

La abundancia local del pigmento macular xantofila esta asociada con la visión mediada por conos y bastones en la degeneración macular relacionada con la edad y el envejecimiento.

Deepayan Kar,¹ Mark E. Clark,¹ Thomas A. Swain,^{1,2} Gerald McGwin Jr.,^{1,2} Jason N. Crosson,^{1,3} Cynthia Owsley,¹ Kenneth R. Sloan,^{1,4} and Christine A. Curcio¹

¹Departamento de Oftalmología y ciencias de la visión, Escuela de Medicina, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama, Estados Unidos

²Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama, Estados Unidos

³Asesores retinianos de Alabama, Birmingham, Alabama, Estados Unidos

⁴Departamento de Ciencias de Computación, Escuelas de las Artes y las Ciencias, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama, Estados Unidos

Correspondencia: Christine A. Curcio, Departamento de Oftalmología y Ciencias de la Visión, Fundación de la Visión de Alabama Laboratorios de investigación de la visión, Escuela de Medicina, Universidad de Alabama en Birmingham, 1670 Universidad Boulevard, Room 360, Birmingham, AL 35294-0099, USA;

christinecurcio@uabmc.edu

Recibido: 8 Mayo, 2020

Aceptado: 25 Junio 2020

Publicado: 30 Julio, 2020 Citas:

Kar D, Clark ME, Swain TA, et al.

La abundancia local del pigmento macular xantofila esta asociada con la visión mediada por conos y bastones en la degeneración macular relacionada con la edad y el envejecimiento. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*

2020;61(8):46.

<https://doi.org/10.1167/iovs.61.8.46>

6

Propósito. Evaluamos la asociación entre la abundancia de pigmento carotenoide de xantofila macular utilizando autofluorescencia de longitud de onda dual y pruebas de visión multimodal, incluida la adaptación a la oscuridad mediada por bastones (RMDA), una medida de reabastecimiento de retinoides, en adultos ≥ 60 años con y sin degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Métodos. La gravedad de la AMD se determinó mediante el uso de la clasificación de nueve pasos para el estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad. Las pruebas sondearon conos (agudeza visual mejor corregida, sensibilidad al contraste), conos y bastones (agudeza visual de baja luminancia, déficit de luminancia baja, sensibilidad a la luz mesópica) o sólo bastones (sensibilidad a la luz escotópica, RMDA). La atenuación de la señal por densidad óptica del pigmento macular (MPOD) se estimó utilizando una relación de señal de autofluorescencia azul y verde para producir MPOD media en un disco centrado en la fóvea de 1° de diámetro, MPOD media en un disco de 2° de diámetro centrado en una prueba de la ubicación perifoveal de la RMDA y del volumen óptico del pigmento macular (MPOV, o MPOD integrado) en un disco centrado en la fóvea de 4° de diámetro. Se determinaron asociaciones adaptar a la edad entre la visión y las mediciones de imagen.

Resultados. En 88 ojos de 88 sujetos (edad: 74.9 ± 5.8 años) con ojos regulares ($n=32$), AMD temprana ($n=23$), o AMD intermedia ($n=33$), el MPOD y PMOV foveal y perifoveal fue mayor en los ojos con AMD que en los ojos regulares. En las pruebas de la localización de RMDA, un mayor MPOD no estaba relacionado con la gravedad de la AMD pero si con una RMDA más veloz.

Conclusiones. En personas mayores con y sin AMD, mayores concentraciones de xantofila macular están asociadas con una mejor agudeza visual corregida y RMDA. Los datos son coherentes con un modelo de la resiliencia de los conos y la vulnerabilidad de los bastones en el envejecimiento y AMD y pueden ser explorados en profundidad en un mayor estudio de muestra.

Palabras Claves: autofluorescencia, pigmento macular xantofila, glía de Müller, adaptación a la oscuridad mediada por bastones, visión mediada por conos, degeneración macular relacionada con la edad, clasificación del fondo de ojo.

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) causa una pérdida de visión a escala mundial¹ e involucra la disfunción del endotelio coriocapilar, el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y los fotorreceptores, con gliosis reactiva en los depósitos extracelulares entre la retina exterior y la circulación. El pigmento macular (MP) está compuesto por dos carotenoides xantofilas de origen dietético—(3R,3'R,6'R)-luteína y (3R,3'S:meso)-zeaxantina.² Suplementos orales que contienen luteína, zeaxantina y vitaminas son recomendados para ciertos pacientes con AMD no neovascular.⁵ Propiedades beneficiosas especuladas del MP como protección antioxidante,⁴ rendimiento visual mejorado y comodidad a través del filtrado de luz de longitud de onda corta y difracción,^{5,6} e interacción directa con las neuronas. Las xantofilas también son detectadas en el cerebro.^{8,9} Ahora es posible una

mayor comprensión de la biología del MP y su función en la visión, debido al progreso en la fisiopatología e imagen del AMD.

La proposición de que las glías de Muller son las principales reservas de xantofilas¹⁰ está ganando terreno¹¹, apoyado por recientes investigaciones en enfermedades gliodegenerativas¹²⁻¹⁷ y evidencias en los estudios en localizaciones disponibles. El MP amarillo está muy concentrado en el centro de la fóvea y se extiende radialmente hacia afuera en las capas de fibras de Henle, de fibras nerviosas y el plexiforme interior. Este patrón, visto por primera vez con microdensitometría (Fig. 1),^{18,19} fue replicado y ampliado por la resonancia microscópica del Raman para mostrar la gran centralidad de la zeaxantina²⁰. Las distribuciones de los conos, tal como se describía originalmente,²¹ así como los bastones y el tronco exterior de

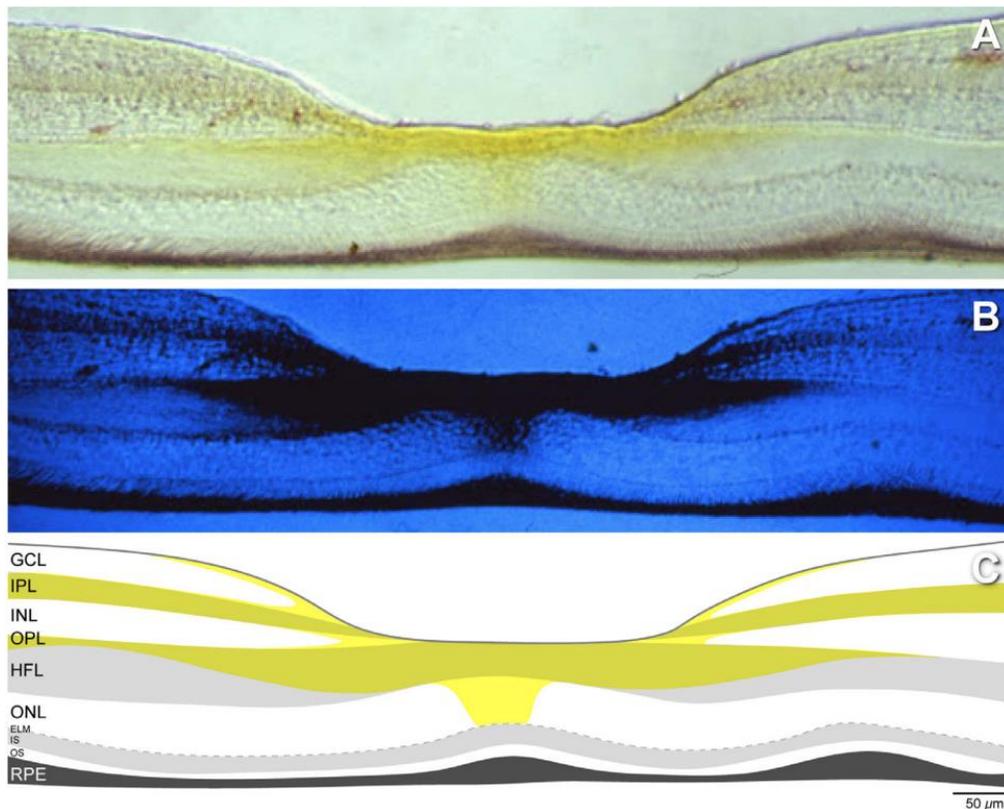


Figura 1. Distribución retiniana del pigmento carotenoides xantofila. (A) Corte histológico vertical congelado a través de la fovea de la retina de un mono Rhesus fotografiado con microdensitometría de longitud de onda dual. (B) El pigmento de xantofila amarillo absorbe la luz azul de longitud de onda corta y, por lo tanto, parece oscuro. (C) Esquema de la distribución laminar del pigmento de xantofila macular, extraído nuevamente de las imágenes en los paneles superior e intermedio. El pigmento de xantofila se concentra en el centro foveal, la fibra de Henle, el plexiforme interno y las capas de fibras nerviosas. Las imágenes en A y B se descargaron del sitio web de Max Snodderly, PhD (<http://www.sbs.utexas.edu/SnodderlyLab/gallery.html>). Las imágenes se publicaron originalmente en monocromo.

de la capa de las fibras de Henle,^{22,23} y las extensiones laterales gliales en las otras capas. Las concentraciones de la xantofila disminuyeron considerablemente de forma característica distanciándose del centro foveal. La variación individual que se manifiesta como picos centrales, anillos y mesetas está relacionada con la variación en la estructura foveal observada en la tomografía de coherencia óptica (OCT). La concentración de xantofila en el plano de proyección de la retina, conocida como densidad óptica del pigmento macular (MPOD), se estima normalmente mediante fotometría de parpadeo heterocromática (HFP) una técnica psicofísica de coincidencia de colores. Investigaciones anteriores con HFP han demostrado que una mejor visión mediada por conos, incluida la agudeza y la sensibilidad al contraste, se asocia con niveles más altos de MPOD en estudios transversales de adultos más jóvenes.²⁴⁻²⁶ En los adultos mayores normales, la MPOD se asocia con una mejor sensibilidad a la luz.²⁷ La mayor parte de los estudios ^{6,25,26,2-31} (pero no todos³²) sobre los ojos normales de personas que consumen suplementos dietéticos con xantofila informan una mejor visión fotópica y mesópica. Tanto para ojos normales más jóvenes como mayores, una mayor MPOD evaluada por HFP se relacionó con una mejor sensibilidad escotópica y mesópica y agudeza visual mesópica.^{5,27,33} Un informe de muestra pequeña relacionó la adaptación a la oscuridad ralentizada mediada por bastones (RMDA) en adultos mayores que a una mayor MPOD foveal.³³ Sin embargo, en una muestra grande de adultos mayores con máculas normales (N = 306), no pudimos confirmar este hallazgo.

Los inconvenientes de HFP para estimar la MPOD incluyen la dificultad para algunos pacientes mayores y el número limitado de ubicaciones de la retina analizadas. La MPOD ahora puede evaluarse con imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual, basadas en señales de emisión obtenidas del EPR por luces de excitación azul y verde. Las intensidades en la fijación, donde la luz azul es bloqueada por MP, se comparan con las intensidades en un punto de referencia excéntrico donde la MPOD está cerca de cero, debido a la disminución del pigmento con excentricidad. La MPOD integrada sobre el área central, conocido como volumen óptico de pigmento macular (MPOV), se propone como una métrica integral.^{35,36} En relación con HFP, la imagen MPOD de autofluorescencia de longitud de onda dual es más rápida y más objetiva, repetible e imparcial (es decir, todos los píxeles están incluidos). Su interpretación puede beneficiarse de los nuevos datos sobre la base celular y subcelular de las imágenes de autofluorescencia del EPR.³⁷⁻⁴⁰

En personas ≥ 60 años con AMD temprana o intermedia o con máculas normales, probamos si la MP evaluada mediante autofluorescencia de longitud de onda dual está asociada con aspectos de la visión mediada por conos y bastones, incluida la RMDA. En este estudio exploratorio, encontramos que una MPOD foveal más alta se asoció con una mejor agudeza mediada por conos, un mayor grosor de la retina y una gravedad de la DMAE y que una MPOD más alta en la ubicación de la prueba de RMD se asoció con una mejor RMDA en todos los grupos de gravedad.

Métodos

El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional en la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB). Los participantes del estudio proporcionaron su consentimiento informado por escrito después de que se describieran la naturaleza y el propósito del estudio.

Los participantes fueron reclutados de las clínicas de retina y atención oftalmológica integral del Callahan Eye Hospital de la UAB. Se inscribió un ojo de cada participante que cumplía con los criterios de salud macular normal, AMD temprana o AMD intermedia; cuando ambos ojos cumplieron los criterios de entrada, se eligió el ojo con mejor agudeza para garantizar que la RMDA fuera medible. Un evaluador experimentado (MEC) evaluó las fotografías de fondo de ojo (CFP) digitales en color estéreo de tres campos (FF 450plus; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, EE. UU.) junto a otras variables de estudio (determinado anteriormente como acuerdo intra-observador $\kappa = 0,88$, acuerdo del inter-observador $\kappa = 0,75$ ⁴¹). Los ojos que recibieron un grado de 1 en el sistema de clasificación de nueve pasos del Estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad (AREDS)^{42,43} se consideraron normales. Hubo 94 participantes que completaron las pruebas de adaptación a la oscuridad y las pruebas de MPOD. Entre los que completaron estas pruebas, se excluyeron aquellos con atrofia geográfica central o no central o neovascularización ($n = 6$), lo que resultó en una muestra de $N=88$. Los criterios de exclusión del reclutamiento del estudio incluyeron diagnósticos previos de glaucoma, afecciones de la retina y del nervio óptico, enfermedad, lesión cerebral, diabetes o afecciones neurológicas o psiquiátricas de acuerdo al registro médico o el auto-informe. Las características demográficas y relacionadas con la salud (edad, sexo, raza / etnia, uso de suplementos de carotenoides orales, tabaquismo) se obtuvieron a través de una entrevista a los participantes. El estado del cristalino se determinó a partir del historial clínico. Adquirimos volúmenes maculares con OCT de dominio espectral (Spectralis HRA + OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), donde $\lambda = 870$ nm, la profundidad de exploración fue de 1,9 mm, la resolución axial fue de 3,5 μm por píxel en tejido y la resolución lateral fue 14 μm por píxel en tejido. Las exploraciones B ($n = 73$) se orientaron horizontalmente y se centraron sobre la fóvea en un área de $20^\circ \times 15^\circ$ ($5,7 \times 4,2$ mm). El promedio automático en tiempo real fue de 8 a 18, y la calidad (señal-ruido) fue de 20 a 47 decibelios (dB). Tras la revisión de los volúmenes de OCT, se excluyó a los sospechosos de neovascularización de tipo 1 no sintomática^{44,45}, como se describe a parte.⁴⁶ El módulo MPOD de investigación de Spectralis utiliza oftalmoscopia confocal láser de barrido con diodos de láser azul ($\lambda = 488$ nm) y verde ($\lambda = 514$ nm) para la estimulación por autofluorescencia. La alineación, la iluminación y el enfoque iniciales de la cámara se realizaron en modo infrarrojo cercano. El modo de cámara se cambió a imágenes simultáneas de 488 nm (azul) y 514 nm (verde). Se obtuvieron dos películas de 140 fotogramas durante 30 segundos haciendo parpadear las dos longitudes de onda de estimulación, en combinación con un filtro de barrera que bloquea todas las longitudes de onda <560 nm. El Spectralis proporciona factores de corrección para adaptarse al hecho de que las longitudes de onda de excitación no son idénticas al pico de absorción de MP (~ 460 nm).³⁵

Prueba de la función visual.

En la Figura 2 se muestran regiones de la retina sondeadas funcionalmente en relación a una distribución idealizada de

MP. La RMDA (Fig. 2A) se midió psicofísicamente (AdaptDx; MacuLogix, Harrisburg, PA, EE.UU.)⁴⁷⁻⁴⁹ en un ojo después de la dilatación. El procedimiento comenzó con una exposición foto-blanqueadora a un flash (duración de 0,25 ms, intensidad de 58.000 $\text{cd} / \text{m}^2 \cdot \text{s} - 1$ escotópico; equivalente $\sim 83\%$ de blanqueador) mientras el participante se concentraba en la luz de fijación. El destello de foto-blanqueador subtendía 6° y estaba centrado a 5° en el meridiano vertical inferior (i.e., superior a la fóvea en la retina), que también era la posición del objetivo de prueba. La medición del umbral para un objetivo circular de 2° de diámetro de luz de longitud de onda de 500 nm (verde) comenzó 15 segundos después de la neutralización del blanqueador, y los participantes presionaron un botón cuando un objetivo parpadeante se hizo visible por primera vez. Los umbrales logarítmicos se expresaron como sensibilidad en unidades de dB en función del tiempo después de la compensación del blanqueador. La velocidad de adaptación a la oscuridad se define por el tiempo de intercepción de los bastones,⁴⁹ la duración en minutos requerida para que la sensibilidad se recupere a un valor de criterio de 5.0×10^{-3} cd / m^2 escotópico, en la última mitad del segundo componente de RMDA.^{50,51} El ojo examinado para RMDA se sometió a pruebas de visión adicionales, como se indica a continuación. La agudeza visual mejor corregida (MAVC) se evaluó mediante un evaluador electrónico de agudeza visual (EVA)⁵² (Centro JAEB de Investigación en Salud, Tampa, FL, EE. UU.) en condiciones fotópicas (Fig. 2D, expresado como logaritmo del ángulo mínimo de resolución [logMAR]). La agudeza visual en baja iluminación (Fig. 2D) también se evaluó utilizando el EVA con los participantes viendo las letras a través de una unidad de filtro de densidad neutra 2.0-log para reducir la luminosidad a 1 cd / m^2 .⁵³ El déficit de baja luminosidad se definió por el aumento de logMAR en condiciones mesópicas en comparación con condiciones fotópicas. La sensibilidad al contraste (fig. 2C) se estimó mediante la tabla de Pelli-Robson⁵⁴ (Precision Vision, La Salle, IL, EE. UU.) en condiciones fotópicas y se puntuó mediante el método letra por letras.⁵⁵ La sensibilidad mesópica y escotópica (Fig. 2B) se midió utilizando el microperímetro MP-1S (Nidek Technologies, Padova, Italia), modificado para aumentar el rango dinámico de la intensidad de la luz del objetivo a 30 dB.^{56,57} Con un objetivo Goldmann III ($0,43^\circ$ de diámetro), se midió la sensibilidad en la fóvea y cuatro objetivos a cada lado de la fóvea en los meridianos horizontal y vertical, hasta una excentricidad de 12° (17 objetivos en total). Para este estudio, la sensibilidad se expresó como un promedio de solo los cinco objetivos de prueba más centrales (Fig. 2B). Algunos participantes no se sometieron a pruebas de microperimetría, porque el instrumento no estaba disponible (74 completaron esta prueba).

Medidas para MPOD, MPOV, relación varilla: cono y grosor mínimo de retina.

Los datos de MPOD se exportaron desde Spectralis y se procesaron mediante complementos FIJI personalizados para ImageJ 1.52 (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EE. UU.);⁵⁸ consulte el Apéndice para obtener más detalles. Los datos exportados consistían en imágenes de autofluorescencia azul y verde y parámetros de calibración específicos del dispositivo del software HEYEX (Heidelberg Engineering) que se requería para la corrección de longitud de onda mencionada anteriormente. Como se detalla a parte,³⁶ MPOD es el log10 de la relación entre las intensidades de autofluorescencia excitadas por el verde y las intensidades de autofluorescencia excitadas por el azul emitidas por el EPR, calculadas en cada

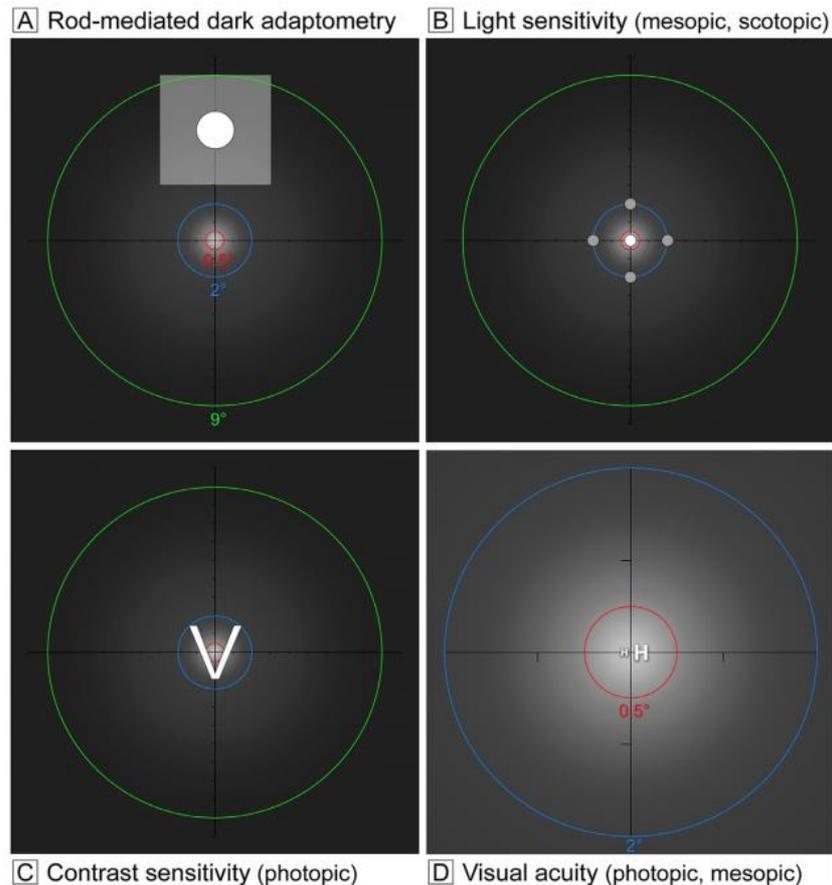


Figura 2. Relaciones de los estímulos visuales con la topografía del pigmento macular xantofila. Con fines ilustrativos, se adaptó una distribución de pigmento de xantofila macular de la de un sujeto masculino fotografiado por autofluorescencia⁹⁹ de longitud de onda dual adoptando simetría radial. Un blanco más brillante indica un mayor MPOD. Los ejes se cruzan en la fijación y las marcas de graduación indican intervalos de 1°. Los anillos discontinuos indican el área sobre la cual se calculó MPOD mediante software personalizado e indicados en la Tabla 3. Los paneles **A**, **B** y **C** muestran anillos de 1°, 4° y 18° de diámetro (0.5°, 2.0° y 9.0° de radio) que se muestran en rojo, azul y verde, respectivamente. El panel **D** muestra solo los dos anillos más pequeños. Los anillos no deben confundirse con los que delimitan los subcampos de la cuadrícula ETDRS. Los términos fotópico, escotópico y mesópico, respectivamente, se refieren a la visión mediada por conos (a la luz del día), bastones (a la luz de las estrellas) y conos y bastones juntos (al anochecer / amanecer). **(A)** La adaptación a la oscuridad mediada por bastones se evaluó 5° por encima de la fóvea (inferior al punto de fijación). El cuadrado blanco translúcido representa un destello de blanqueamiento cuadrado de 6°. El círculo sólido representa un objetivo de prueba de 2° de diámetro. **(B)** La sensibilidad a la luz se midió mediante micropertimetría en puntos dentro del diámetro central de 4°. La sensibilidad mesópica se probó en los cuatro puntos grises más el punto blanco central, para un total de cinco ubicaciones. La sensibilidad escotópica se evaluó únicamente en los cuatro puntos grises, debido a la ausencia de bastones en la fijación. **(C)** La sensibilidad al contraste fotópico se midió mediante la tabla de Pelli-Robson; se muestra una letra de muestra (2,8° cuadrado). **(D)** La mejora en la agudeza visual corregida (H pequeña) y la agudeza visual de baja luminancia (H grande) se midieron en la fijación y se muestran descentradas, para mayor claridad. Se muestran letras para valores representativos de estas funciones en adultos mayores con máculas sanas.

ubicación del píxel. A partir de estas dos imágenes de entrada se produjo una única imagen MPOD idéntica a la mostrada (pero no exportada) por el Spectralis. Las imágenes MPOD se registraron con las imágenes del Localizador de reflectancia del infrarrojo cercano del volumen OCT, en el que la ubicación de la fóvea se había marcado previamente manualmente en la pila B-scan asociada. Varios plug-ins FIJI personalizados produjeron mediciones similares, pero más personalizadas, que el software de análisis HEYEX MPOD. En particular, se calcularon los valores medios de MPOD para un disco central (1° de diámetro, 0° 0,5° de radio) y dos anillos centrados en la fóvea, con radios interior y exterior de 0,5° a 2,0° (parafovea) y 2,0° -9,0° (perifovea), respectivamente. También calculamos el MPOV medio como $MPOD \times mm^2$ para los discos con radios de 2,0° y 9,0°. Los valores de MPOD se normalizaron estableciendo el valor medio de MPOD en una excentricidad de 9,0° a cero. El valor de 9,0° es más excéntrico que otros estudios³⁶ y se ha recomendado³⁵ porque evita una gran varianza debida a la vasculatura no autofluorescente en excentricidades mayores. Medimos el valor

medio de MPOD para el punto de prueba RMDA (radio = 1°, ubicado a 5°, o 1,44 mm, directamente superior a la fóvea). Para compararlos con los escáneres-B OCT orientados horizontalmente a través de la fóvea, determinamos la media de todos los píxeles en cada excentricidad, dentro de los 15° del meridiano horizontal (es decir, dentro de dos cuñas de 30° con las puntas en la fóvea). El centro foveal se tomó como el grosor retiniano mínimo dentro del diámetro central de 1 mm (radio de 0,5 mm) determinado de acuerdo al OCT. Según lo determinado con el software Spectralis HEYEX, esta es la distancia entre la membrana limitadora interna y el límite externo la lámina basal EPR de la banda de la membrana de Bruch.⁵⁹ Para comparar el MPOD con la abundancia de fotorreceptores regionales, las densidades publicadas de bastones y conos en máculas normales montadas en plano de donantes humanos de 61 a 90 años de edad se volvieron a calcular a partir de datos individuales originales.⁶⁰ Los recuentos de conos se han validado in vivo.⁶¹ En todo momento, utilizamos una conversión universal de 0,288 mm por grado de ángulo visual.⁶²

Análisis estadístico

Demografía	Valores*
Edad (y), media ± SD	74.9 ± 5,8
Grupo de edad (y), n (%)	
60-69	15 (17.1)
70-79	54 (61.4)
80-89	18 (20.5)
90-100	1 (1.1)
Género, n (%)	
Masculino	39 (44.3)
Femenino	49 (55.7)
Raza, n (%)	
Blanco, no hispanico	86 (97.7)
Afroamericano	1 (1.1)
Asiático o isleños del Pacífico	1 (1.1)
Hábito de Fuman, n (%)	
Fumador	3 (3.4)
Ex-fumador	41 (46.6)
No fumador	44 (50.0)
Gravedad de AMD, n (%)	
Normal	32 (38.6)
Temprana	23 (26.1)
Intermedia	33 (37.5)
Estado de la lente, n (%)	
Lente fáquica	34 (38.6)
Lente pseudofáquica	54 (61.4)

*Los porcentajes pueden no sumar 100% debido al redondeo.

Los datos sobre la demografía de la muestra, la gravedad de la AMD, las pruebas de función visual, las patologías retinianas y la media de MPOD / MPOV se informaron al nivel de los ojos. La gravedad de la DMAE se clasificó como normal (AREDS 1), temprana (AREDS 2-4) o intermedia (AREDS 5-8). Las medidas de la función visual se compararon en las categorías de gravedad de la DMAE mediante regresión lineal ajustada por edad. Se utilizó la mediana y el rango intercuartil para resumir los datos, ya que no tenían una distribución normal. Se utilizaron correlaciones parciales de Spearman para evaluar la asociación entre las medidas de función visual y la contabilidad de MPOD / MPOV para la edad.

Los valores de MPOD / MPOV correspondientes a la ubicación retiniana de cada prueba de función visual, como se describe arriba estaban asociados con las mediciones de la función visual. La significancia estadística era de 0.05. Todos los análisis fueron completados mediante el uso del SAS 9.4 (Instituto SAS, Cary, NC, USA).

Resultados

La Tabla 1 muestra las características a nivel individual del grupo, que estaba compuesta por 88 individuos (55,7% mujeres y 97,7% blancos de ascendencia europea). De los 88 ojos evaluados, 32 (36,4%) eran normales, 23 (26,1%) presentaban DMAE temprana y 33 (37,5%) eran DMAE intermedia. Los ojos fáquicos representaron del 36% al 43% y los ojos pseudofáquicos representaron del 56% al 64% de los ojos en los grupos de ojos normales y con DMAE y no difirieron entre los grupos. Los fumadores actuales o exfumadores representaron la mitad de todos los participantes, con frecuencias similares entre sujetos normales y aquellos con DMAE temprana e intermedia (46,9%, 56,5% y 48,5%, respectivamente). La Tabla 2 indica que el uso de suplementos de carotenoides orales autodiagnosticado fue mayor entre los sujetos con AMD (56,5% y 63,6% en AMD temprana e intermedia, respectivamente) que entre aquellos con máculas normales ($P < 0.001$). La Tabla 3 presenta los resultados de las pruebas de función visual estratificados por presencia y

gravedad de AMD. Todas las funciones visuales, ya sean mediadas por conos, conos y bastones juntos, o sólo bastones, empeoraron significativamente con el aumento de la gravedad de la DMAE, después del ajuste por edad.

La Tabla 4 expone las regiones del MPOD, MPOV, las proporciones de bastones: conos y el grosor mínimo de la retina, todo clasificado según la gravedad de la DMAE. La proporción bastones: cono en la fovea, parafovea y perifovea (como se define en la Tabla 4) fueron de 0, 0,4 y 6,5; en el punto de prueba RMDA a 5 ° superior en la retina, la relación fue de 4,1. Como era de esperar, MPOD exhibió un máximo en la fovea y disminuyó con excentricidad para todos los grupos. En el punto de prueba RMDA, MPOD fue menos del 10% del máximo en la fovea pero no llegó a cero (rango, 0.011 0.112). El MPOD en el punto de prueba RMDA se correlacionó con MPOD en el anillo parafoveal de los mismos ojos ($r = 0,44$, $P < 0,001$) pero no con el MPOD en la fovea ($r = 0,20$, $P = 0,0644$). La mediana de MPOD y MPOV foveal y parafoveal difirió según el estado y la gravedad de la DMAE, con los valores más altos entre aquellos con DMAE temprana e intermedia ($P < 0,05$ para todos). El grosor mínimo de la retina en el 1 ° central de la fovea no varió entre la presencia de AMD y los grupos de gravedad, que van desde 221 a 233 μm .

La Tabla 5 muestra relaciones basadas en la edad entre las funciones visuales y MPOD en las regiones retinianas donde se realizó cada prueba. Aunque todas las funciones visuales empeoraron en AMD (como se muestra en la Tabla 3), solo algunas cambiaron en relación con MPOD. Una MPOD más alta en el 1 ° central, y no en otras regiones, se asoció con una mejor BCVA ($r = -0,22$, $P = 0,044$) pero un peor déficit de luminancia baja ($r = 0,23$, $P = 0,029$). Una MPOD más alta en el área del objetivo de la prueba de RMDA, y no en otras regiones, se asoció con una RMDA más rápida ($r = -0,30$, $P = 0,005$). Una mejor sensibilidad al contraste, medida en la fovea, se asoció con una mayor MPOD en el punto de prueba RMDA a 5 ° superior ($r = 0,23$, $P = 0,031$). El grosor de la retina aumentó en el 1 ° de diámetro central a medida que aumentaba la MPOD ($r = 0,36$, $P < 0,001$).

La Figura 3 muestra una OCT estructural representativa y una imagen de autofluorescencia de longitud de onda dual de MPOD en un ojo normal y ojos con AMD temprana e intermedia. En los tres ojos, el área central con la señal MPOD se alargó ligeramente en la dirección horizontal. En las imágenes de OCT de un ojo normal más viejo (Fig. 3A), las bandas hiperreflectivas de la retina externas eran uniformes y regulares, y la distribución de MPOD tenía un pico central dentro de un anillo asimétrico ligeramente más alto nasalmente que temporalmente. Un ojo con DMAE temprana (Fig. 3B) presentaba una alteración del EPR temporal de la fovea, un adelgazamiento de la zona elipsoide foveal y se observaron finas franjas de luz OCT en la coroides (hipertransmisión). Este ojo exhibió un pico MPOD que era más alto y más simétrico que el ojo normal en la Figura 3A, con una caída asimétrica temporalmente y una pérdida de señal irregular relacionada con la alteración del RPE. Un ojo con DMAE intermedia (Figura 3C) mostró drusas confluentes debajo de la fovea y la parafovea, depósitos drusenoides subretinianos (SDD, magnificados en un recuadro), un pico central alto de MPOD y una bajada en la señal en la parte superior, con patrones de manchas por una pérdida de profundidad relacionado con las drusas y el SDD. Los perfiles de MPOD a lo largo del meridiano horizontal para los 88 ojos de estudio (calculados como se describe en la sección de Métodos) se muestran en la Figura 4.

Tabla 2. Suplementos carotenoides de uso estratificado autodiagnosticado por presencia de la enfermedad AMD y gravedad

	Normal	AMD Temprana	AMD Intermedia	P*
Uso del suplemento, n (%)				<0.0001
Si	1 (3.1)	13 (56.5)	21 (63.6)	
No	31 (96.9)	10 (43.5)	12 (36.4)	

* Test x2

Tabla 3. Relación en función de la edad entre la función visual con la presencia y gravedad de la AMD.

	Mediana (Rango intercuartil)			p*
	Normal (n=32)	AMD Temprana (n=23)	AMD Intermedia (n=33)	
Pruebas mediadas por conos				
Mejor agudeza visual corregida (logMAR)	-0.01 (-0.06 a 0.09)	-0.02 (-0.08 a 0.04)	0.08 (0.00 a 0.18)	0.015
Sensibilidad de contraste (sensibilidad log)	1.58 (1.50-1.65)	1.60 (1.60-1.65)	1.50 (1.45-1.60)	<0.001
Pruebas mediadas por conos y bastones				
Agudeza visual en baja iluminación (logMAR)	0.23 (0.14-0.35)	0.26 (0.14-0.48)	0.38 (0.24-0.56)	<0.001
Déficit ante baja iluminación	0.18 (0.16-0.26)	0.24 (0.18-0.40)	0.28 (0.22-0.34)	0.004
Sensibilidad a la luz mesópica (dB)†	23.60 (20.40-28.80)	24.20 (21.80-26.40)	20.40 (17.50-22.80)	<0.001
Pruebas mediadas por bastones				
Sensibilidad a la luz escotópica (dB)†	12.00 (10.40-14.40)	13.00 (10.80-13.80)	9.90 (6.70-11.90)	<0.001
Tiempo intercepción de los bastones (min)	11.96 (10.28-14.29)	12.02 (10.28-17.90)	20.63 (14.22-28.46)	<0.001

*Regresión lineal ajustada con la edad.

†Algunos participantes no completaron estas pruebas (n=74).

Tabla 4. Relación en función de la edad entre la función visual con la presencia y gravedad de la AMD.

	Mediana (Rango intercuartil)			p*
	Normal (n=32)	AMD Temprana (n=23)	AMD Intermedia (n=33)	
MPOD medio (región, proporción rod:cone)				
0-0.5° (fovea, 0)	0.51 (0.37-0.64)	0.51 (0.52-0.79)	0.65 (0.55-0.79)	0.024
0.5-2.0° (parafovea, 0.4)	0.27 (0.22-0.35)	0.30 (0.22-0.46)	0.35 (0.32-0.43)	0.015
2.0-9.0° (perifovea, 6.5)	0.05 (0.03-0.05)	0.06 (0.03-0.08)	0.05 (0.04-0.06)	0.053
Punto de la prueba RMDA test spot (5° superior perifovea, 4.1)	0.04 (0.03-0.05)	0.05 (0.04-0.07)	0.04 (0.03-0.05)	0.158
MPOV‡ medio (región, proporción rod:cone)				
0.02-2.0° (mácula central, 0.4)	0.30 (0.23-0.41)	0.34 (0.26-0.53)	0.40 (0.36-0.48)	0.012
0.0-9.0° (mácula, 5.5)	1.30 (0.95-1.51)	1.59 (1.00-2.17)	1.59 (1.12-1.64)	0.025
Grosor mínimo de la retina (0°-0.5°)	220.5 (209.0-236.0)	233.0 (209.0-250.0)	233.0 (208.0-242.0)	0.260

*Regresión lineal ajustada con la edad.

†Las regiones de la retina se describen en función del radio (excentricidad desde el centro foveal). Las proporciones basones: conos se calcularon recientemente a partir de mapas digitales topográficos de fotorreceptores histológicos para donantes de 61 a 90 años de edad para regiones de la cuadrícula ETDRS, como se describe en otra parte, 60 y para regiones de interés para la distribución MPOD como se describe en este documento.

‡ MPOV = MPOD × mm².

Tabla 5. Relación† entre el pigmento xantofila macular con la función visual y el grosor mínimo retiniano ($N = 88$)

	1° Diámetro del disco. Centrado en la Fóvea		MPOD en el punto de prueba RMDA		4° Diámetro del Disco MPOV Centrado en la Fóvea	
	Coefficiente de correlación	p	Coefficiente de correlación	p	Coefficiente de correlación	p
Pruebas mediadas por conos						
Mejor agudeza visual corregida (logMAR)	-0.22	0.044*	0.202		-0.10	0.350
Sensibilidad de contraste (sensibilidad log)	0.12	0.287	0.031*		0.04	0.700
Pruebas mediadas por conos y bastones						
Agudeza visual en baja iluminación (logMAR)	-0.01	0.898	0.179		0.03	0.804
Déficit ante baja iluminación	0.23	0.029*	0.065		0.19	0.075
Sensibilidad a la luz mesópica (dB)‡	0.08	0.513	0.156		-0.07	0.562
Pruebas mediadas por bastones						
Sensibilidad a la luz escotópica (dB)‡	0.08	0.509	0.301		-0.19	0.115
Tiempo intercepción de los bastones (min)	0.19	0.079	0.005*		0.20	0.065
Grosor mínimo de la retina (μm)§	0.36	>0.001*	0.184		-0.06	0.604

* Indica significancia estadística ej $P < 0.05$ (en negrita).

† Coeficiente de correlación parcial de Spearman, ajustado conforme a la edad.

‡ Algunos participantes no completaron esta prueba ($n = 74$).

§ Medido utilizando la membrana limitante interna automata (ILM)-EPR segmentación del software Heidelberg Heyex

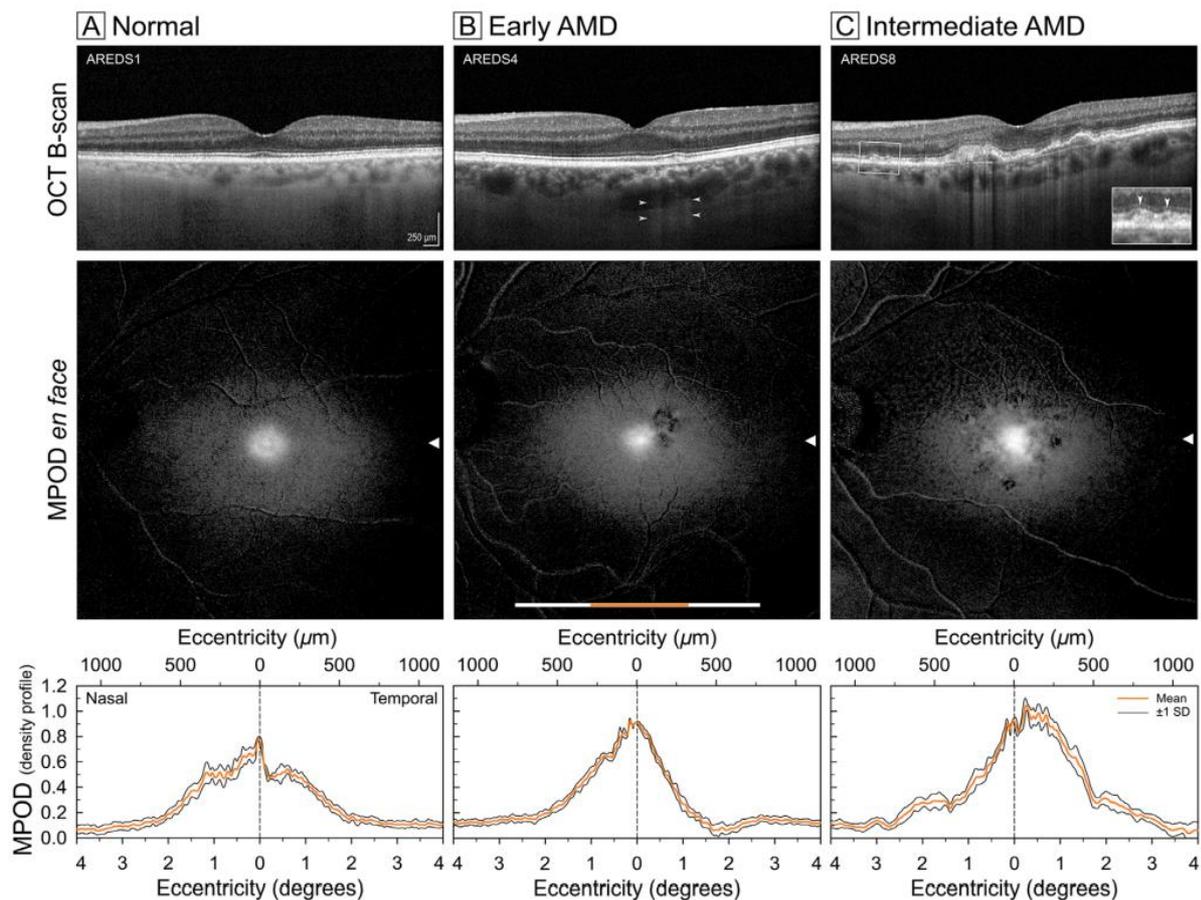


Figura 3. Imágenes del pigmento xantofila estructural y macular en ojos con y sin DMAE temprana e intermedia. Comparación de los escaneos foveales OCT B (fila superior), distribución espacial de carotenoides xantofila utilizando autofluorescencia de longitud de onda dual (fila central) y la distribución del perfil de MPOD (fila inferior) en un representante de edad normal (A), DMAE temprana (B), y ojo AMD intermedio, con las fases del AREDS indicadas. La barra de escala blanca en la imagen frontal representa la ubicación x y la extensión del B-scan del OCT de 20° OCT. La barra de escala naranja representa la extensión de la densidad de MPOD de 8° muestreada de dos cuñas de 30° de ancho centradas en la fovea (que se asemeja a una pajarita). Se utiliza un factor de conversión de 0,288 mm / ° de ángulo visual. Las puntas de flecha representan las ubicaciones y correspondientes centradas en la fovea para las exploraciones y los gráficos. Barra de escala: 250 μm (paneles superiores). La OCT en la fila superior muestra la patología de AMD en B (alteración del RPE, puntas de flecha que indican hipertransmisión a rayas) y C (drusas, hipertransmisión a rayas y, en un recuadro ampliado, depósito de drusenoides subretinianos)

Debate

En ojos normales y con DMAE en personas del sureste de los Estados Unidos, encontramos que una MPOD foveal más alta evaluada con autofluorescencia de longitud de onda dual se asocia con una mejor agudeza fotópica y un mayor grosor de la fovea central. Por primera vez, por lo que sabemos, determinamos directamente la MPOD en una ubicación de prueba de la RMDA perifoveal superior. Los valores generales fueron bajos y no se relacionaron con la gravedad de la AMD, pero se asociaron positivamente con una RMDA más rápida. Las medidas de MPOD no se asociaron con la mayoría de las otras funciones visuales, debido al tamaño de la muestra o la naturaleza de la neurofisiología subyacente a estas pruebas, o ambos. Las asociaciones de MPOD foveal con déficit de

luminancia baja (que involucra bastones) y MPOD perifoveal con sensibilidad al contraste foveal son contradictorias y deben evaluarse en una muestra más grande. Nuestros hallazgos tienen implicaciones para la visión, la biología de las xantofilas, la patogénesis de la DMAE y las imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual. Una asociación positiva de MPOD foveal con BCVA se basa en investigaciones anteriores en las que se evaluó MPOD a nivel tisular con HFP^{6,24,30,31, 3,64} y otras técnicas.^{65,66} En adultos más jóvenes con máculas normales, la BCVA está modestamente asociada con una mayor MPOD²⁴ y se ha demostrado que mejora de 6 a 12 meses después de la suplementación en algunos estudios^{6,31,63} pero no en otros.^{30,64}

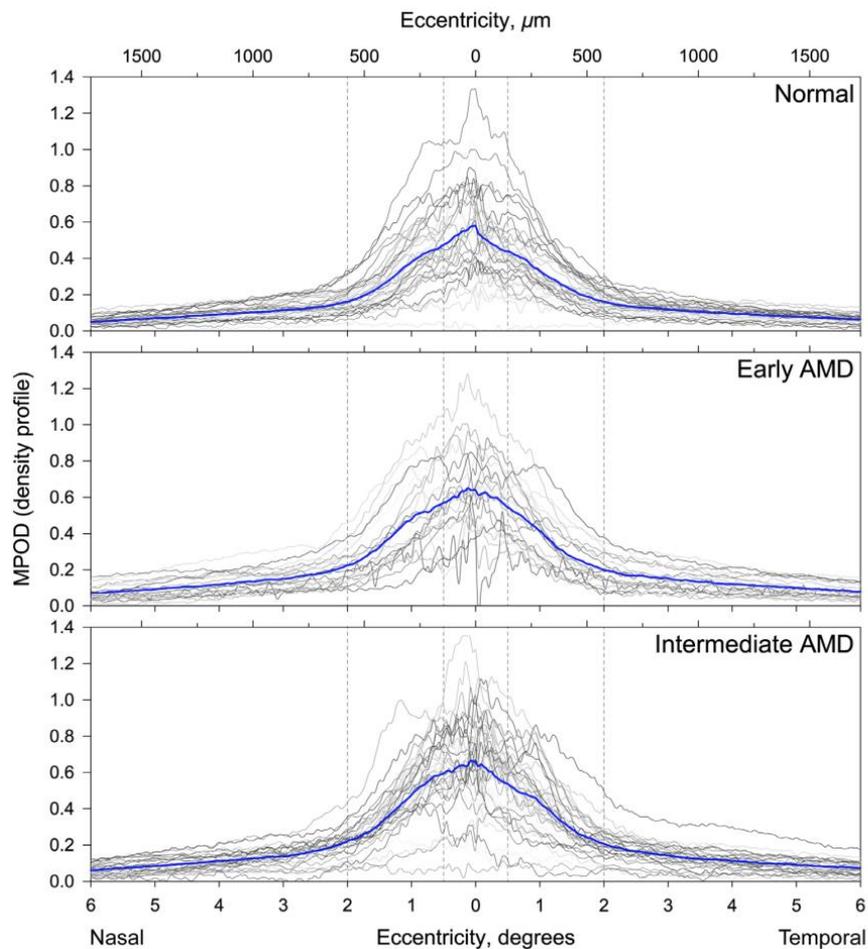


FIGURA 4. Perfiles de densidad que muestran la distribución del pigmento de xantofila macular en ojos individuales con y sin DMAE temprana e intermedia. Las líneas grises representan perfiles de densidad de MPOD de 12° individuales muestreados de dos cuñas (que se asemejan a una pajarita) centradas en la fovea en 32 ojos normales, 23 con DMAE temprana y 33 con DMAE intermedia. Las líneas azules representan los perfiles de densidad de MPOD medios para los grupos respectivos. Se utiliza un factor de conversión de 0,288 mm / ° de ángulo visual.

En ojos con DMAE definida de forma variable, la BCVA mejoró tras la suplementación en relación con la MPOD en algunos estudios⁶⁵⁻⁶⁷ pero no en otros.^{31,68-70} Aunque los ojos de nuestro estudio se clasificaron mediante CFP, con fines estadísticos (Tabla 5) se agruparon los ojos normales y con DMAE envejecidos debido al tamaño de la muestra, como lo han hecho investigadores anteriores.^{67,69,70} Se han descrito asociaciones significativas que explican poco de la varianza,^{26,67} como también fue cierto para nuestros datos ($r^2 = 0.05$). La idea de que el MP amarillo podría mejorar la agudeza es duradero, remontándose a Chultz en 1866,^{71,72} resultando tentador porque el espaciamiento de los conos limita la agudeza foveal, y estos conos están intercalados con la glía de Müller.⁷⁵ Sin embargo, la idea original de que las xantofilas mejoran la agudeza mediante el filtrado de la luz azul y la reducción de la aberración cromática ha pasado a un segundo plano frente a otras ideas, como se analiza a continuación.

Un hallazgo sorprendente y aparentemente novedoso son los niveles más altos de MPOD, en la DMAE temprana e intermedia en comparación con los ojos normales, según todas las medidas evaluadas por imágenes objetivas. Estudios anteriores, todos pequeños como el nuestro, han informado que la MPOD era la misma (Irlanda), o más baja (Corea del Sur)⁷⁸ en ojos con DMAE en comparación con ojos normales. Estos hallazgos fueron obtenidos por HFP en una^{77,78} o varias^{69,76} ubicaciones de prueba de retina. Los ensayos de suplementación a corto plazo en ojos con DMAE han encontrado que la BCVA mejora meses después de un aumento en MPOD,^{6,63,65} lo que lleva a la conclusión de que este retraso no podría atribuirse únicamente a un aumento en la filtración óptica.⁶⁶ Curiosamente, el uso de suplementos y la abundancia de MPOD en nuestro estudio fueron mayor en los ojos con DMAE temprana que en los ojos normales, y los aumentos en la visión mediada por conos fueron mayores en la DMAE intermedia (Tabla 3). Es posible que las imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual utilizadas en

nuestro estudio revelaran un beneficio a largo plazo, a nivel de tejido, de la suplementación (por ejemplo, que involucra la expresión génica modificada). Esta idea sigue siendo especulativa sin más información sobre el inicio del suplemento y las concentraciones séricas de xantofila en nuestra muestra. El uso de suplementos también puede ser un sustituto de factores que no evaluamos (por ejemplo, una mejor atención general a la salud).

Encontramos que el aumento en la abundancia del MPOD se asoció con una RMDA más rápida a pesar de ser <10% de los valores máximos en el centro foveal. Se podría argumentar que un nivel suficientemente alto de MP a una excentricidad de 5 ° podría retrasar la RMDA simplemente reduciendo la intensidad de la luz que llega a los fotorreceptores,⁷⁷ pero encontramos lo contrario. Los valores bajos de MPOD en la ubicación de prueba RMDA en nuestro estudio sugieren que la filtración de luz no es un factor importante. Otros investigadores informaron sobre asociaciones tanto positivas y negativas^{27,31} del MPOD con respecto a aspectos de las funciones visuales mediadas por bastones distintas de la RMDA limitada por retinoides utilizada en este estudio. Como se mencionó anteriormente, se encontró una asociación de RMDA retardada con MPOD baja medida con HFP en la fijación con una muestra pequeña y en condiciones de estimulación no estándar.³³ No confirmamos esta asociación en una muestra mucho más grande (N = 306) en condiciones estándar.³⁴ En el estudio actual, evaluamos la MPOD local en el punto de prueba RMDA utilizando imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual objetivas e imparciales. De hecho, cambios pequeños y funcionalmente significativos en MPOD en esta ubicación no serían detectables en una medida global que también incluye valores foveales altos. Esta asociación con RMDA fue modesta y podría ser real o representar un sustituto de otros aspectos de la biología de MP en estos ojos, como se explora a continuación.

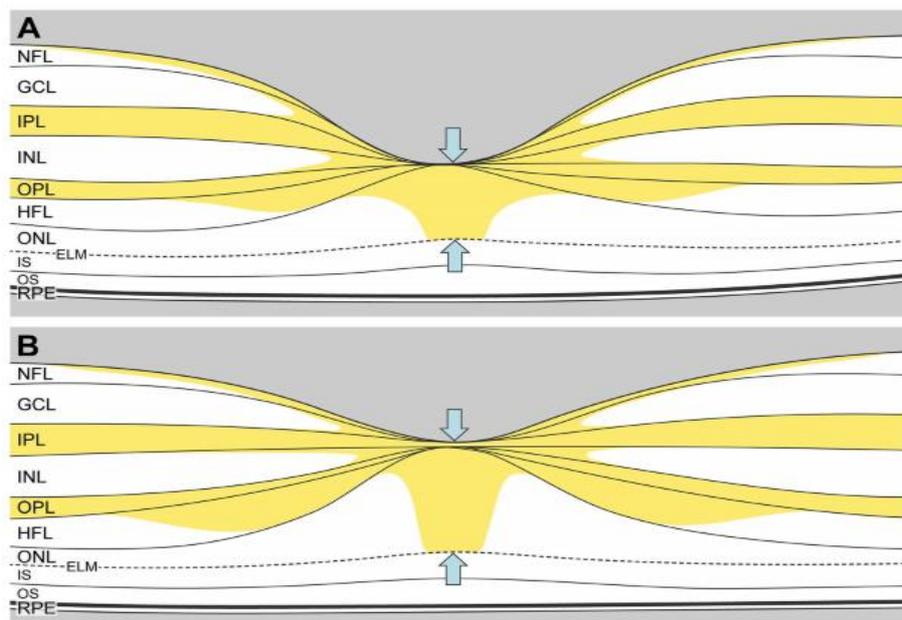


FIGURA 5. Representación esquemática de la distribución del pigmento macular xantofila en foveas gruesas versus finas. La distribución del pigmento de xantofila macular de Snodderly et al.¹⁸ muestra la abundancia del pigmento en las capas plexiformes interna y externa y la capa de fibra de Henle. (A) Esta ilustración esquemática muestra cómo el pigmento de xantofila macular central podría aparecer más bajo en una fovea delgada con un hoyo pequeño y profundo debido al ramo central más pequeño (flechas azules). (B) En contraste, una fovea más gruesa con un hoyo más ancho y poco profundo tendría más pigmento de xantofila macular debido a un ramo central más extenso (flechas azules) compuesto por conos y células de Müller. Las foveas gruesas y delgadas se definieron mediante los métodos descritos.¹⁰⁰

¿Puede un mecanismo explicar la asociación de una mayor MPOD con una mejor BCVA y RMDA? Ofrecemos un escenario en el que los componentes verticales y laterales de la distribución MP (Fig.5) juegan roles separados a través de variaciones en la forma foveal, previamente sugeridas como factores de riesgo.⁷⁹ Un modo de centro-envolvente recientemente articulado de resiliencia del cono y vulnerabilidad del bastón con el envejecimiento y la DMAE incorporan una barrera para el transporte de retinoides en el complejo de la membrana coriocapilar de Bruch-RPE.^{10,80,81} En resumen, el RPE secreta constitutivamente lipoproteínas a la circulación para neutralizar los lípidos innecesarios. Durante el envejecimiento, la ruta de salida a través de la membrana de Bruch y el endotelio coriocapilar falla gradualmente, lo que resulta en drusas ricas en lípidos en muchos ojos mayores. Los bastones perifoveales se dañan a medida que los lípidos se acumulan en la membrana de Bruch, bloqueando el intercambio. Los conos foveales en sí mismos están relativamente a salvo, porque la glía de Müller que los protege también se abastece de la vasculatura retiniana. Con respecto al componente vertical, una alta concentración de MPOD en los conos más centrales y las células de Müller potencialmente mejora la BCVA mediada por conos al tiempo que concentra el tráfico de lípidos de orientación vertical hacia el centro foveal, aumentando la cantidad de lípidos eliminados por el RPE directamente debajo. Así, y de acuerdo con algunos estudios⁸²⁻⁸⁵ pero no con otros^{86,87}, encontramos una mayor DPM asociada a foveas un 5,4% más gruesas (esquematisadas en la figura 5). A lo largo de la vida, esta diferencia anatómica significativa pero pequeña puede tener un impacto biológico,⁷⁹ al igual que se cree que las variantes de la secuencia genética afectan la eficiencia de las interacciones moleculares.

Recientemente, Obana et al.¹¹ encontraron una fuerte relación positiva entre MPOD y la distancia entre las membranas limitantes internas y externas foveales en adultos japoneses mayores con máculas normales y bajo uso de suplementos. El centro foveal contiene numerosas glías de Müller⁷⁵, incluidas distintas poblaciones que probablemente explicarían la existencia de un "cono" de células de Müller buscado durante mucho tiempo con alto contenido de xantofilas.⁸⁸

El impacto de la distribución espacial de la xantofila en el RMDA puede conllevar a la forma de la fovea y la extensión lateral de los procesos gliales en capas plexiformes (Fig. 5). Anteriormente formulamos una hipótesis según la cual las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el plasma que contienen MP captadas por el EPR para ser transferidas a la retina neurosensorial son una fuente candidata de ácidos grasos en los lípidos de la membrana de Bruch.¹⁰ En este modelo, el tráfico de lípidos a los procesos gliales puede relacionarse con la extensión del material de las drusas y disfunción de la barrera debajo de la mácula central.^{89,90} Una fovea gruesa (Fig. 5B) con más lípidos directamente debajo puede tener menos lípidos en el punto de prueba de RMDA y viceversa para una fovea delgada (Fig. 5A). Por lo tanto, la MPOD foveal más alta puede reducir el daño a los bastones parafoveales al concentrar centralmente el exceso de lípidos en y alrededor de la fovea (Fig. 5) mientras mejora la visión foveal mediada por conos. Esta idea estaría apoyada por una asociación entre MPOD foveal y perifoveal, que no detectamos (tabla 5). Sin embargo, los efectos independientes sobre la MPOD foveal y perifoveal en la telangiectasia macular tipo 2,⁹¹ sugieren un gradiente dependiente de la excentricidad de los fenotipos de la glía de Müller distinguible por la morfología y el contenido de xantofilas. Se necesitan más datos de muestras más grandes; La vinculación de las capas retinianas para enfrentar imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual de MPOD en ojos individuales será informativa.

Con las imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual detalladas para la AMD que obtuvimos (Fig. 3), podemos opinar sobre la utilidad de esta modalidad. Las imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual tienen dos suposiciones principales⁹² que deben actualizarse ante la aparición de información sobre la base celular y subcelular de la autofluorescencia del RPE. Una suposición es que los espectros de excitación de las fuentes de señal de RPE (por ejemplo, lipofuscina) son los mismos en diferentes ubicaciones de la retina. Aunque esta suposición parece razonable a nivel de orgánulos, ahora se sabe que el contenido de orgánulos del EPR humano varía según la región. La melanolipofuscina es más abundante que la lipofuscina debajo de la fovea,⁴⁰ y su espectro puede diferir del de la lipofuscina⁹³. Además, queda por determinar cómo la pérdida y el reordenamiento de los gránulos autofluorescentes del EPR en la DMAE^{38,39} afectan el equilibrio de los espectros de excitación. Otra suposición⁹² es que la señal de autofluorescencia es atenuada solo por MP, lo que implica la ausencia de fluoróforos, reflectores o absorbentes adicionales en las capas retinianas entre las fuentes de señal y el detector. Ahora se sabe que la intensidad de autofluorescencia del RPE está modulada por capas de tejido que no son RPE; por ejemplo, el acortamiento de los fotorreceptores reduce la absorción de la luz de excitación entrante, lo que resulta en una hiperautofluorescencia.⁹⁴ Una incógnita importante es cómo la gliosis reactiva en la AMD^{95,96} podría afectar el contenido de xantofilas de las membranas celulares de Müller. Por lo tanto, las imágenes MPOD en AMD serán más útiles cuando se registren conjuntamente con las imágenes OCT para una comprensión de las múltiples capas de las fuentes de señal y los moduladores.

Los puntos fuertes de este estudio son su método de imágenes objetivo e imparcial para MPOD, las pruebas de la funcionalidad de bastones y conos con diferentes bases neurofisiológicas, nuevas métricas para MPOD que sondan regiones visualmente estimuladas, AMD definida y grupos de control, el desarrollo de una nueva comprensión de la autofluorescencia del RPE y una teoría que relaciona las drusas blandas con MP y las glías de Müller macular.¹⁰ Las limitaciones incluyen un tamaño de muestra pequeño que redujo el poder estadístico, la falta de detalles sobre la densidad del cristalino en ojos fágicos y la opacificación subcapsular posterior en ojos pseudofágicos, y la falta de antecedentes de suplementos para ofrecer conclusiones sobre la fuerza de la señal de autofluorescencia y el contenido de xantofilas tisulares. Las limitaciones adicionales incluyen el uso de una escala de clasificación basada en CFP para la gravedad de la DMAE que no cubre la gama completa de patologías conocidas de DMAE, la falta de información sobre las diferencias individuales en la longitud axial y la forma foveal que afectan la precisión de la medición en las imágenes de cara,⁹⁷ y la falta de pruebas genéticas especialmente para genes HDL implicados en el riesgo de DMAE.⁹⁸

En conclusión, nuestro estudio ha documentado la abundancia de xantofilas maculares y la visión mediada por bastones y conos, quizás de la manera más completa hasta la fecha, al tiempo que incorpora nuevas teorías sobre la patogénesis de los depósitos de DMAE y la neurociencia visual humana. Nuestros datos tienen relevancia clínica al mostrar que una MPOD más alta en ubicaciones foveales y parafoveales en personas mayores se asocia con una mejor agudeza mediada por conos y RMDA, respectivamente. Se garantiza una mayor investigación de las imágenes de autofluorescencia de longitud de onda dual, especialmente en condiciones en las que se sospecha la participación de la glía de Müller. Muchas de las preguntas planteadas en este estudio se abordarán en un gran

ensayo observacional prospectivo (ALSTAR2, NCT04112667) que está en curso.⁸¹

Reconocimientos

Los autores agradecen a Joseph Carroll, PhD (Escuela de Medicina de Wisconsin) por las exploraciones OCT ejemplares de las foveas gruesas y delgadas utilizadas para las ilustraciones esquemáticas de la Figura 5. Con el apoyo de las subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (R01AG04212, R01EY029595 y R01EY027948); la Fundación de la visión de Alabama, Dorsett Davis Discovery Fund; Alfreda J. Schueler Trust; Investigación para Prevenir la Ceguera, Inc.; y Heidelberg Engineering.

Información: D. Kar, None; M.E. Clark, None; T.A. Swain, None; G. McGwin Jr., None; J.N. Crosson, None; C. Owsley, (P); K.R. Sloan, MacRegen (I); C.A. Curcio, Heidelberg Engineering (F), Genentech/Hoffman LaRoche (F), MacRegen (I)

Referencias

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1221–e1234.
2. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: the basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50:34–66.
3. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2005–2015.
4. Loane E, Nolan JM, O'Donovan O, Bhosale P, Bernstein PS, Beatty S. Transport and retinal capture of lutein and zeaxanthin with reference to age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:68–81.
5. Stringham JM, Garcia PV, Smith PA, et al. Macular pigment and visual performance in low-light conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2459–2468.
6. Nolan JM, Loughman J, Akkali MC, et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. *Vision Res*. 2011;51:459–469.
7. Renzi LM, Hammond BR, Jr. The relation between the macular carotenoids, lutein and zeaxanthin, and temporal vision. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2010;30:351–357.
8. Erdman JW, Jr, Smith JW, Kuchan MJ, et al. Lutein and brain function. *Foods*. 2015;4:547–564.
9. Mohn ES, Erdman JW, Jr, Kuchan MJ, Neuringer M, Johnson EJ. Lutein accumulates in subcellular membranes of brain regions in adult rhesus macaques: relationship to DHA oxidation products. *PLoS One*. 2017;12:e0186767.
10. Curcio CA. Antecedents of soft drusen, the specific deposit of age-related macular degeneration, in the biology of human macula. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59:AMD182–AMD194.
11. Obana A, Gohto Y, Sasano H, et al. Spatial distribution of macular pigment estimated by autofluorescence imaging in elderly Japanese individuals. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64:160–170.
12. Helb H-M, Issa PC, van der Veen RLP, Berendschot TTJM, Scholl HPN, Holz FG. Abnormal macular pigment distribution in type 2 idiopathic macular telangiectasia. *Retina*. 2008;28:808–816.
13. Powner MB, Gillies MC, Treiach M, et al. Perifoveal Müller cell depletion in a case of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2010;117:2407–2416.
14. Powner MB, Gillies MC, Zhu M, Vevis K, Hunyor AP, Fruttiger M. Loss of Müller's cells and photoreceptors in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2013;120:2344–2352.
15. Theelen T, Berendschot TT, Klevering BJ, Fuijkschot J, Hoyng CB, Willemsen MA. Multimodal imaging of the macula in hereditary and acquired lack of macular pigment. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:138–142.
16. Pang CE, Maberley DA, Freund KB, et al. Lamellar hole-associated epiretinal proliferation: a clinicopathologic correlation. *Retina*. 2016;36:1408–1412.
17. Obana A, Sasano H, Okazaki S, Otsuki Y, Seto T, Gohto Y. Evidence of carotenoid in surgically removed lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5157–5163.
18. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25:674–685.
19. Trieschmann M, van Kuijk FJ, Alexander R, et al. Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution. *Eye (Lond)*. 2008;22:132–137.
20. Li B, George EW, Rognon GT, et al. Imaging lutein and zeaxanthin in the human retina with confocal resonance Raman microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:12352–12358.
21. Liu A, Chang J, Lin Y, Shen Z, Bernstein PS. Long-chain and very long-chain polyunsaturated fatty acids in ocular aging and age-related macular degeneration. *J Lipid Res*. 2011;51:3217–3229.
22. Perry VH, Cowey A. The lengths of the fibres of Henle in the retina of macaque monkeys: implications for vision. *Neuroscience*. 1988;25:225–236.
23. Li M, Huisingh C, Messinger JD, et al. Histology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a multilayer approach. *Retina*. 2018;38:1937–1953.
24. Loughman J, Akkali MC, Beatty S, et al. The relationship between macular pigment and visual performance. *Vision Res*. 2010;50:1249–1256.
25. Stringham JM, Hammond BR. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci*. 2008;85:82–88.
26. Bovier ER, Renzi LM, Hammond BR. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on neural processing speed and efficiency. *PLoS One*. 2014;9:e108178.
27. Hammond BR, Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:397–406.

28. Hammond BR, Fletcher LM, Roos F, Wittwer J, Schalch W. A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:8583–8589.
29. Kvasakul J, Rodriguez-Carmona M, Edgar DF, et al. Supplementation with the carotenoids lutein or zeaxanthin improves human visual performance. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2006;26:362–371.
30. Yao Y, Qiu QH, Wu XW, Cai ZY, Xu S, Liang XQ. Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers: 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition.* 2013;29:958–964.
31. van der Made SM, Kelly ER, Kijlstra A, Plat J, Berendschot TT. Increased macular pigment optical density and visual acuity following consumption of a buttermilk drink containing lutein-enriched egg yolks: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ophthalmol.* 2016;2016:9035745.
32. Rodriguez-Carmona M, Kvasakul J, Harlow JA, Kopcke W, Schalch W, Barbur JL. The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2006;26:137–147.
33. Patryas L, Parry NR, Carden D, Aslam T, Murray IJ. The association between dark adaptation and macular pigment
 1. optical density in healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:657–663.
34. Zarubina AV, Huisingsh CE, Clark ME, et al. Rod-mediated dark adaptation and macular pigment optical density in older adults with normal maculas. *Curr Eye Res.* 2018;43:913–920.
35. Conrady CD, Bell JP, Besch BM, et al. Correlations between macular, skin, and serum carotenoids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:3616–3627.
36. Green-Gomez M, Bernstein PS, Curcio CA, Moran R, Roche W, Nolan JM. Standardizing the assessment of macular pigment using a dual-wavelength autofluorescence technique. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8:41.
37. Ach T, Huisingsh C, McGwin G, Jr, et al. Quantitative autofluorescence and cell density maps of the human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4832–4841.
38. Ach T, Tolstik E, Messinger JD, Zarubina AV, Heintzmann R, Curcio CA. Lipofuscin re-distribution and loss accompanied by cytoskeletal stress in retinal pigment epithelium of eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:3242–3252.
39. Gambriel JA, Sloan KR, Swain TA, et al. Quantifying retinal pigment epithelium dysmorphia and loss of histologic autofluorescence in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:2481–2493.
40. Bermond K, Wobbe C, Tarau IS, et al. Autofluorescent granules of the human retinal pigment epithelium: age-related topographic and intracellular distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:35.
41. Crosson JN, Swain TA, Clark ME, et al. Retinal pathologic features on OCT among eyes of older adults judged healthy by color fundus photography. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:670–680.
42. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1484–1498.
43. Vitale S, Clemons TE, Agron E, et al. Evaluating the validity of the Age-Related Eye Disease Study Grading Scale for age-related macular degeneration: AREDS2 Report 10. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:1041–1047.
44. Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve “quiescent” choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6886–6892.
45. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, et al. Optical coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2016;123:1309–1319.
46. Shi Y, Motulsky EH, Goldhardt R, et al. Predictive value of the OCT double-layer sign for identifying subclinical neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2019;3:211–219.
47. Owsley C, Huisingsh C, Jackson GR, et al. Associations between abnormal rod-mediated dark adaptation and health and functioning in older adults in normal macular health. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4776–4789.
48. Owsley C, McGwin G, Jr, Clark ME, et al. Delayed rod-mediated dark adaptation is a functional biomarker for incident early age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2016;123:344–351.
49. Jackson GR, Edwards JG. A short-duration dark adaptation protocol for assessment of age-related maculopathy. *J Ocul Biol Dis Infor.* 2008;1:7–11.
50. Lamb TD, Pugh EN, Jr. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23:307–380.
51. Owsley C, Huisingsh C, Clark ME, Jackson GR, McGwin G, Jr. Comparison of visual function in older eyes in the earliest stages of age-related macular degeneration to those in normal macular health. *Curr Eye Res.* 2016;41:266–272.
52. Beck RW, Moke PS, Turpin AH, et al. A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:194–205.
53. Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, et al. Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic atrophy of the macula and good visual acuity. *Ophthalmology.* 1997;104:1677–1691.
54. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vision Sci.* 1988;2:197–199.
55. Elliott DB, Bullimore MA, Bailey IL. Improving the reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *Clin Vision Sci.* 1991;6:471–475.
56. Steinberg JS, Sassmannshausen M, Fleckenstein M, et al. Correlation of partial outer retinal thickness with scotopic and mesopic fundus-controlled perimetry in patients with reticular drusen. *Am J Ophthalmol.* 2016;168: 52–61.
57. Steinberg JS, Fitzke FW, Fimmers R, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Scotopic and photopic microperimetry in patients with reticular

- drusen and age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:690–697.
58. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, et al. Fiji: an opensource platform for biological-image analysis. *Nat Methods.* 2012;9:676–682.
 59. Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:815–824.
 60. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:3278–3296.
 61. Zhang T, Godara P, Blanco ER, et al. Variability in human cone topography assessed by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:290–300.e291.
 62. Drasdo N, Fowler CW. Non-linear projection of the retinal image in a wide-angle schematic eye. *Br J Ophthalmol.* 1974;58:709–714.
 63. Loughman J, Nolan JM, Howard AN, Connolly E, Meagher K, Beatty S. The impact of macular pigment augmentation on visual performance using different carotenoid formulations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7871–7880.
 64. Nolan JM, Power R, Stringham J, et al. Enrichment of macular pigment enhances contrast sensitivity in subjects free of retinal disease: Central Retinal Enrichment Supplementation Trials - Report 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3429–3439.
 65. Dawczynski J, Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang GE, Strobel J. Long term effects of lutein, zeaxanthin and omega-3-LCPUFAs supplementation on optical density of macular pigment in AMD patients: the LUTEGA study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:2711–2723.
 66. Weigert G, Kaya S, Pemp B, et al. Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:8174–8178.
 67. Puell MC, Palomo-Alvarez C, Barrio AR, Gomez-Sanz FJ, Perez-Carrasco MJ. Relationship between macular pigment and visual acuity in eyes with early age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:e298–303.
 68. Akuffo KO, Nolan JM, Howard AN, et al. Sustained supplementation and monitored response with differing carotenoid formulations in early age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2015;29:902–912.
 69. Akuffo KO, Beatty S, Peto T, et al. The impact of supplemental antioxidants on visual function in nonadvanced age-related macular degeneration: a head-to-head randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5347–5360.
 70. Akuffo KO, Nolan JM, Peto T, et al. Relationship between macular pigment and visual function in subjects with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:190–197.
 71. Schultze M. Zur Anatomie und Physiologie der Retina. *Arch f mikroskop Anat.* 1866;2:165–286.
 72. Engles M, Wooten B, Hammond B. Macular pigment: a test of the acuity hypothesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2922–2931.
 73. Hirsch J, Curcio CA. The spatial resolution capacity of the human fovea. *Vision Res.* 1989;29:1095–1101.
 74. Rossi EA, Roorda A. The relationship between visual resolution and cone spacing in the human fovea. *Nat Neurosci.* 2010;13:156–157.
 75. Ahmad KM, Klug K, Herr S, Sterling P, Schein S. Cell density ratios in a foveal patch in macaque retina. *Vis Neurosci.* 2003;20:189–209.
 76. Thurnham DI, Nolan JM, Howard AN, Beatty S. Macular response to supplementation with differing xanthophyll formulations in subjects with and without age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:1231–1243.
 77. Beirne RO, McConnell E. Investigation of the relationship between macular pigment levels and rod-mediated dark adaptation in intermediate age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom.* 2019;102:611–616.
 78. Hong IH, Jung WH, Lee JH, Chang IB. Macular pigment optical density in the Korean population: a cross sectional study. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e30.
 79. Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, et al. Race and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:625–634.
 80. Curcio CA. Soft drusen in age-related macular degeneration: biology and targeting, via the Oil Spill Strategy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:AMD160–AMD181.
 81. Curcio CA, McGwin G, Sadda SR, et al. Functionally validated imaging endpoints in the Alabama Study on Early Age-Related Macular Degeneration 2 (ALSTAR2): design and methods. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:196.
 82. Liew SH, Gilbert CE, Spector TD, et al. Central retinal thickness is positively correlated with macular pigment optical density. *Exp Eye Res.* 2006;82:915–920.
 83. van der Veen RLP, Ostendorf S, Hendrikse F, Berendschot TTJM. Macular pigment optical density relates to foveal thickness. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:836–841.
 84. Meyer zu Westrup V, Dietzel M, Pauleikhoff D, Hense H-W. The association of retinal structure and macular pigment distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1169–1175.
 85. Tori I, Huntjens B. The association between foveal morphology and macular pigment spatial distribution: an ethnicity study. *PLoS One.* 2017;12:e0169520.
 86. Nolan JM, Stringham JM, Beatty S, Snodderly DM. Spatial profile of macular pigment and its relationship to foveal architecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2134–2142.
 87. Kirby ML, Galea M, Loane E, Stack J, Beatty S, Nolan JM. Foveal anatomic associations with the secondary peak and the slope of the macular pigment spatial profile. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:1383–1391.
 88. Gass JDM. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:821–823.
 89. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114:92–98.

90. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2015;122:2482–2489.
91. Müller S, Issa PC, Heeren TFC, Thiele S, Holz FG, Herrmann P. Macular pigment distribution as prognostic marker for disease progression in macular telangiectasia type 2. *Am J Ophthalmol*. 2018;194:163–169.
92. Delori FC, Goger DG, Hammond BR, Snodderly DM, Burns SA. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2001;18:1212–1230.
93. Warburton S, Davis WE, Southwick K, et al. Proteomic and phototoxic characterization of melanolipofuscin: correlation to disease and model for its origin. *Mol Vis*. 2007;13:318–329.
94. Freund KB, Mrejen S, Jung J, Yannuzzi LA, Boon CJ. Increased fundus autofluorescence related to outer retinal disruption. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1645–1649.
95. Edwards MM, McLeod DS, Bhutto IA, Grebe R, Duffy M, Luty GA. Subretinal glial membranes in eyes with geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1352–1367.
96. Dolz-Marco R, Balaratnasingam C, Messinger JD, et al. The border of macular atrophy in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:166–177.
97. Linderman RE, Muthiah MN, Omoba SB, et al. Variability of foveal avascular zone metrics derived from optical coherence tomography angiography images. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7:20.
98. Burgess S, Davey Smith G. Mendelian randomization implicates high-density lipoprotein cholesterol-associated mechanisms in etiology of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124:1165–1174.
99. Balaratnasingam C, Chae B, Remmer MH, et al. The spatial profile of macular pigments is related to the topological characteristics of the foveal avascular zone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:7859–7865.
100. Dubis AM, Hansen BR, Cooper RF, Beringer J, Dubra A, Carroll J. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1628–1636.

Apéndice

Los complementos personalizados de ImageJ utilizados para esta investigación están disponibles para su descarga. El enlace al sitio de actualización de ImageJ es <https://sites.imagej.net/CreativeComputation/>. Los programas están disponibles como archivos .jar, que incluyen código fuente.

Batch_Grids_OCT	Recolecta datos de OCT
Batch_Rezero_MPOD_OCT	Datos del Re-zeroes MPOD
CheckFovea_OCT	Verifica la posición de la fovea y ONH
Find_Fovea_OCT	Permite al usuario especificar la localización de la fovea y ONH
MPOD_XML_Reader	Crea una imagen MPOD a partir de un MPOD XML Export
QAF_XML_Reader	Crea una imagen QAF desde QAF XML Export
Register_OCT	Registra imagenes en face images a OCT XML Export