

FACULTAD DE CIENCIAS



Universidad de Valladolid

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADOTITULADO

**Drusas y la enfermedad retinal, degeneración
macular relacionada con la edad**

Presentado por Sara Martínez Castro

Tutelado por Raquel Muñoz Martínez

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a, 24 de mayo de 2019

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN y JUSTIFICACIÓN /ABSTRACT.....	1
1. LA RETINA.....	2
1.1 Recuerdo anatómico de la retina	2
1.2 Células fotorreceptoras y ciclo visual.....	4
1.2.1 <u>Células fotorreceptoras: bastones y conos</u>	4
1.2.2 <u>Ciclo visual</u>	6
1.3 Epitelio pigmentario de la retina y membrana de Bruch.....	7
1.3.1 <u>Epitelio pigmentario de la retina</u>	7
1.3.2 <u>Membrana de Bruch</u>	8
2. CAMBIOS EN EL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA Y EN LA MEMBRANA DE BRUCH DEBIDOS AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO Y SUBSIGUIENTE PROCESO PATOLÓGICO	9
2.1 Papel del estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento.....	9
2.2 Inflamación, parainflamación y envejecimiento.....	10
2.3 Generalidades de la patología ocular: degeneración macular relacionada con la edad (DMAE).....	11
2.4 Cambios en el Epitelio pigmentario de la retina.....	12
2.5 Cambios en la Membrana de Bruch.....	14
2.5.1 <u>Depósitos basales</u>	15
2.5.2 <u>Drusas</u>	16
3. CAMBIOS DETECTABLES CLÍNICAMENTE EN LA DMAE.....	18
3.1 Pruebas diagnósticas.....	18
3.2 Interpretación de las pruebas	19
 BIBLIOGRAFÍA	 20

INTRODUCCIÓN/JUSTIFICACIÓN

La Degeneración macular debida a la edad es la principal causa de ceguera irreversible en países industrializados. Se trata de una enfermedad debida a cambios fisiológicos y moleculares en nuestra retina, que acontecen a partir de los 55 años de edad, siendo el envejecimiento el factor clave de su desarrollo. Estos cambios se producen principalmente en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), membrana de Bruch (MB) y coroides.

En dichas estructuras se pueden observar cambios morfológicos, que pueden dar lugar a la pérdida de la función visual, tales como: drusas, alteraciones pigmentarias en el EPR y/o neovascularización.

Gracias a diversas pruebas llevadas a cabo en la clínica diaria del óptico-optometrista, tales como: retinografía, OCT o autofluorescencia del fondo de ojo, se pueden detectar alguno de los cambios arriba indicados, pudiendo hacer un diagnóstico de la enfermedad y facilitar al oftalmólogo el seguimiento de esta. Así mismo, el óptico optometrista debe aconsejar a los pacientes, fundamentalmente a niños y jóvenes, sobre hábitos saludables, como la protección de la luz, en especial la luz azul, tabaquismo y consumo de una dieta completa.

La revisión del tema presentado en este Trabajo Fin de Grado, puede facilitar al óptico-optometrista la interpretación de los resultados que se obtienen con las pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible blindness in industrial nations. It's a disease made up of physiological and molecular changes in our retina that occur after the age of 55, aging being the main developmental factor. These changes mainly take place in the REP, BM and coroides.

In these areas morphological transformations can be observed, which can lead to the loss of visual functions such as: drusen, pigmentary disorders in the REP and/or neovascularization.

Thanks to regular eye exams at optic -optometrist clinics with techniques such as: retinography, OCT or fundus autofluorescence, some of those changes can be detected allowing for an diagnosis and further monitoring by an ophthalmologist. Therefore, opticians-optometrists should educate patients, especially young patients, on healthy habits such as protection from light, above all blue light, smoking and a balanced diet.

Review of the presented topic in this final project can provide opticians-optometrists the understanding of the results obtained through different diagnostic tests.

1. LA RETINA

1.1 Recuerdo anatómico de la retina

La retina es una fina capa de tejido neuronal avascular que contiene las células responsables de la fotorrecepción: los conos (visión diurna) y los bastones (visión nocturna) y varias capas de células neuronales que integran y transmiten la señal visual al cerebro a través del nervio óptico. Se localiza en la capa más profunda del globo ocular, ocupando aproximadamente las 2/3 partes posteriores del mismo;¹ correspondiendo a un área de aproximadamente 1250 mm², cuyo espesor va variando desde la periferia hasta la zona más central, siendo de 100 mm² en la periferia y de 230 mm² cerca de la cabeza del nervio óptico.²

La retina anatómicamente se organiza en dos áreas, una anterior y otra posterior. El área anterior u *ora serrata*, recubre la parte posterior del iris y cuerpo ciliar y no tiene función visual. El área posterior o retina sensitiva, interviene en el proceso de la visión y se subdivide en dos regiones, la retina central y la retina periférica.

La retina central es el espacio comprendido entre la papila óptica y las arcadas vasculares temporales (*Figura 1*). Tiene un diámetro de unos 5-6 mm y está formado por diferentes áreas:^{3,4,5,6}

***Papila óptica:** se trata de la porción intraocular del nervio óptico.

***Mácula** se describe como una mancha oval pigmentada de aproximadamente 6 mm de diámetro que constituye aproximadamente el 3% de toda el área de la retina.

***Fóvea:** zona circunscrita en el área macular, justo en el centro de esta. Esta zona tiene 1.5 mm de diámetro y se encuentra desplazada unos 3 mm del nervio óptico. Posee un color amarillento debido a la presencia del pigmento macular xantofílico, este pigmento se encarga de absorber la dañina luz azul, de onda corta (440-460 nm) y alta energía, que llega hasta nuestra retina. Es la zona de mayor agudeza visual.

***Foveola:** depresión central de la fóvea, también conocida como fóvea central. Tiene un diámetro de 0.30-0.35 mm, se trata de la parte más delgada de la retina debido a que solamente está formado por la capa de células del epitelio pigmentario de la retina y de la capa de fotorreceptores, concretamente conos, carece de las capas nuclear interna y capa de células ganglionares. A medida que se va hacia periferia la retina se va engrosando debido a la presencia de todas las capas que la forman (*Figura 2*).

***Zona parafoveal:** Anillo de 2500 µm de diámetro que rodea a la fóvea. En esta zona están presentes conos y bastones. Los bastones son abundantes

***Zona perifoveal:** Anillo de 5500 µm de diámetro, que rodea a la zona parafoveal. En esta zona están presentes conos y bastones.

La retina periférica es todo el espacio comprendido por fuera de las arcadas vasculares temporales. Hay presencia de conos y bastones, los bastones son más abundantes, contiene aproximadamente 22 bastones por célula del epitelio pigmentario de la retina.⁶

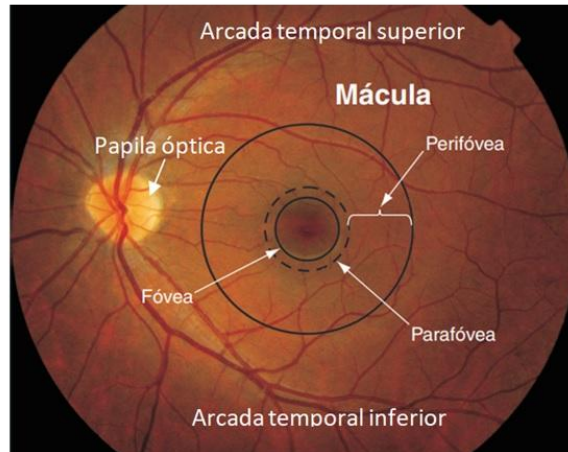


Figura 1: Anatomía de la retina central. Fuente: ⁷ Imagen con modificaciones propias.

Hasta ahora se ha descrito la retina tal como se observa empleando la técnica de oftalmoscopia directa. Desde un punto de vista histológico, la retina se compone de 10 capas superpuestas entre sí,⁷ a excepción de la zona correspondiente a la foveola, como se ha mencionado anteriormente. Las diez capas se muestran en la *Figura 2* y están enumeradas desde la retina interna hasta la retina externa.

Todas las capas tienen función neurosensorial a excepción del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Siguiendo al EPR, nos encontramos con la membrana de Bruch (MB) y con la coroides, que separa la esclera de la retina. La coroides es una capa delgada, altamente vascularizada, que posee varias capas, las cuales desde la parte externa a la interna son: supracoroides, capa externa o de grandes vasos, capa media o vasos medianos y coriocapilar. Esta última es la más próxima a la retina y posee capilares de gran calibre, y por lo tanto se encarga de nutrir a la retina.⁸ El EPR, la MB y la coroides son fundamentales para el mantenimiento y función de la retina, tal como se explicará posteriormente.

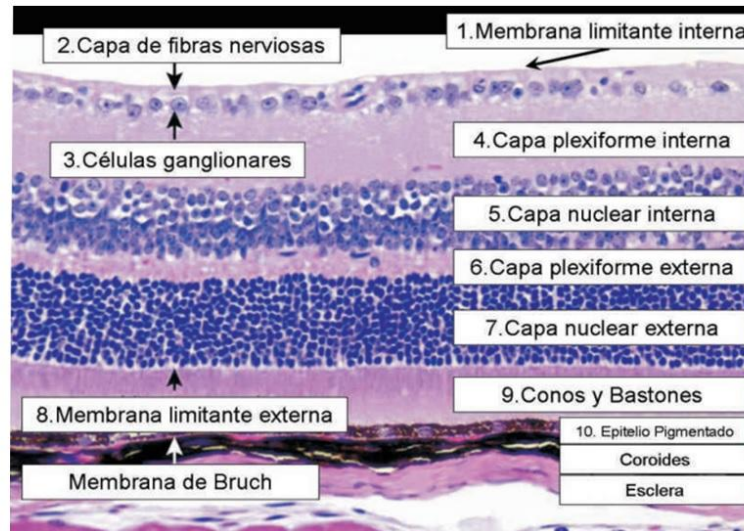


Figura 2: Las diez capas de la retina y su localización respecto a la coroides y la esclera.¹

1.2 Células fotorreceptoras y ciclo visual

1.2.1 Células fotorreceptoras: bastones y conos

En nuestra retina existen dos tipos diferentes de fotorreceptores, los conos y los bastones. Existen alrededor de 6 millones de conos encargados de la visión de los colores y unos 120 millones de bastones responsables de la visión en condiciones de baja luminosidad.⁹ Los fotorreceptores son células diferenciadas, que en condiciones normales no sufren división celular (células post-mitóticas). Son células metabólicamente muy activas (abundantes mitocondrias) debido a la enorme cantidad de oxígeno que consumen y energía que generan.^{6,10,11}

El alto grado de especialización de estas células explica su forma, así como su estructura, que está dividida en un segmento externo, cilio de conexión, segmento interno y terminal sináptica (*Figura 3*).

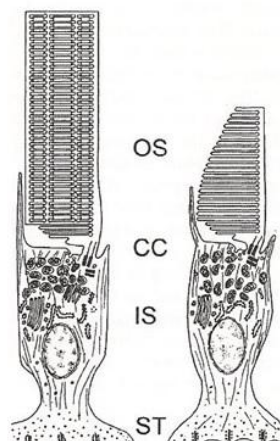


Figura 3: Estructura de las células fotorreceptoras. A la izquierda de la imagen se representa la estructura de un bastón, mientras que a la derecha la estructura de un cono. OS: segmento externo, CC: cilio de conexión, IS: segmento interno, ST: Terminal sináptica.¹³

En el segmento externo, se encuentran las proteínas encargadas de la fototransducción. El segmento externo de los bastones está formado por un

apilamiento de sacos o discos membranosos, sueltos en el citoplasma celular, en cuya membrana se encuentra el pigmento visual rodopsina. El segmento externo de los conos está formado por discos membranosos que permanecen en continuidad con la membrana plasmática y contienen opsinas como pigmento visual.¹¹ Una característica importante de la membrana de los discos de bastones y conos es la presencia del ácido poli-insaturado docosahexaenoico (DHA), cuya función es aportar fluidez a la membrana, lo que permite que el proceso de transducción visual se lleve a cabo de forma óptima.¹² El cilio de conexión se localiza entre el segmento externo e interno. Su función reside en el paso de vesículas desde el segmento externo al interno para el proceso de morfogénesis de los discos membranosos.¹³ El segmento interno está compuesto por dos zonas, la zona denominada elipsoide donde se localizan la mayor parte de las mitocondrias, encargadas de la respiración celular, y la zona denominada mioide, donde se encuentra el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico y, por lo tanto, donde se produce la síntesis de proteínas. La terminal sináptica presenta diferente forma/nombre si se trata de un cono o de un bastón, en estos últimos recibe el nombre de esférula, mientras que en los conos recibe el nombre de pedículo. En la terminal sináptica se encuentran las vesículas sinápticas, las cuales contienen neurotransmisores (glutamato). En condiciones de oscuridad se liberan los neurotransmisores a la hendidura sináptica, y se dejan de liberar cuando el segmento externo absorbe el fotón de luz y se inicia el proceso de fototransducción.^{9,12}

Los bastones tienen forma alargada. Se encargan de la visión nocturna, poseen una alta sensibilidad a la luz y no perciben los colores. La proteína fotorreceptora que se encuentra en los bastones es la rodopsina, consta de una parte proteica, la opsina, proteína con siete hélices α transmembranales y de un grupo prostético de naturaleza no proteica, el 11-cis-retinal, que es un derivado de la vitamina A. El 11-cis retinal está unido covalentemente al grupo ϵ -amino de una lisina de la proteína (Lys 296).¹⁴ La rodopsina muestra un máximo de absorción a 500nm de longitud de onda.¹¹

Los conos tienen forma cónica. Son los encargados de la visión diurna y de la percepción de los colores. Hay tres tipos de conos en la retina: conos que responden a longitudes de onda larga “conos-L” con un máximo de absorción a 558nm, conos que responden a longitudes de onda medias “conos-M” con un máximo de absorción a 530nm y conos que responden a longitudes de onda cortas “conos-S” con un máximo de absorción a 420nm.^{13,15} Las proteínas fotorreceptoras de los conos (opsinas) son homólogas a la rodopsina. Se trata de proteínas con siete hélices α transmembranales, que contienen como grupo prostético el cromóforo 11-cis retinal.

Los discos membranosos de bastones y conos experimentan un proceso continuado de formación, a nivel del cilio de conexión, y de eliminación en la parte apical del segmento externo; debe mantenerse constante la longitud celular. Con el objetivo de renovar la maquinaria de fotorrecepción, los bastones y conos eliminan, cada día, los discos membranosos de la parte distal del segmento externo, que son fagocitados y digeridos por las células del EPR adyacentes.¹³ Esta eliminación sigue un ritmo circadiano, de día la renovación se produce con mayor intensidad en los bastones, debido a la presencia de luz, mientras que por la noche la renovación se produce con mayor frecuencia en

los conos. La renovación completa del segmento externo puede durar aproximadamente 2 semanas.¹⁶

1.2.2 Ciclo visual

El ciclo visual forma parte del proceso de transducción visual o fototransducción.^{9,10} Se inicia en los fotorreceptores, en los que se produce la conversión de la energía luminosa en energía eléctrica. En la *Figura 4* se muestra un esquema del ciclo visual

La luz que incide en la retina es absorbida por el cromóforo 11-cis retinal (derivado de la vitamina A), unido covalentemente a las proteínas fotorreceptoras, que están localizadas en las membranas de los discos del segmento externo de los fotorreceptores. Como consecuencia, el 11-cis retinal, se activa (presencia de luz) y se isomeriza a todo-trans retinal (dobles enlaces con configuración "trans"), lo que provoca un cambio conformacional y activación de la proteína fotorreceptora. Se inicia una cascada de señalización intracelular (fototransducción), en la cual suceden acontecimientos tales como, la hidrólisis del GMPc, cierre de canales catiónicos regulados por guanosina monofosfato cíclico (GMPc), resultando en la hiperpolarización de las células fotorreceptoras y la generación de un impulso nervioso que se transmite al cerebro, donde se procesa la imagen.

Para conseguir la regeneración del pigmento visual, el todo-trans retinal se disocia de la opsin y sale al lado citosólico de la membrana discal y es reducido enzimáticamente a todo-trans retinol, el cual es transportado, mediante transportadores específicos, hasta el EPR, en el caso de los bastones, y a las células Müller, en el caso de los conos.¹⁵ Una vez transportado el todo-trans retinol es esterificado, por unión de un ácido graso, para poder ser almacenado en forma de ésteres de retinilo. Cuando es necesario, el todo-trans retinil éster se hidroliza e isomeriza a 11-cis retinol, el cual se oxida y da lugar al 11-cis retinal. Una vez que está presente el 11-cis retinal se transporta a los fotorreceptores y puede generarse de nuevo el ciclo visual.

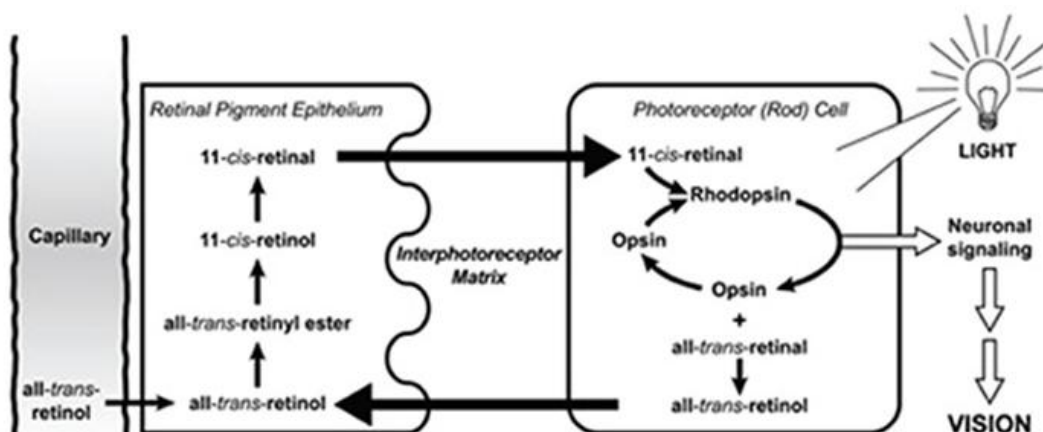


Figura 4: Ciclo visual. Fuente: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-A>

Como resultado del ciclo visual se puede generar un di-retinal conjugado, producto residual denominado A2E, que se acumula en los segmentos externos de los fotorreceptores. La formación de A2E ocurre cuando moléculas de todo-trans retinal, en lugar de sufrir reducción a retinol, reaccionan con el fosfolípido de membrana, fosfatidiletanolamina, y seguidamente con una segunda molécula de todo-trans retinal, dando lugar a A2-PE, un precursor de la A2E. Se trata de una reacción infrecuente que se ve favorecida por altos niveles de iluminación, hecho que aumenta la disponibilidad de todo-trans retinal. El producto A2E tiene naturaleza anfipática (parte hidrófila y parte hidrófoba) y se intercala en las membranas discales, que finalmente van a ser fagocitadas por las células del EPR. El A2E es el componente principal de la liposfucsina, depósito intracelular de las células del EPR que se acumula con la edad.¹⁷

1.3 Epitelio pigmentario de la retina y membrana de Bruch

El epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch forman una unidad funcional junto con el coriocapilaris.

1.3.1 Epitelio pigmentario de la retina

Es la capa más externa de la retina. Se extiende desde la papila del nervio óptico hasta la *ora serrata* y está formada por células epiteliales cuboidales/columnares conectadas entre sí por uniones estrechas y organizadas en una monocapa. Al igual que los fotorreceptores son células postmitóticas, es decir, no se dividen en condiciones normales. El EPR es adyacente a la capa de fotorreceptores, las microvellosidades apicales de las células del EPR aumentan el contacto entre ambos tipos celulares, y se asienta sobre la MB. Las células del epitelio pigmentario de la retina no presentan la misma densidad en toda la extensión de la retina. en la fovea el número de células epiteliales, es de unas 4.000 células /mm², mientras que en periferia hay unas 1.600 células /mm².¹⁸

En cuanto a las funciones del EPR caben destacar las que desempeña para el mantenimiento funcional de los fotorreceptores (FR). Así, el EPR interviene en el proceso de renovación de los segmentos externos de los FR, a través de la fagocitosis y posterior digestión lisosomal de los discos membranosos apicales de estos segmentos. Por otro lado, el EPR es el encargado de proporcionar el sustento metabólico a los FR. En este sentido, el EPR funciona como una barrera de permeabilidad selectiva entre la retina neurosensorial y la coroides.² Así se produce un transporte de nutrientes tales como, glucosa, vitamina A, ácidos grasos y de oxígeno entre la coroides y el EPR y del EPR a los FR. Así como una eliminación de desechos desde el EPR hacia la coroides, tales como dióxido de carbono, iones, lípidos oxidados y otros residuos. El EPR mantiene a sus células íntimamente unidas entre sí, formando una barrera que impide el paso de moléculas, con tamaño superior a los 300 KDa, dentro y fuera de la retina.^{19,20} El EPR tal como vimos en el apartado 1.2.1, interviene en el ciclo visual llevado a cabo por los bastones, permitiendo el reciclaje del retinol, dando finalmente 11-cis retinal.

Por otra parte, el EPR tiene una función de absorción y filtración de luz dispersa, luz que no es absorbida por la córnea o el cristalino, llevada a cabo por el pigmento melanina presente en los melanosomas. La concentración de melanina no es la misma en toda la superficie de la retina, sino que presenta una mayor concentración en la zona macular. Esta absorción de luz se ve complementada con los pigmentos presentes en los FR que son los carotenoides: luteína y zeaxantina. Todos estos pigmentos desempeñan una función de pantalla, absorbiendo aproximadamente el 60% de la energía luminosa dispersa. El EPR da protección al ojo frente a la foto-oxidación y daño oxidativo consecuente, que puede producirse debido a que la retina externa está expuesta a altos niveles de luz y de oxígeno. En el EPR se encuentra otro pigmento que absorbe luz que es la lipofuscina. La lipofuscina es un pigmento con autofluorescencia de color amarillo-pardo que se acumula en el EPR a lo largo de nuestra vida y que proviene principalmente de los productos de fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores. La lipofuscina se va acumulando en los lisosomas, orgánulos encargados de digerir el material de desecho. Su capacidad de absorción de luz puede ser beneficiosa para la función visual, pero este papel defensivo parece perderse con la edad.^{6,20,21}

1.3.2 Membrana de Bruch

La MB es una matriz extracelular, acelular, localizada entre el EPR y la coriocapilar. Está formada por cinco capas, tal como se observa en la *Figura 5*, que desde el EPR hasta la coroides son las siguientes: membrana basal del EPR, capa de colágeno interna, capa de elastina, capa de colágeno externa y membrana basal de la coriocapilar.

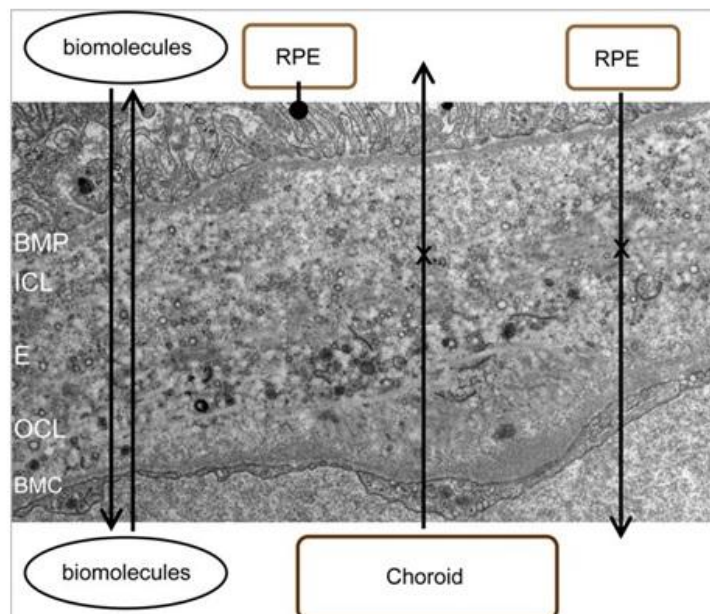


Figura 5: Localización, estructura y función de la MB: BMP membrana basal del EPR, ICL capa de colágeno interna, E elastina, OCL capa de colágeno externa y BMC membrana basal de la coriocapilar.¹⁹

Debido a que la MB es una capa acelular, sus componentes de matriz extracelular, entre los que se incluyen proteínas como colágeno, laminina,

fibronectina y glucosaminoglucanos entre los que destaca el heparan sulfato, son producidos por el EPR adyacente y por las células de la coroides.¹⁹

La MB forma una unidad funcional junto con el EPR y la coroides y las funciones que desempeña, gracias a su estructura y composición, son variadas y esenciales para el mantenimiento del EPR y en consecuencia de los FR.¹⁹ En primer lugar, cabe destacar su papel en permitir la difusión de bio-moléculas entre la coroides y el EPR. Se trata de un transporte pasivo y se ve afectado por la composición molecular de la MB, composición que se altera con la edad.¹⁹ Este transporte, tal como se explicó en el apartado 1.3.1 y se muestra en la *Figura 5*, sigue dos vías, una para introducir oxígeno y nutrientes desde la coroides hacia el EPR y otra para la eliminación de los desechos del EPR hacia la coroides. Por otro lado, la MB permite la adherencia, y diferenciación de las células del EPR. Cuando se produce un daño, mecánico o inducido por la luz, en la capa de células del EPR, la adhesión de dichas células a la lámina basal de la MB favorece la reparación y regeneración del epitelio.¹⁹

Es preciso destacar que el endotelio de la coriocapilaris, adyacente a la MB, es fenestrado, lo que permite el paso de macromoléculas; la presencia de la lámina basal del coroides de la MB puede impedir la migración celular dentro de la BM. La MB actúa como un filtro semi-permeable que favorece la función de barrera del EPR (barrera hemato-retiniana externa).²²

2. CAMBIOS EN EL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA Y EN LA MEMBRANA DE BRUCH DEBIDOS AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO Y SUBSIGUIENTE PROCESO PATOLÓGICO

2.1 Papel del estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento

Según la visión clásica, el estrés oxidativo es un proceso dañino para las células, que se produce como consecuencia de la generación de radicales libres, en especial radicales libres de oxígeno, o especies reactivas de oxígeno (ROS). Los ROS incluyen moléculas tales como anión superóxido, radical hidroxilo, oxígeno singlete, radicales hidroperoxilo y el peróxido de hidrógeno, que se caracterizan por ser inestables, para lograr un estado estable los radicales libres extraen electrones de otras moléculas. En el caso del peróxido de hidrógeno no ocurre así, ya que no tiene electrones desapareados, pero puede formar radicales libres a través la reacción de Fenton pudiendo dañar finalmente a las moléculas.²³ Los ROS se generan principalmente como subproductos del metabolismo oxidativo celular en la mitocondria, también en la actividad de varios sistemas enzimáticos celulares o como resultado de efectos ambientales, tales como, reacciones fotoquímicas, entre otros.^{24,25,26}

El estrés oxidativo es un proceso fisiológico que se produce en todas las células del organismo y por lo tanto es un proceso necesario. Los radicales libres pueden producir daños en las células, pero tienen funciones de defensa del organismo frente a infecciones, y papeles en la señalización celular. El organismo dispone de defensas antioxidantes, que incluyen sistemas enzimáticos (catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa) y no

enzimáticos (glutación, vitamina A, C, E, xantofilas),²⁴ que neutralizan los ROS. Se requiere un equilibrio entre la producción de ROS y las defensas antioxidantes, para mantener el balance redox celular.^{26,27} Cuando el equilibrio se rompe se genera daño oxidativo, que puede producir daño celular y el desarrollo de procesos patológicos.²⁷ Con la edad los sistemas de defensa del cuerpo parecen hacerse insuficientes; es más difícil conseguir el equilibrio redox y como consecuencia, se van acumulando alteraciones oxidativas promovidas por los ROS en nuestro organismo. Estos hechos conducen al envejecimiento y a las enfermedades patológicas relacionadas con el mismo.^{23,28}

La retina es un entorno propicio para la formación de ROS y es debido a varios factores, entre los que destacan:^{12,23}

- 1) el elevado consumo de oxígeno, en la retina es mucho mayor que en cualquier tejido de nuestro organismo.
- 2) los altos niveles de radiación a los que está expuesta, de forma continua, a lo largo de la vida, siendo especialmente dañina la luz azul.
- 3) las membranas de los segmentos externos de los FR son ricas en ácidos grasos poli-insaturados (DHA, C22:6), estos se oxidan fácilmente por ROS, debido a sus dobles enlaces conjugados, dadores de hidrógeno, y se fragmentan dando lugar a productos tóxicos muy reactivos, tales como: 4-hidroxinonal, 4-hidroxihexenal y malondialdehído, que se pueden unir a proteínas y a otros componentes celulares modificándolos.²⁷ A este proceso se le denomina peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica, por otra parte, altera la permeabilidad de las membranas, produciéndose finalmente muerte celular (apoptosis).
- 4) el EPR posee lipofuscina que actúa como fotosensibilizador, debido principalmente a su componente A2E, interviniendo como intermediario para la formación de ROS.
- 5) el proceso de fagocitosis llevado a cabo por el EPR, al que nos hemos referido en el apartado 1.3.1, también interviene en la formación de radicales libres, que deterioran la función lisosomal, aumentando los depósitos intracelulares, que pueden conducir finalmente a la alteración funcional del RPE.

2.2. Inflamación, para-inflamación y envejecimiento

La inflamación es una respuesta fisiológica rápida, generada por células y tejidos ante estímulos perjudiciales que alteran su estado de equilibrio interno (homeostasis). Así, la presencia de inductores, tales como microbios y otros cuerpos extraños o un daño mecánico en un tejido, inician la respuesta inflamatoria con el objetivo es defender al huésped frente a una infección o reparar un tejido.^{29,30} Estas respuestas inflamatorias van acompañadas de una respuesta inmune, iniciada por macrófagos residentes en el tejido dañado, y continuada por el reclutamiento, desde la sangre, de otras células inmunitarias. Si la respuesta inflamatoria es exitosa, se consigue la eliminación del patógeno y la reparación del tejido. Por el contrario, si falla, entonces el proceso inflamatorio persiste, pudiendo llegar a un estado inflamatorio crónico y a consecuencias patológicas.³⁰

La denominada para-inflamación, a diferencia del proceso de inflamación clásica explicado anteriormente, no requiere de una lesión o infección tisular manifiesta, si no que se activa por una situación de estrés y mal funcionamiento tisular.³⁰ El sistema inmune local del tejido reacciona frente a un inductor de estrés, generando un grado de inflamación de bajo grado (para-inflamación), para tratar de conseguir una adaptación al estrés y restaurar la funcionalidad y homeostasis del tejido. El grado de la respuesta inflamatoria se corresponde con el grado de estrés. Si el mal funcionamiento del tejido es leve, entonces son las células inmunitarias locales del tejido (principalmente macrófagos) las que consiguen la resolución del daño, lo que también puede darse en condiciones basales (estado de homeostasis). Si por el contrario es grave y persistente, entonces se requiere la implicación de células inmune, procedentes de la circulación, como ocurría en la respuesta inflamatoria clásica. La para-inflamación se trata de una respuesta adaptativa entre el estado basal y el estado inflamatorio que puede volverse crónica con el envejecimiento. La para-inflamación crónica persistente puede contribuir al desarrollo de procesos patológicos.³⁰ Así, por ejemplo, la degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad inflamatoria crónica, no causada por infección o daño mecánico, ligada muy especialmente al proceso de envejecimiento, que se caracteriza por presentar inflamación de bajo grado (para-inflamación) crónica.³⁰

El ojo consta de un “privilegio inmune”, que se caracteriza, entre otros factores, por restringir la entrada de células inmunes. La respuesta inflamatoria se encuentra limitada, con el objetivo de proteger a la retina de daños graves por procesos inflamatorios crónicos.^{31,32} En el ojo, es esencial la regulación inmune. Así, el EPR lleva a cabo una regulación inmune muy precisa, mediante la producción regulada de moléculas pro-inflamatorias e inmunosupresoras, para mantener la funcionalidad de la retina y restringir la inflamación y el daño. Por otra parte, en la retina se sintetiza un sistema propio del complemento (proteínas del sistema inmune innato) que se activa en situaciones de estrés tisular y tiene un papel protector de defensa, pero que puede tener efectos deletéreos frente al tejido, cuando hay falta de control en su activación.

Tras el reconocimiento de estrés tisular, células inmune residentes en la retina (microglia, macrófagos), promueven una respuesta inmune para restaurar la homeostasis del tejido. Estos dos procesos constituyen una respuesta inflamatoria protectora de bajo grado (para-inflamación).³⁰

2.3 Generalidades de la patología ocular: degeneración macular relacionada con la edad

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) se trata de una enfermedad que cursa con pérdida de visión debido a la degeneración del EPR, los FR e incluso la coriocapilar.³³ Esto sucede a partir de los 50 años de edad, siendo la edad el principal factor de riesgo.³⁴

Epidemiológicamente la DMAE es la causa de pérdida de visión irreversible más frecuente en los países industrializados. Aparte de la edad otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad son: herencia, tabaquismo, hipertensión, dietas pobres en antioxidantes o ricas en grasas e

incluso otros factores como cirugía de catarata, exposición solar excesiva e iris claros.³⁵

La patogénesis de la DMAE se debe a la acumulación de lípidos y otros residuos, que forman diferentes tipos de depósitos en la MB, generados como consecuencia, de un posible fracaso del EPR al procesar los residuos originados durante el proceso de fagocitosis. Además de otros factores como el estrés oxidativo y la inflamación.

La DMAE se puede clasificar en dos tipos: una forma seca u atrófica y una forma húmeda o neovascular exudativa. La forma seca u atrófica, produce en el paciente una pérdida de visión lenta y progresiva. Es debida principalmente al desarrollo de depósitos (drusas), a lo largo del tiempo, en la MB. Se trata de la forma de DMAE más frecuente, se presenta en el 90% de los casos.³⁶ La forma húmeda produce en el paciente una pérdida de visión repentina, como consecuencia de la aparición de vasos subretinianos procedentes de la coroides (neovascularización coroidea), que alteran la integridad de la MB. Estos nuevos vasos son frágiles y presentan fugas lo que da lugar a un edema, que daña a las células del EPR y en consecuencia la función visual. Finalmente se forma una cicatriz fibrótica que puede ocupar toda el área macular.³⁷ La forma húmeda de la DMAE es poco frecuente, representa un porcentaje del 10% de los casos.^{33,36}

Ambas formas de enfermedad pueden darse por separado o conjuntamente. La enfermedad evoluciona temporalmente, pudiendo ser incipiente, intermedia o avanzada. En cada uno de los eslabones de evolución de la enfermedad se pueden apreciar, a través de pruebas diagnósticas, diferentes tamaños de depósitos (drusas), posibles alteraciones en la pigmentación del EPR, debido al incremento en la acumulación de lipofuscina y posible neovascularización. Estos signos observables se resumirán posteriormente (*Tabla 2* apartado 2.5.2).^{34,38}

2.4 Cambios en el EPR

Uno de los cambios más importantes que sufren las células del EPR con la edad es un incremento significativo en el depósito intracelular de lipofuscina, hecho que está ligado a una reducción de la capacidad antioxidante en las células de la retina, y por otra parte, a una disminución en la capacidad degradativa del sistema lisosomal de las células del EPR como consecuencia, principalmente, del estrés oxidativo.¹⁷

Como se explicó en el apartado 1.3.1, la lipofuscina se genera como resultado de la actividad fagocítica del EPR. Las células del EPR diariamente fagocitan los discos membranosos apicales del segmento externo de los fotorreceptores, material que tiene que ser degradado en los lisosomas. Los fotorreceptores están expuestos a la luz, principalmente a la luz azul y a elevadas concentraciones de oxígeno³⁹ lo que hace que los lípidos poli-insaturados de los discos membranosos puedan sufrir peroxidación lipídica. En consecuencia, el EPR fagocita membranas discales, cuyos lípidos están dañados oxidativamente, y pueden dar lugar a la formación de productos muy reactivos tales como, 4-hidroxinonenal, 4-hidroxihexenal y malondialdehído (apartado 2.1), que pueden dañar componentes celulares.⁴⁰ En este sentido, uno de los componentes principales de la lipofuscina es el conjugado A2E, que

puede formarse como subproducto del ciclo visual, y se ha comprobado experimentalmente, que tras irradiación con luz azul y la presencia de oxígeno, da lugar a la formación de A2E foto-oxidado. Tras la irradiación se genera oxígeno singlete (oxígeno en estado electrónico activado) que se une a los enlaces carbono-carbono para formar A2E epóxidos, que pueden generar daños en el ADN y modificaciones en proteínas celulares.¹⁷ La acumulación de lipofuscina se produce principalmente en la retina central, ésta aumenta la sensibilidad de la retina al daño oxidativo y puede conducir a alteraciones funcionales en las células del EPR, y en último término a apoptosis (muerte celular).^{35,39,40} En el EPR, con la edad, también se acumulan productos tóxicos de glicación avanzada (AGEs) formados en reacciones no enzimáticas (reacción de Maillard) entre proteínas y lípidos intracelulares y azúcares reductores. Los AGEs forman uniones cruzadas con otras moléculas intracelulares alterando su función y aumentando el estrés oxidativo. La acumulación de AGEs altera la capacidad degradativa de los lisosomas.³⁵

Al incremento en la cantidad de lipofuscina en el EPR con la edad, hay que añadir un incremento en la actividad autofágica. La autofagia es un proceso fisiológico que se encarga de la degradación de proteínas no funcionales, orgánulos deteriorados y agentes tóxicos, en el que se requiere la actividad lisosómica para la degradación del material.³² Las mitocondrias son muy sensibles a los ROS, que ellas mismas generan, por lo que con la edad aumenta la disfunción mitocondrial, lo que contribuye a un aumento en la actividad autofágica celular. Sin embargo, y debido a la disminución en la actividad lisosómica del RPE, el proceso autofágico se ve alterado y se acumulan en el citoplasma vacuolas autofágicas con material no digerido. Empleando ojos de donantes con DMAE se ha comprobado un incremento en la actividad autofágica del RPE y se han localizado exosomas procedentes del EPR en depósitos extracelulares (drusas).⁴¹ Todos estos hechos se muestran en la *Figura 6*.

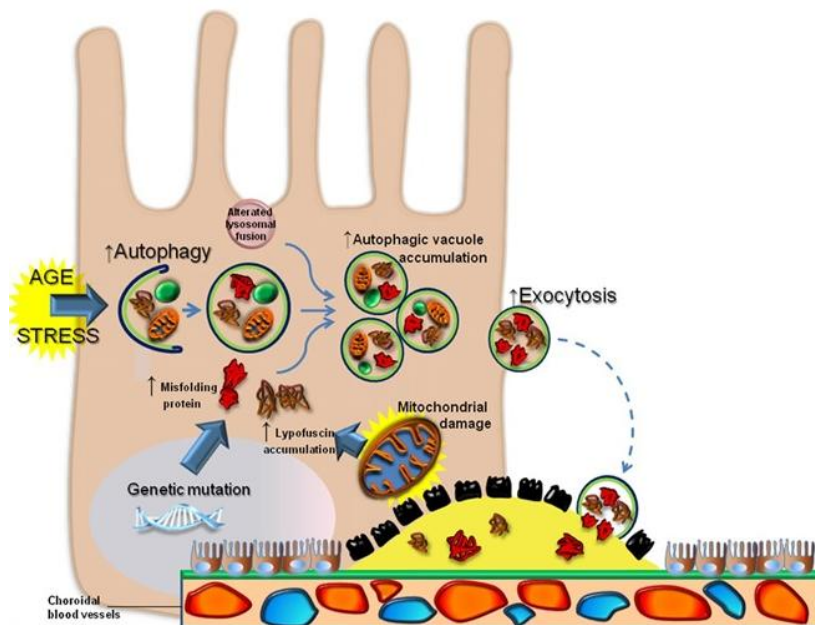


Figura 6: Papel de la autofagia en la formación de drusas. Aumento de la autofagia en el EPR debido a factores como el envejecimiento y condiciones de estrés.³²

Todas las alteraciones funcionales de las células del EPR debidas al envejecimiento conducen a estados inflamatorios defensivos (para-inflamación). El RPE tiene un papel importante en mantener una regulación inmune en la retina.³² Los derivados oxidados de A2E de la lipofuscina pueden dar lugar a la activación del sistema del complemento propio de la retina y a la activación local de la microglia y macrófagos, ambos sistemas tratan de eliminar la “basura” que se va acumulando. Un incremento en el estado oxidativo del RPE puede promover una activación en exceso del sistema del complemento, lo que puede producir daño al tejido y una respuesta inmune descontrolada.^{27,29} La degeneración y muerte de las células del EPR se acompaña de la degeneración de los FR y puede conducir a la situación patológica DMAE.³²

2.5 Cambios en la MB

A medida que se va envejeciendo, y al igual que ocurría en el EPR, en la MB suceden una serie de cambios estructurales y moleculares que conducen a alteraciones funcionales, que pueden generar con el tiempo procesos patológicos como la DMAE (*Tabla 1*).¹⁹

En cuanto a los cambios estructurales y moleculares de la MB pentalaminar, descrita en el apartado 1.3.2, cabe destacar que una de sus principales proteínas, el colágeno, incrementa su entrecruzamiento, formándose una red de colágeno de mayor resistencia y densidad, disminuyendo la elasticidad y flexibilidad, lo que afecta a su permeabilidad.¹⁸ En el mismo sentido, los productos de glicación avanzada (AGEs), cuya formación aumenta con la edad, se acumulan en la MB interaccionando covalentemente con proteínas estructurales, como el colágeno, afectando a su estructura y función.^{19,32}

No solo se produce alteración en el colágeno, los proteoglicanos, experimentan un incremento de tamaño con la edad. Se trata de proteínas unidas a glucosaminoglucanos, como heparán sulfato, condroitina sulfato o dermatán sulfato, con funciones estructurales, de filtración y propiedades anti-inflamatorias en la MB; cuya presencia afecta a la estabilidad y actividad de proteínas y moléculas de señalización presentes en la MB.¹⁹

Las fibras elásticas de la MB sufren calcificación. Esta acumulación de calcio en la membrana disminuye su elasticidad y hace que sea más quebradiza y susceptible a roturas. Este hecho es un factor muy importante a la hora de desarrollar DMAE neovascular, ya que, al ser la membrana más quebradiza, se produce con mayor facilidad la neovascularización.¹⁹

Por otro lado, en la MB se produce un acumulo de lípidos, tales como fosfolípidos, triglicéridos, ácidos grasos y colesterol libre.¹⁸ La cantidad de lípidos acumulados es mucho mayor en el área macular que en la periferia debido a que hay mayor densidad de FR. La cantidad de lípidos peroxidados localizados en la MB, y procedentes de los FR, aumenta con la edad. En la MB también están presentes lipoproteínas, formadas por el EPR.⁴² En ojos de individuos de edad madura temprana, las partículas de lipoproteína se disponen entre las fibrillas de la capa de elastina (*E-Figura 5*). Durante la séptima década de la vida estas partículas rellenan los espacios interfibrilares de la capa de elastina y se acumulan en la capa de colágeno interna (*ICL-*

Figura 5) formando así una barrera lipídica que desplaza las fibrillas de colágeno de la capa de colágeno interna (ICL-Figura 5) ancladas a la lámina basal del RPE (BMP-Figura 5). La pared lipídica se considera un precursor de los depósitos lineales basales. Como consecuencia de esta acumulación de lípidos y lipoproteínas se produce un engrosamiento de la MB.²²

Los cambios en los proteoglucanos, la calcificación y la acumulación de lípidos y lipoproteínas hacen que disminuya la elasticidad y la permeabilidad hidráulica de la BM, es decir, disminuye la permeabilidad al agua, así como la difusión de moléculas solubles en agua tales como, gases, nutrientes y productos de desecho, por lo que el intercambio entre la coroides y la retina, que es esencial para su funcionamiento, puede verse afectado.^{18, 19,22}

Cambios estructurales	Efectos funcionales
Acumulación de lípidos	Formación de una barrera lipídica afectando al transporte
Aumento de espesor	Disminuye la elasticidad y la permeabilidad hidráulica
Aumento de entrecruzamiento del colágeno	Disminuye: permeabilidad, elasticidad, flexibilidad y filtración
Acumulación de AGEs	Afecta al funcionamiento de las proteínas modificadas
Aumento del tamaño de los proteoglucanos	Alteraciones en la filtración y disminución de la respuesta anti-inflamatoria
Aumento de calcio en la capa elástica	Disminuye la elasticidad y la membrana se vuelve frágil

Tabla 1: Esquema sobre cambios en la membrana de Bruch. Fuente: Elaboración propia con apoyo en bibliografía.¹⁹

En la MB, y como consecuencia de todos los cambios debidos al proceso de envejecimiento se generan dos tipos de depósitos: depósitos basales y drusas. Estos depósitos afectan al funcionamiento y viabilidad del RPE y de los FR, y pueden predisponer al desarrollo de la patología DMAE.

2.5.1 Depósitos basales

Los depósitos basales se clasifican en dos tipos: depósitos basales laminares (BlamD) y depósitos basales lineares (BlinD). Son residuos localizados entre la BM y el EPR, y se establecen como precursores de las drusas.¹⁹ Los depósitos BlamD se localizan entre el EPR y su membrana basal, tal como se observa en la Figura 7, pueden formar pequeños abultamientos o una capa continua con un grosor de 15 µm, que se extienden a lo largo de toda la membrana basal del EPR. Entre su composición se encuentran las proteínas laminina, fibronectina, colágeno (tipo IV y VI) y vitronectina, entre otras. A medida que la MB se engrosa se encuentran componentes lipídicos, tales

como colesterol o ésteres de colesterol, estos se asocian con un riesgo avanzado de DMAE.^{22,35}

Los depósitos lineales basales (Blind D) se localizan entre la membrana basal del EPR y la capa de colágeno interna. Comienzan siendo montículos basales, convirtiéndose en una fina capa de 0.4-2µm, compuesta de material membranoso, lipoproteínas y lípidos entre los que se encuentra el colesterol y ésteres de colesterol.⁴³

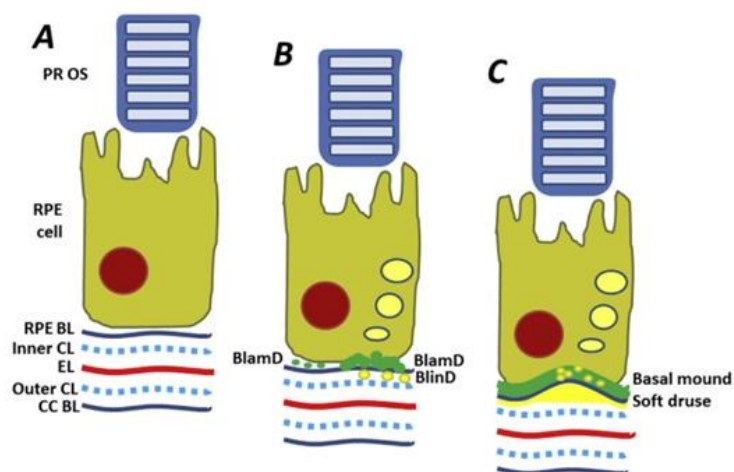


Figura 7: Representación de la localización de los depósitos subclínicos. Los BlamD se localizan entre el EPR (RPE cell) y la membrana basal del EPR (RPE BL). Los BlinD se localizan entre la membrana basal del EPR (RPE BL) y la capa de colágeno interna (Inner CL).⁴³

2.5.2 Drusas

Las drusas son depósitos localizados entre la membrana basal del EPR y la capa de colágeno interna. Entre sus componentes se encuentran restos de lipoproteínas, así como moléculas de proteínas y lípidos modificadas oxidativamente, que proceden principalmente del EPR y de los fotorreceptores.^{19,43} Las drusas se clasificaron inicialmente en función de su tamaño, empleando imágenes en relieve de fondos de ojo, en drusas pequeñas, que presentan un diámetro inferior a 63µm, intermedias con un diámetro comprendido entre 63-125 µm y grandes con un diámetro entre 125-350 µm.^{43,44} Las drusas funduscópicamente se pueden clasificar en drusas duras y blandas atendiendo al aspecto de sus bordes y a su tamaño (Figura 8).⁴⁴ Las drusas duras tienen un color amarillento, bordes bien definidos y un tamaño reducido. Por otro lado, las drusas blandas presentan un color amarillento-grisáceo, bordes irregulares y gran tamaño.⁴⁵ Las drusas a lo largo del tiempo evolucionan, y sufren modificaciones. Las drusas duras tienden a crear agrupaciones denominándose drusas cuticulares o “clusters”, mientras que las drusas blandas tienden a formar drusas coalescentes.^{44,45}

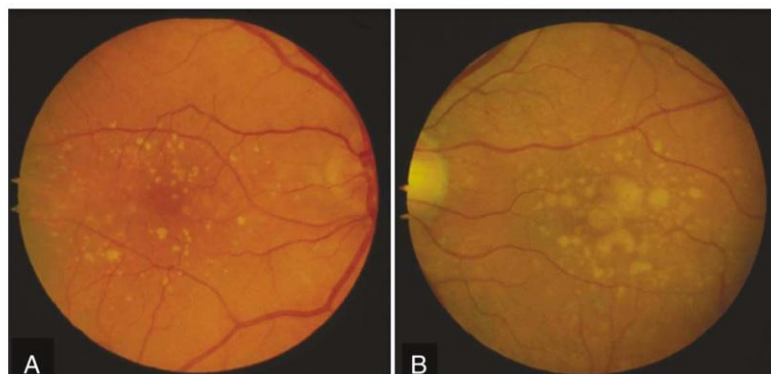


Figura 8: Imagen comparativa entre drusas duras y blandas. En la imagen A se observan drusas duras, son de pequeño tamaño, bordes bien definidos. En la imagen B se observan drusas blandas, de gran tamaño y bordes irregulares.⁴⁴

La presencia de drusas puede ser un primer indicador de la DMAE. En la *Tabla 2* se recoge la clasificación de la DMAE, en función de las alteraciones pigmentarias en el EPR y de las drusas localizadas en la MB observadas en el fondo de ojo. Esta clasificación fue establecida en 2013, por un grupo de 26 expertos en la enfermedad, mediante un estudio sistemático con pacientes con DMAE.³⁸

Clasificación		Definición
Sin patología	Sin cambios aparentes propios del envejecimiento	Ausencia de drusas y ausencia de alteraciones pigmentarias en EPR
	Cambios normales propios del envejecimiento	Drusas (pequeñas drusas, $\leq 63 \mu\text{m}$) y ausencia de alteraciones pigmentarias en EPR relacionadas con DMAE
DMAE	DMAE precoz	Drusas (medianas, $>63 \mu\text{m} \leq 125 \mu\text{m}$) y ausencia de alteraciones pigmentarias en EPR relacionadas con DMAE
	DMAE intermedia	Drusas (grandes, $>125 \mu\text{m}$) y/o cualquier alteración pigmentaria en EPR relacionada con DMAE
	DMAE avanzada	DMAE neovascular o cualquier atrofia geográfica

Tabla 2: Clasificación clínica de la DMAE.³⁴

Como hemos visto, los cambios inducidos por el envejecimiento en la MB pueden finalmente contribuir a la patología DMAE. Los productos que forman parte de las drusas, tales como lipoproteínas oxidadas, AGES, aductos proteicos formados entre los derivados de peroxidación lipídica (4-hidroxinonal, 4-hidroxihexenal y malondialdehído) y proteínas, son inductores de para-inflamación crónica que si persiste contribuye al desarrollo de la enfermedad.

3. CAMBIOS DETECTABLES CLÍNICAMENTE EN LA DMAE

En este apartado se pretende mostrar cual es la labor del óptico-optometrista en la detección de la DMAE con la realización de diversas pruebas e interpretación de las mismas.

3.1 Pruebas diagnósticas

El óptico-optometrista en su gabinete puede realizar diversas pruebas, de carácter no invasivo, para la detección precoz de la DMAE. Entre estas pruebas se encuentran: la medida de la agudeza visual (AV), mediante el optotipo ETDRS, utilizado debido a su fiabilidad, ya que tiene una progresión logarítmica y posee el mismo número de letras por fila, lo cual hace que la medida de la AV sea más fiable.^{34,46} Empleo de la rejilla de Amsler, fundamental para la detección de escotomas y metamorfopsias; se trata de una cuadrícula con fondo negro con un punto de fijación central que evalúa los 20° centrales y por lo tanto ayuda a la detección de pérdida visual, sobre todo central.^{34,46,47}

Existen otras pruebas como son la retinografía, tomografía de coherencia óptica (OCT) y autofluorescencia del fondo de ojo, las cuales permiten un análisis más completo de los daños ocasionados por la patología. Estas pruebas tienen un carácter no midriático, por lo que el óptico-optometrista puede realizarlas sin ningún problema, ya que no requiere el uso de fármacos. La retinografía no midriática nos permite tomar una imagen del fondo de ojo sin relieve.⁴⁷ El OCT nos permite obtener cortes del área macular, y evaluar todas sus capas, excepto la de los FR (*Figura 9*). El OCT es una técnica muy útil para diferenciar los dos tipos de DMAE y para evaluar si los tratamientos farmacológicos son eficaces.^{34,47,48,49} Por último la autofluorescencia del fondo de ojo, se realiza gracias a la presencia del pigmento lipofuscina, que contiene el fluoróforo A2E que, junto con la disposición de una serie de filtros, causa autofluorescencia y nos permite obtener información detallada sobre la salud del EPR o cambios pigmentarios en el fondo de ojo.⁵⁰

Existen otro tipo de pruebas diagnósticas, pero son de carácter invasivo y requieren el uso de fármacos, por lo tanto, son realizadas por los oftalmólogos. Estas pruebas son: angiografía con fluoresceína y la angiografía con verde de indocianina.^{34,47}

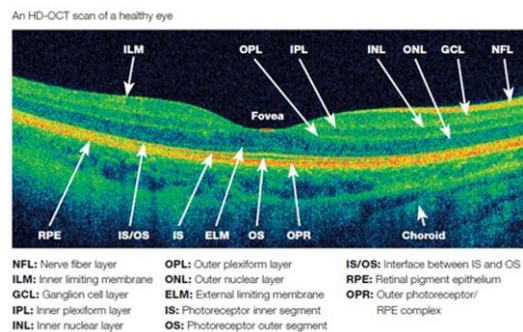
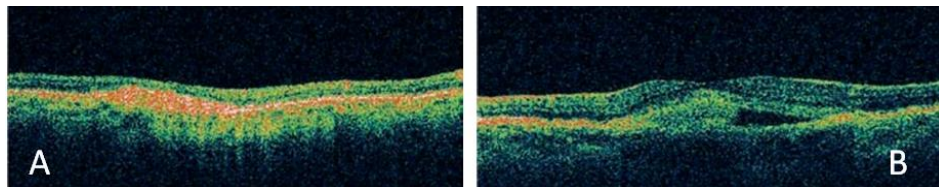


Figura 9: Imagen OCT de una retina sana. Fuente: <https://asociaciondoce.com/2015/09/24/que-es-una-oct-para-que-me-la-han-hecho/>

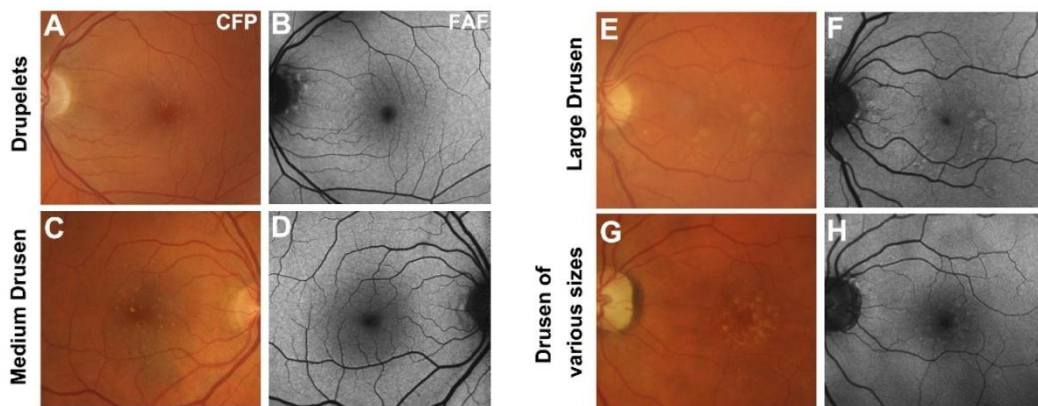
3.2 Interpretación de las pruebas

Con la medida de la AV podemos determinar una reducción de la visión, al igual que con la rejilla de Amsler, esta además nos informa de cuál es la zona que presenta escotoma, es decir, ausencia de visión.

La retinografía nos permite evaluar la presencia de drusas, su tamaño o la presencia de agrupaciones de estas, e incluso observar una forma húmeda ya en estadios muy avanzados. Sin embargo, al proporcionarnos una imagen plana, no podemos determinar que capas de la retina están dañadas. El OCT es la prueba que más daños puede cuantificar en un periodo temprano de la enfermedad.⁴⁹ Nos permite distinguir entre las dos formas de DMAE (*Figura 10*), ya que la forma seca produce un aumento de la reflectividad, debido a la atrofia del EPR, visualizándose mejor la coroides,⁴⁸ y en la forma húmeda se observa edema en las diferentes capas de la retina e incluso se puede llegar a observar desprendimiento del EPR.⁴⁸ En cuanto a la autofluorescencia del fondo de ojo, en un ojo sano se puede observar una autofluorescencia homogénea, mientras que en un ojo con DMAE se pueden observar patrones de hipo o hiperfluorescencia en los diferentes tipos de drusas. Las drusas pequeñas presentan una autofluorescencia variable, pudiendo pasar algunas inadvertidas, mientras que las drusas grandes suelen mostrar hiperfluorescencia (*Figura 11*). Los cambios pigmentarios que se observan pueden ser: son, hiperfluorescencia cuando los FR empiezan a verse dañados e hipofluorescencia cuando ya existe muerte de los FR debido a la degeneración del EPR.⁵⁰



*Figura 10: Imágenes empleando la técnica OCT de ambos tipo de DMAE. A: DMAE seca, con aumento de reflectividad en sus capas. B: DMAE húmeda.*⁴⁸



*Figura 11: Observación de diferentes tipos de drusas empleando la técnica de retinografía (A,C,E,G) y autofluorescencia de fondo de ojo (B,D,F,H). A y B: drusas pequeñas, C y D: drusas medianas, E y F: drusas grandes, G y H: agrupaciones de drusas de diferentes tamaños.*⁵⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Varón Plata C.L , Jaramillo Angel S , Tello Hernández A. «La retina para el médico no oftalmólogo.» *MedUNAB*, 2010: 1-7.
2. V.Forrester J,Dick A.D, McMenamin P.G, Roberts F, Pearlman E. «Chapter 1: Anatomy of the eye and the orbit .» En *The Eye (Fourth edition) Basic Sciences in Practice*. Elsevier 1-49.
3. Kolb H. *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413391> (último acceso: 20 de Mayo de 2019).
4. Quinn N, Csincsik L, Flynn E, Curcio C.A, Kiss S, Sadda S.R, Hogg R, Peto T, Lengyel I. «The clinical relevance of visualising the peripheal retina.» *Progress in retinal and eye research* , 2018: 1-27.
5. Schubert, Hermann D. «Structure of the neural retina » En: *Ophthalmology Fourth edition* , de Myron Yanoff and Jay S. Duker; Elsevier; 2014: 419-422
6. Algere P.V, Kvanta A and Seregard S. «Drusen maculopathy: a risk factor for visual deterioration .» *Acta ophthalmologica* , 2016: 427-433.
7. Vítreo, Sociedad Española de Retina y. *Anatomía Básica*. [https://www.berri.es/pdf/RETINA%20Y%20VITREO%20\(Curso%20Ciencias%20B%C3%A1sicas%20y%20Cl%C3%ADnicas%202011-2012\)/9788480869898](https://www.berri.es/pdf/RETINA%20Y%20VITREO%20(Curso%20Ciencias%20B%C3%A1sicas%20y%20Cl%C3%ADnicas%202011-2012)/9788480869898) (último acceso: 2 de Mayo de 2019).
8. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. «OpenCourseWare-Unizar.» <https://ocw.unizar.es/ciencias-de-la-salud-1/laboratorio-virtual-en-anatomia-e-histologia-ocular/pdfs/Glosarioterminologico.pdf> (último acceso: 3 de Mayo de 2019).
9. Lledó M, Campos E.M,Cuenca EN. «La transducción visual.» *Annals d’Oftalmología*, 2010: 130-136
10. Higdon, J. *Oregon State University* . <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-A> (último acceso: 23 de Abril de 2019)
11. Navarro ,N.C. «Los fotorreceptores, esas fascinantes células.» *SEBBM Divulgación*, 2009: 1-2.
12. Lien E.L, R. Hammond B. «Nutritional influences on visual development and function.» *Progress in retinal and eye research* 2011;30: 188-203.
13. Goldberg A.FX ,Moritz O.L, S. Williams D. «Molecular basis for photoreceptor outer segment architecture.» *Progress in retinal and eye research* , 2016: 52-81.
14. Stryler, Lubert. «Capítulo 13: Cascadas de transducción de señales.» En *Bioquímica Cuarta Edición*, Reverté S.A; 2001:332-339.
15. Tsin A , Betts-Obregon B ,Grigsby J. «Visual cycle proteins: Structure, function and roles in retinal disease.» *ASBMB* 293; 2018: 13016-13021
16. Marmor, Michael F. «Retinal Pigment Epithelium.» En *Ophthalmology* , de Myron Yanoff and Jay S. Duker Elsevier;2014:423-425..
17. Sparrow J.R, Fishkin N, Zhou J, Cai B, Ypung P.Jang Sonja Krae, Itagaki Y, Nakanishi K. «A2E, a byproduct of the visual cycle.» *Vision Research* (Elsevier), 2003: 2983-2990
18. Abdelsalam A, Del Priore L, Zarbin M.A,«Drusen in Age-Related Macular Degeneration:Pathogenesis, Natural Course, and Laser Photocoagulation–Induced Regression.» *Survey of Ophthalmology* 1999;44: 1-29.
19. Booij J.C, Baas D.C , Beisekeeva J , Gorgels T.G.M.F, Bergen A.A.B. «The dynamic nature of Bruch’s membrane.» *Progress in retinal and eye research* 2010;29: 1-18.
20. Strauss, O. «The retinal pigment epithelium in visual function.» *Physiology* , 2005: 845-881.
21. Villegas-Pérez MP. «Scielo.» *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Octubre de 2005. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912005001000002 (último acceso: 23 de Abril de 2019).
22. Curcio C.A, Johnson M. «Structure, Function, and Pathology of Bruch’s Membrane.» En *Retina* , de Schachat A.P,Wilkinson C.P, Hinton D.R, Wiedemann P, Sadda S.R Ryan S.J; Elsevier;2013:465-481
23. Stephen B, Hui-Hiang K, M Phil, Henson D, Boulton M, «The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration.» *Survey of ophthalmology*.2000;45: 115-134.
24. Cayuela, M.Martínez. «Estrés oxidativo y mecanismos de defensa antioxidante.» En *Bases fisiológicas y bioquímicas de la Nutrición* , de Luis Fontana Gallego, Fermín

- Sánchez de Ledina Contreras Ángel Gil Hernández; Editorial Médica Panamericana;2017: 307-331.
25. Calatayud, Federico V. Pallardó. «Daño oxidativo.Facetas de este complejo proceso biológico.» *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*.2017: 6-9.
 26. Holbrook, Finkel T , Nikki J. «Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing.» *insight review articles (McMillan Magazines)*. 2000;408:239-247.
 27. Z.Nowak, J. «Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids-derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases:focus on age-related macular degeneration.» *Pharmacological Reports*.2013;65: 288-304.
 28. Viña, J. «¿Envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos?» *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*. 2017: 20-23.
 29. Kauppinen A, Paterno J.J, Blasia J, Salminen A, Kaarniranta K. «Inflammation and its role in age-related macular degeneration.» *Cellular and Molecular Life Sciences*.2016;73:1765-1786.
 30. Medzhitov, R. «Origin and physiological roles of inflammation.» *Nature*.2008;454:428-434.
 31. Boyd, K. *American Academy Of Ophthalmology*. <https://www.aao.org/salud-ocular/consejos/el-ojo-y-el-privilegio-inmune> (último acceso: 12 de Mayo de 2019).
 32. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. «Age related macular degeneration and drusen: Neuroinflammation in the retina.» *Progress in Neurobiology* .2011;95:14-25.
 33. Nunes R.N, Rosenfeld P.J, Filho C.A.A.G, Yehoshua Z, Martidis A, Tennant M.T.S. «Age-Related Macular Degeneration .» En *Ophthalmology Fourth Edition*, de Myron Yanoff and Jay S. Duker;Elsevier;2014:580-599.
 34. Ruiz Moreno J.M , Cabrera López F, García Layana A, García Arumí J,Arias Barquet L. *Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia*. Angelini; 2016.
 35. Kandarakis S.A,Piperi C,Topouzis F,Papavassiliou A.G. «Emerging role of advanced glycation-end products (AGEs) in the pathobiology of eye diseases.».*Progress in retinal and eye research*.2014;42:85-102.
 36. Piñero A.B. «Degeneraciones y distrofias de la retina .» En *Guiones de Oftalmología. Aprendizaje basado en competencias. Segunda edición*, de Miguel José Maldonado López y José Carlos Pastor Jimeno; McGrawHill; 2012:49-51.
 37. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. «Age related macular degeneration.» *bjm*. 2003;326: 485-488.
 38. Ferris FL,Wilkinson CP, Bird A, ChakravarthyU, Chew E, Csaky K, et al. *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332590> (último acceso: 18 de Mayo de 2019).
 39. Algere P.V, Marshall J ,Seregard S. «Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard.» *Acta Ophthalmologica Scandinavica*.2006: 4-15.
 40. Schutt F,Bergmann M,Holz F.G, Kopitz J. «Proteins Modified by Malondialdehyde, 4-Hydroxynonenal, or Advanced Glycation End Products in Lipofuscin of Human Retinal Pigment Epithelium.» *Investigative Ophthalmology and visual science*.2003;44: 3663-3668.
 41. Wang A.L, Lukas T.J,Yuan M,Du N,Tso M.O,Neufeld A.H. «Autophagy and Exosomes in the Aged Retinal Pigment Epithelium: Possible Relevance to Drusen Formation and Age-Related Macular Degeneration.» *PLoS ONE*. 2009;4:1-13.
 42. Curcio C.A,Johnson M , Huang J,Rudolf M. «Aging, age-related macular degeneration, and the response-to-retention of apolipoprotein B-containing lipoproteins.» *Progress in retinal and eye research*.2009:393-422.
 43. Khan K.N,Mahroo O.A, Khan R.S, Mohamed M.D, McKibbin M,Bird A,Michaelides M, Tufail A,Moore A.T.«Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes.» *Progress in retinal and eye research*.2016:70-106.
 44. Hageman G.S,Luthert P.J,Chong V.N.H,Johnson L.V,Anderson D.H,Mullins R.F.«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.» *Progress in retinal and eye research*.2001:705-732.
 45. Gallego-Pinazo R,Dolz-Marco R,Díaz-Llopis M. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912012000800003 (último acceso: 2019 de Abril de 30).

46. Consejo General de Ópticos Optometristas. <https://www.cgcoo.es/que-es/la-dmae> (último acceso: 15 de Mayo de 2019).
47. Manzanaro, P.G. «Degerenación Macular Asociada a la Edad. Papel del óptico-optometrista.» *Optom. Congreso* . 14 de Marzo de 2010. www.optomcongreso.com/abstract2010/pdf/11811.pdf (último acceso: 15 de Mayo de 2019).
48. García-Pardo C.G , Lugo Quintás F, León M, Ligeró S, Ruiz Moreno JM. «Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Funcionamiento y utilidad en patología macular.» *Gaceta óptica*, Septiembre : 12-15.
49. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis M.G, Sebastian M, Waldstein, Ferdinand Schlanitz, Schmidt-Erfurth U. «Machine Learning of the Progression of Intermediate Age Related Macular Degeneration Based on OCT Imaging.» *Investigative Ophthalmology and Visual Science*.2017;58:141-150.
50. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. «Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration.» *Optometry and Vision Science*.2017;94:246-259.