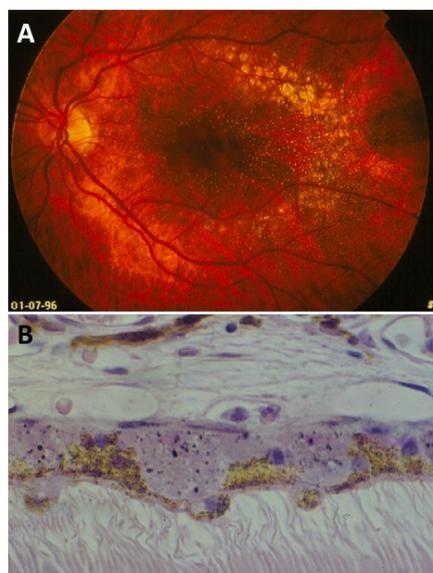


Figura 1. Drusas duras. A) Retinografía con drusas duras perimaculares. B) Histología forma globosa, vesículas densas, material amorfo, colágeno anormal y calcio.

Adoptan una forma globosa y no se asocian a procesos neovasculares coroideos [18, 19]. Su diagnóstico con angiografía de fluorescencia se caracteriza por presentar un defecto ventana, apreciándose una hiperfluorescencia temprana, que se va perdiendo a medida que se va incrementando la fluorescencia coroidea de fondo [17, 20] (Fig2).

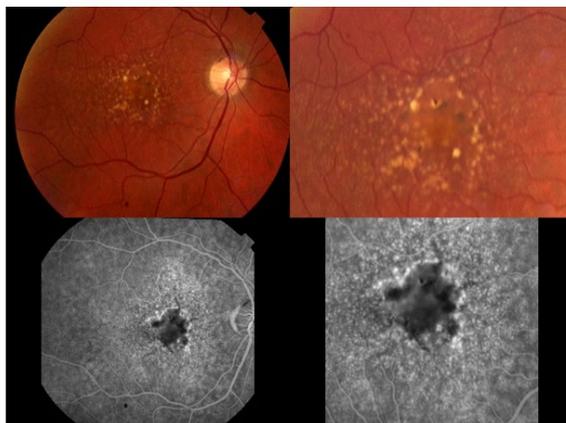


Figura 2. Hiperfluorescencia temprana con efecto ventana.

Las grandes, regresan lentamente (atrofia focal EPR) y las pequeñas son parafoveales y temporales. La tomografía de coherencia óptica (OCT) nos permite diferenciarlas muy bien y distinguirlas de los depósitos proteicos como la β -Amiloide que se disponen por encima del EPR [21]. También nos permite su medida, siempre por debajo de 68 μ m (Fig.3), actualmente se ha visto que este tipo de drusas se asocia con un grosor coroideo disminuido y por tanto un menor flujo [18].

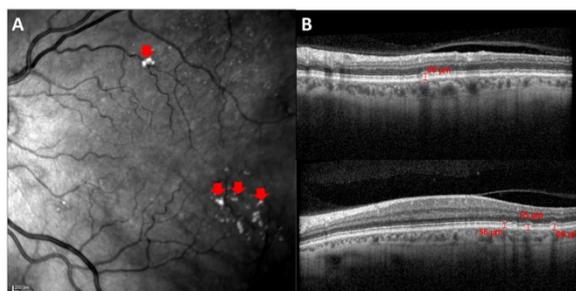


Figura 3. Análisis de las drusas mediante OCT. (A) Imagen HRA del fondo de ojo. Las flechas rojas señalan formas hiperreflectantes. (B) OCT transversal- Escáneres transversales donde se muestra las medidas de las drusas en μ m. Este acumulo de material hiperreflectivo se localiza entre la lámina basal del EPR y la capa interna de colágeno de la membrana de Bruch.

El colesterol es necesario en el sistema nervioso central, entre otras cosas, para restaurar las membranas celulares y por lo tanto se necesita un aporte constante del mismo, que en la retina lo suministra la glía de Müller y los astrocitos. Otra vía de suministro para el EPR y los fotorreceptores, es desde la circulación sistémica, a través de la coriocapilar, atravesando la membrana de Bruch, siendo captadas las moléculas de LDL por receptores

específicos de ApoE presentes en el EPR, donde es almacenado y utilizado en condiciones normales. El problema se presenta cuando aumenta la cantidad de LDL o disminuye el número de receptores por alteración del EPR o mal funcionamiento del mismo y entonces se empieza a acumular de distintas maneras como estamos viendo[22].

Las drusas blandas constituyen elevaciones cupuliformes que pueden parecer desprendimientos del EPR, están constituidas por proteínas y lipofuscina, pueden ser confluentes alcanzando gran tamaño y se relacionan con los neovasos coroides [17] (Fig 4).

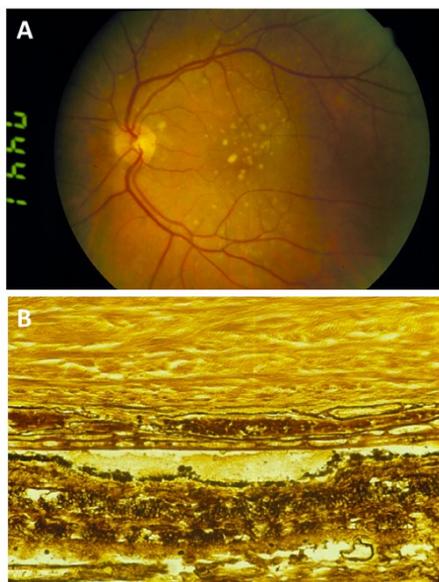


Figura 4. A) Retinografía con drusas blandas en región macular. B) Histología con elevaciones cupuliformes constituida por proteínas y lipofuscina relacionada con neovasos.

El diagnóstico con angiografía de fluorescencia se caracteriza por un relleno tardío y menos brillante. Retienen el colorante según pasa el tiempo angiográfico y hay que distinguirlas de los desprendimientos pequeños del EPR [20] (Fig 5).

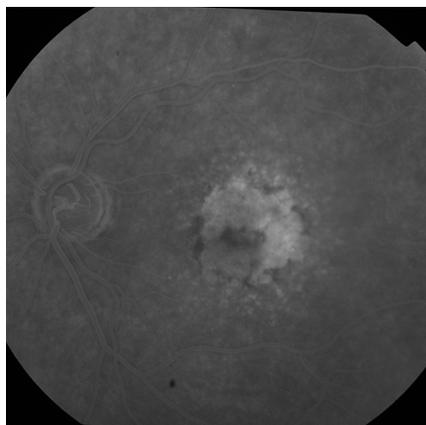


Figura 5 Angiografía de fluorescencia mostrando relleno con colorante más tardío y menos brillante

La OCT nos permite distinguirlos muy bien en los cortes ópticos, por su hiperreflectividad y seguir su evolución que en ocasiones pueden desaparecer dejando un EPR degenerado y una membrana de Bruch desorganizada, con engrosamientos, que la hace más friable y fácil de fracturar (Fig 6). La OCT también nos permite determinar en las drusas mixtas sus diferentes tipos de composición por su diferente hiperreflectividad [23–25].

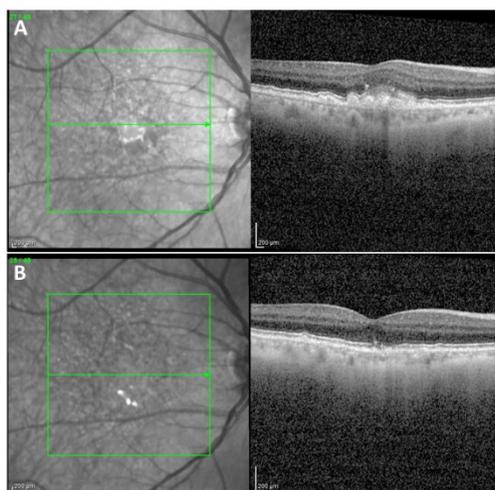


Figura 6. A) OCT de la evolución de unas drusas blandas confluentes submaculares. En la imagen B) puede observarse como estas drusas han desaparecido dejando una membrana de Bruch desorganizada y frías

4.- ATROFIA GEOGRÁFICA

Los desechos celulares producidos en la membrana de Bruch dan lugar a un intercambio anormal de nutrientes. El EPR sobre las drusas está atenuado, los fotorreceptores desplazados, dañados y destruidos. La degeneración del EPR y los fotorreceptores, dan lugar a la calcificación o desaparición de las drusas y su sustitución por tejido fibroso. Las uniones del EPR y la membrana de Bruch están disminuidas por los depósitos laminares basales, generando el desprendimiento seroso, sin que los depósitos laminares basales se alteren. Todo esto genera la total degeneración del EPR, desencadenándose la atrofia geográfica [4, 17] lo que constituye la degeneración macular seca o atrófica (Fig 7), siendo el síntoma principal, la pérdida progresiva y lenta de la función visual central, conservándose la visión periférica. En los periodos avanzados de la enfermedad, aparece el escotoma central que se hace más intenso, lo que los pacientes refieren como dificultad para ver la cara de las personas, mientras que el resto del cuerpo pueden distinguirlo. La exploración del fondo de ojo muestra defectos del EPR que se inician alrededor de la fóvea como una pigmentación reticular, que se expande centrífugamente, una retina adelgazada sobre las placas de atrofia del EPR, no observándose el levantamiento del neuroepitelio macular, ni hemorragias ni exudados profundos. El aspecto angiofluoresceingráfico, presenta primero una hiperfluorescencia precoz de la coricapilar subyacente, por el efecto

ventana de la atrofia, seguido de una hipofluorescencia por el efecto pantalla de los acúmulos pigmentarios así como por la atrofia de la propia coriocapilar [4, 17].

Aunque la evolución es imprevisible, la mayoría de los pacientes mantienen una visión más o menos útil durante muchos años, al menos en uno de los ojos.

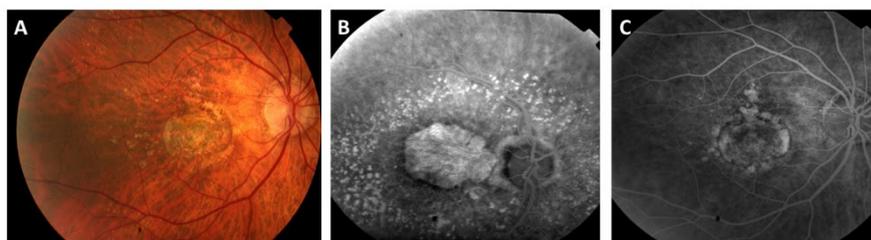


Figura 7. A y B) Retinografía y AFG de atrofia geográfica. C) Tras la regresión de la drusa desprendimiento de EPR.

DEGENERACIÓN DISCIFORME

Las alteraciones de la membrana de Bruch comienzan con la desorganización y engrosamiento del colágeno, las invaginaciones que invaden los espacios intercapilares corioideos, las fracturas por calcificaciones de la membrana, la aparición de macrófagos por el aumento de los detritus lipídicos y por último la invasión neovascular desde la coriocapilar [15]. Estos neovasos, atraviesan las fracturas de la membrana de Bruch, colocándose bajo el EPR (membranas ocultas), o bien invaden la retina sensorial, rompen la barrera hematorretiniana interna y dan lugar a las denominadas membranas clásicas. Estos dos patrones de membranas neovasculares corioideas (MNVC), comienzan por un vaso central que en su crecimiento primero forma una estructura en rueda de carro y después en medusa, caracterizándose por presentar al comienzo un alto flujo, así como una mínima exudación, sangrado y fibrosis, que en su evolución darán lugar a la aparición de una cicatriz fibro-gliar conocida bajo el nombre de degeneración disciforme senil, degeneración exudativa o degeneración húmeda.

La imagen oftalmoscópica se caracteriza por la imagen retiniana de una zona grisácea o amarillenta de localización subretiniana, rodeada de un anillo de pigmento perilesional, pudiendo presentar hemorragias subretinianas junto a la lesión [26]. La existencia de un desprendimiento seroso del neuroepitelio suele ser constante, siendo este, uno de los signos más precoces de la enfermedad. La presencia de hemorragias y exudados profundos son indicadores de membrana neovascular subretiniana.

La angiografía de fluorescencia (AFG) cuando la membrana neovascular es visible (clásica)(Fig 8), se caracteriza por la aparición de neovasos hiperfluorescentes en los tiempos precoces de la exploración , que irán difundiendo la fluoresceína según transcurre el tiempo, por lo que al final de la prueba la extensión de la membrana será mayor que al inicio [27]. En las formas avanzadas en las que la membrana está crecida, es fácil ver la imagen en rueda de carro. El desprendimiento seroso tarda en rellenarse y lo hace de forma discreta. El crecimiento de la membrana neovascular siempre es centrífugo desde el vaso central primario. En el periodo terminal, donde ya hay mucha fibrosis se aprecia una lesión hipofluorescente, o incluso una cicatriz fibro-glial de aspecto disciforme [26, 27].

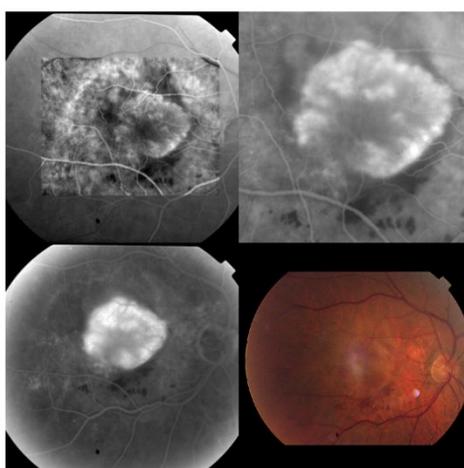


Figura 8. Membrana neovascular clásica

Las membranas situadas por debajo del EPR, también denominadas ocultas, con la AFG se detectan muy mal apreciándose solo una muesca en los márgenes, de hiperfluorescencia poco homogénea e irregular que a veces solo se ve en los tiempos medios o tardíos de la prueba[26, 27]. Este tipo de membranas deben diagnosticarse con la angiografía de verde de indocianina (AVI)[28]. La angiografía infrarroja con el verde de indocianina, permite observar la circulación coroidea, ya que este colorante se une en más del 98% a la albúmina sérica y por tanto no difunde por los capilares fenestrados coroideos, por otro lado al ser su longitud de onda más larga y cercana al infrarrojo 805nm, permite una gran transmisión a través de la melanina del EPR y de las hemorragias y lípidos, permitiendo muy bien ver las membranas ocultas. La AVI por tanto define perfectamente las lesiones neovasculares y precisa mucho mejor la topografía con relación a la fovea [28] (Fig 9).

También la AVI permite estudiar las drusas en sus fases iniciales, pudiendo ver las drusas blandas silentes al principio e hipofluorescentes en tiempos tardíos. Las drusas miliares fluorescentes al cabo de unos minutos y las pseudodrusas o drusas reticulares, como pequeñas manchas oscuras en tiempos medios y tardíos.

Por otro lado, el diagnóstico con AVI de las neovascularizaciones coroideas ocultas, que se dan en el 80% de las formas exudativas, se pueden detectar como membranas aisladas en los tiempos iniciales o asociadas a desprendimiento del EPR. También se puede detectar en los tiempos tardíos, hiperfluorescencias localizadas sobre fondo oscuro de pequeñas membranas (Hot spot) o grandes placas de más de un diámetro papilar[28]. Los desprendimientos del epitelio pigmentario secundarios a una placa neovascular oculta se pueden observar como una lesión hiperfluorescente central de gran tamaño en los tiempos iniciales e intermedios del AVI. Los desprendimientos del epitelio pigmentario con anastomosis retinocoroidea se dan en el 90% de desprendimientos del epitelio asociados a hot spot, detectándose con AVI una mayor fluorescencia en la anastomosis retinocoroidea [27, 28].



Figura 9. Membrana oculta diagnosticada con AVI.

La OCT en los cortes ópticos que pasan a través de la lesión nos permiten ver el edema intrarretiniano asociado con la hiperreflectividad de la lesión neovascular subretiniana y la Angio OCT nos muestra la membrana neovascular sin el uso de colorantes fluorescentes [23–25] (Fig. 10).

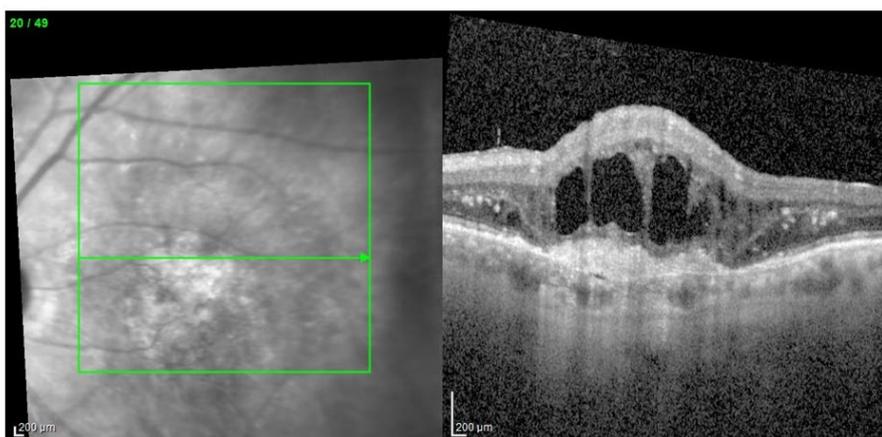


Figura 10. OCT drusa blanda con membra neovascular exudativa

5.- IMPLICACIÓN DE LA RETINA INTERNA Y LA MACROGLÍA EN LA DMAE

Existe un aumento del grosor de la membrana basal de los capilares que condiciona una situación de isquemia crónica, lo cual genera astrocitos reactivos y estos han disminuido su número como consecuencia del envejecimiento, también es menor su protección frente al daño oxidativo y por tanto se produce la muerte de las células ganglionares retinianas. Los astrocitos debido a los cambios vasculares antes citados no se nutren adecuadamente a través de sus pies vasculares, por lo que necesitan migrar hacia el vitreo donde existe un reservorio de nutrientes, pero para ello necesitan llegar a la interfase vitreo-retiniana, teniendo que atravesar la membrana basal de la limitante interna que también está engrosada, de tal manera que los astrocitos y la glía de Müller que lo consiguen, entran parcial o totalmente al espacio vítreo, incrementando sus microvellosidades para captar más nutrientes, formándose de este modo membranas gliales por las prolongaciones celulares y las células que han conseguido penetrar completamente, dando lugar a membranas epirretinianas que empeoran más la situación, por su componente inflamatorio y su capacidad de contracción-retracción [14].

6.- CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos decir que la secuencia patogénica hipotética en la DMAE, comenzaría: 1- por la disfunción del EPR, 2-La acumulación de material intracelular en el EPR (lipofuscina), 3-Acumulación de material extracelular EPR (depósito laminar basal / drusas), 4-Cambios en la composición de la M. de Bruch, 5-Cambios en la permeabilidad de la M. de Bruch (nutrientes, oxígeno, hormonas, etc.), 6-Respuesta del EPR (atrofia, factores de crecimiento, neovascularización), lo cual daría lugar al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. CUENCA N, ORTUÑO-LIZARÁN I, SÁNCHEZ-SÁEZ X, KUTSYR O, ALBERTOS-ARRANZ H, FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. 2020
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100828>
2. RAMÍREZ SEBASTIÁN JM, TRIVIÑO CASADO A, RAMÍREZ SEBASTIÁN AI, SALAZAR CORRAL JJ. La mácula Senil. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 5–21.

3. HUBEL DH, MARTÍNEZ CONDE S, VIDAL SANZ M, VILLEGAS PÉREZ MP. Módulos y magnificaciones. In: Ojo, cerebro y visión. Murcia: Servicio de Publicaciones, Universidad de Murcia; 1999. p. 127–35.
4. MARÍN OLMOS F, GOMEZ-ULLA DE IRAZABAL F. Degeneración macular atrófica asociada a la edad. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 117–26.
5. GÓMEZ ULLA DE IRAZAZÁBAL F, ONDATEGUI-PARRA S. Informe sobre la ceguera en España. 2012.
6. Instituto Nacional de Estadística. Portal Web del Instituto Nacional de Estadística (INE). INEbase / Demografía y población / Cifras de población y censos demográficos / Censos de Población y Viviendas 2011. 2011.
https://www.ine.es/censos2011_datos/cen11_datos_inicio.htm
7. World Health Organization. European Health for All database (HFA-DB) data source. European Health for All database (HFA-DB). 2011.
<https://gateway.euro.who.int/en/datasets/european-health-for-all-database/>
8. BRANDMÜLLER T. Eurostat regional yearbook 2011. Belgium; 2011.
9. SERRANO GARIJO P. Epidemiología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad y ceguera en la vejez. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 2011. p. 57–71.
10. DAMIÁN J, PASTOR R, ARMADÁ LUIS ARIAS F. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. Atención primaria. 2006;38:51–7.
11. MARTICORENA J, GOMEZ-ULLA F, LAGO J. Epidemiología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. In: Monés J, Gómez-Ulla F, editors. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona, España: Prous Science; 2005. p. 29–43.
12. SÁNCHEZ SALORIO M, DE LA FUENTE M, BLANCO M. Herencia y genética en la Degeneración Macular Asociada a la Edad. In: Monés J, Gómez-Ulla F, editors. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 45–60.
13. RAMÍREZ JM, RAMÍREZ AI, SALAZAR JJ, DE HOZ R, ROJAS B, TRIVIÑO A. Anatomofisiología de la úvea posterior: coroides. In: Mones J, Gómez-Ulla F, editors. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Probus Science; 2005. p. 1–28.
14. RAMÍREZ JM, RAMÍREZ AI, SALAZAR JJ, DE HOZ R, TRIVIÑO A. Changes of astrocytes in retinal ageing and age-related macular degeneration. Exp Eye Res. 2001;73:601–15.
15. TRIVIÑO CASADO A, RAMÍREZ SEBASTIÁN JM, SALAZAR CORRAL JJ, RAMÍREZ SEBASTIÁN AI. Fisiología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona, España: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 25–33.

16. SCHMACK I, KANG S., GROSSNIKLAUS HE. Histopatología de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. In: Monés J, Gómez-Ulla F, editors. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona, España: Prous Science; 2005. p. 73–84.
17. ARAIZ J. Estadios previos (MAE) y degeneración macular asociada a la edad seca. In: Monés J, Gómez-Ulla. F, editors. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 99–108.
18. LÓPEZ-CUENCA I, SALOBRAR-GARCÍA E, GIL-SALGADO I, SÁNCHEZ-PUEBLA L, ELVIRA-HURTADO L, FERNÁNDEZ-ALBARRAL JA, et al. Characterization of Retinal Drusen in Subjects at High Genetic Risk of Developing Sporadic Alzheimer’s Disease: An Exploratory Analysis. *J Pers Med.* 2022;12:847.
19. LÓPEZ-CUENCA I, DE HOZ R, ALCÁNTARA-REY C, SALOBRAR-GARCÍA E, ELVIRA-HURTADO L, FERNÁNDEZ-ALBARRAL JA, et al. Foveal Avascular Zone and Choroidal Thickness Are Decreased in Subjects with Hard Drusen and without High Genetic Risk of Developing Alzheimer’s Disease. *Biomedicines.* 2021;9:638.
20. GÓMEZ-ULLA F, MARÍAN OLMOS F. DRUSAS. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 97–114.
21. KORONYO Y, BIGGS D, BARRON E, BOYER DS, PEARLMAN JA, Au WJ, et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer’s disease. *JCI insight.* 2017;2:e93621–e93621.
22. RAMÍREZ JM, SALAZAR JJ, DE R, ROJAS B, GALLEGO BI, RAMÍREZ AI, et al. Choroidal Vessel Wall: Hypercholesterolaemia-Induced Dysfunction and Potential Role of Statins. In: Sugi H, editor. Current Basic and Pathological Approaches to the Function of Muscle Cells and Tissues - From Molecules to Humans. InTech Ope. Rijeka, Croatia; 2012. p. 255–98.
23. MUÑOZ SOLANO J, LÓPEZ GARRIDO J, VÁZQUEZ CRUCHAGA E, GALLEGO-PINAZO R. Neovascularización macular tipo 1. In: Gómez-Ulla FJ, Ruiz Moreno JM, Arias Barquet L, editors. Angiografía por tomografía de coherencia óptica : OCTA. Sociedad Española de Oftalmología; 2021. p. 167–74.
24. FARINHA C, SOARES M, SILVA R. Neovascularización macular tipo 2. In: Gómez-Ulla FJ, Ruiz Moreno JM, Arias Barquet L, editors. Angiografía por tomografía de coherencia óptica : OCTA. Sociedad Española de Oftalmología; 2021. p. 175–84.
25. RUIZ MORENO O, RUIZ DEL TIEMPO M., RUIZ MEDRANO J, RUIZ MORENO JM. Neovascularización macular tipo 3. DMAE exudativa tipo 3. In: Gómez-Ulla FJ, Ruiz Moreno JM, Arias Barquet L, editors. Angiografía por tomografía de coherencia óptica : OCTA. Sociedad Española de Oftalmología; 2021. p. 185–208.

26. MARÍN OLMOS F, GÓMEZ-ULLA F. Degeneración macular exudativa asociada a la edad. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 129–53.
27. GÓMEZ-ULLA F, FERNÁNDEZ M, MARTICORENA J. Hallazgos clínicos y angiográficos en la degeneración macular asociada a la edad exudativa. In: Monés J, Gómez-Ulla F, editors. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 109–34.
28. MONÉS J, FRIENDMAN E. Angiografía coroidea con indocianina verde en la degeneración macular asociada a la edad. In: EDIKA-MED, editor. La mácula senil. Barcelona: CIBA VISION, Barcelona; 1993. p. 75–94