

# Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



# Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**

Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad. Laura Navarro, Joan M. V. Pons – Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, 2014. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Degeneración macular    2. Envejecimiento    3. Evaluación de tecnologías sanitarias.

I. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya    II. Cataluña. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS).    III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

**Autoría:** Laura Navarro, Joan MV Pons

<sup>1</sup> Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

<sup>2</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Para citar este informe: Navarro, L, Pons JMV. Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2014.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Corrección: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.  
Fotocomposición: Multiactiva Creación y Servicios Editoriales, S.L.

Nipo: 680-14-049-5

Depósito Legal: B. 10.926-2014

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Test genéticos para la detección de la degeneración macular asociada a la edad

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



Red Española de Agencias de Evaluación  
de Tecnologías y Prestaciones del SNS



Generalitat de Catalunya  
**Departament  
de Salut**



# Índice

<b>Agradecimientos</b>	<b>7</b>
<b>Resumen</b>	<b>9</b>
<b>Abstract</b>	<b>11</b>
<b>Justificación</b>	<b>13</b>
<b>Introducción</b>	<b>15</b>
<b>Descripción de la enfermedad</b>	<b>15</b>
<b>Epidemiología de la DMAE</b>	<b>17</b>
<b>Factores de riesgo de la DMAE</b>	<b>20</b>
<b>Tratamiento de la DMAE</b>	<b>23</b>
<b>Predicción del riesgo de DMAE</b>	<b>27</b>
<b>Objetivo</b>	<b>31</b>
<b>Metodología</b>	<b>33</b>
<b>Resultados</b>	<b>37</b>
1. Selección y características de los estudios	37
2. Resultados de asociación genética y progresión de la DMAE	45
3. Resultados de farmacogenética en la DMAE	52
4. Resultados de los modelos genéticos de riesgo de DMAE	54
<b>Discusión</b>	<b>57</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>61</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>63</b>

<b>Anexos</b>	<b>65</b>
Anexo 1. Condiciones de aplicación de un cribado	67
Anexo 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	69
Anexo 3. Plantillas de lectura crítica del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	71
Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN	73
Anexo 5. Estudios incluidos en la revisión	75
<b>Bibliografía</b>	<b>89</b>

# Agradecimientos

Se agradecen las sugerencias y aportaciones recibidas por el doctor Luis Arias Barquet, del Hospital Universitario de Bellvitge de L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), y la doctora Gloria Oliva, del Servicio de Promoción de la Seguridad de los Pacientes del Departament de Salut, en una versión previa de este documento. Sin embargo, el contenido final del informe es responsabilidad de los autores y de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.



# Resumen

## Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera legal en el mundo occidental en personas mayores de 55 años. En España, en el año 2012 se estimó en un total de 205.687 los españoles de origen caucásico con DMAE de tipo neovascular. La DMAE es una enfermedad compleja influenciada por factores genéticos y ambientales. Se han descrito numerosas regiones genómicas y una variedad de genes candidatos que han mostrado tener un impacto en la susceptibilidad de la DMAE. Actualmente, existen varios métodos de predicción genéticos de riesgo que después de analizar algunos marcadores genéticos considerados de interés en una muestra de ADN y mediante el cálculo de probabilidades, determinan el riesgo genético de un individuo de padecer DMAE.

## Objetivo

Analizar la evidencia científica disponible en relación con los métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico.

## Método

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica hasta noviembre de 2013 en las principales bases de datos biomédicas. Se seleccionaron metaanálisis, ensayos clínicos y modelos genéticos de predicción de riesgo. Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos según los criterios de Scottish Intercollegiate Guidelines Network y Human Genome Epidemiology Network. Se realizó una síntesis de la evidencia científica.

## Resultados

Se seleccionaron cuatro metaanálisis de estudios de asociación genética y progresión de DMAE, un ensayo clínico aleatorizado de evaluación farmacogenética y seis modelos genéticos de riesgo de DMAE que cumplieron los criterios de inclusión. Los cuatro polimorfismos que han mostrado, de manera consistente, estar fuertemente asociados con el desarrollo y progresión de la DMAE, no predijeron la respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (ranibizumab o bevacizumab). A pesar de que los seis modelos genéticos de riesgo de DMAE

seleccionados presentaron buena validez interna (área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad), no están validados en población española de origen caucásico. Además, estos modelos requieren ser validados en estudios prospectivos a largo plazo.

## Conclusiones

Según los resultados de esta revisión sistemática, no se dispone de suficiente evidencia científica para la aplicación rutinaria de métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico. Así pues, no se recomiendan los test genéticos de detección de riesgo de DMAE de forma rutinaria, hasta que se hayan demostrado estrategias de seguimiento o tratamiento específico en ensayos clínicos que puedan beneficiar a las personas con genotipos vinculados al riesgo.

# Abstract

## Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is the main cause of legal blindness in the Western world in people aged over 55 years. In Spain, it was estimated, in 2012, a total of 205 687 Spanish Caucasian origin of neovascular AMD. AMD is a complex and multifaceted disease involving contributions from both genetic and environmental influences. Have been described numerous genomic regions and a variety of candidate genes have also been shown to impact AMD susceptibility. Currently, there are several methods of genetic risk prediction after analyzing some genetic markers considered of interest in a DNA sample and by calculation of probabilities, determine an individual's genetic risk of developing AMD.

## Objective

Analyze the available scientific evidence regarding the risk prediction methods or genetic test to detect risk of neovascular AMD in Spanish population of Caucasian origin.

## Method

A systematic review of the scientific evidence up to November 2013 was conducted in the main biomedical databases. Meta-analysis, randomised clinical trials and genetic risk prediction models were selected. Methodological quality of included studies was assessed according to the criteria of Scottish Intercollegiate Guidelines Network and Human Genome Epidemiology Network. A synthesis of the scientific evidence was made.

## Results

Four meta-analyses of genetic association studies and progression of AMD, a randomized clinical trial assessment pharmacogenomics and six genetic risk prediction models, which met the inclusion criteria, were selected. The four polymorphisms have shown, in a manner consistent, to be strongly associated with the development and progression of AMD, they did not predict response to treatment with drugs vascular endothelial growth inhibitors (ranibizumab or bevacizumab). Although the six genetic risk prediction models of AMD showed good internal validity (area under the ROC curve, sensitivity and specificity), they are not validated in Spanish populations of

Caucasians origin. Additionally, these models need further validation in long-term prospective studies.

## Conclusions

According to results of this systematic review, there is insufficient scientific evidence to the routine application of risk prediction methods or genetic test to detect risk of neovascular AMD in Spanish population of Caucasian origin. Thus, genetic test to detect risk of AMD is not routinely recommended, until strategies of monitoring or specific treatment in clinical trials that can be shown to be benefit people with genotypes linked to risk.

# Justificación

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad muy frecuente en personas mayores de 55 años. Puede afectar a ambos sexos y es una de las principales causas de ceguera y baja visión en nuestro medio geográfico. Afecta notablemente a la calidad de vida y a las situaciones de dependencia. Clínicamente, la DMAE se clasifica en seca y neovascular. La DMAE seca carece en estos momentos de tratamiento. Los tratamientos actualmente autorizados en España para la DMAE neovascular son la fotocoagulación con láser, la terapia fotodinámica y los fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), como son el pegaptanib y el ranibizumab. No obstante, la opción terapéutica que ha mostrado mayor eficacia y seguridad son las inyecciones intravítreas de ranibizumab, por lo que en este momento constituye el tratamiento de elección en estos pacientes. Cabe destacar otros dos inhibidores del VEGF, el aflibercept y el bevacizumab. El aflibercept ya está aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la DMAE neovascular. Sin embargo, el bevacizumab no está autorizado para uso intraocular aunque ha mostrado un perfil de eficacia similar a ranibizumab en diversos ensayos clínicos.

El problema de la terapia anti-VEGF en el abordaje de la DMAE neovascular radica principalmente en que se requieren múltiples inyecciones a lo largo del tiempo con sus respectivas visitas de seguimiento. Así pues, supone una gran carga asistencial tanto para el sistema sanitario como para el paciente y su entorno. Además, el coste económico derivado de esta terapia es muy elevado.

La identificación temprana de las personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y, en particular, la última etapa de la DMAE, en la cual se afecta más la visión, podría ayudar a aplicar intervenciones preventivas en dicho grupo de personas. En este sentido, se han descrito múltiples factores de riesgo genéticos para la DMAE. Algunos factores genéticos son relativamente raros, contribuyendo al riesgo genético de pequeño efecto en un número bajo de pacientes. Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades complejas, la DMAE es relativamente inusual dado que varios genes de gran efecto afectan a una gran fracción de pacientes. Resulta alentador ya que sugiere que, en el futuro, los programas de cribado o tratamientos dependientes serán factibles, tan solo precisarán evaluar un pequeño número de marcadores genéticos, considerados de interés en la población a la que pertenece el individuo, para identificar el riesgo genético en un gran número de pacientes.

Actualmente, existen varios métodos de predicción genéticos o test genéticos de detección de riesgo que, después de analizar algunos marcadores genéticos en una muestra de ADN y mediante el cálculo de probabilidades, determinan el riesgo genético de un individuo de padecer DMAE.

Por todo ello, se cree conveniente analizar el conocimiento científico existente en relación con los test genéticos para la detección de riesgo de DMAE de tipo neovascular.

# Introducción

## Descripción de la enfermedad

La DMAE es una enfermedad que lesiona progresivamente el centro sensitivo de la retina (mácula) y, por tanto, el centro del campo visual. Es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual inferior a 20/200) en el mundo occidental en las personas de más de 55 años. Los síntomas principales son: agudeza visual central disminuida, escotoma central (un punto ciego en el campo visual) y metamorfopsia (distorsión de la imagen).<sup>1,2</sup>

Existen dos tipos de DMAE: atrófica (también denominada seca o no neovascular) y la neovascular (también denominada húmeda o exudativa). La DMAE seca es la más frecuente (70-80 % de los casos) y puede condicionar una pérdida visual importante aunque su progresión suele ser lenta. La DMAE neovascular se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC) que conduce a una pérdida severa y rápidamente progresiva de la visión.<sup>3</sup>

La angiografía con fluoresceína permite confirmar la presencia y la localización de la NVC, así como determinar el tamaño y el tipo de la lesión. Si la lesión se encuentra bien definida y delimitada desde las fases iniciales de la angiografía y con exudación en las fases tardías se denomina NVC clásica, mientras que si no lo está se considera NVC oculta.

Existen dos patrones de lesiones ocultas: a) desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina fibrovascular y b) exudación tardía de origen indeterminado. La forma clásica está asociada a una progresión más rápida que la forma oculta y algunas lesiones pueden tener componentes clásicos y ocultos. Se estima que entre un 15 y un 20 % de nuevos casos de DMAE neovascular corresponden probablemente a lesiones clásicas.<sup>4</sup>

Las lesiones se describen con los siguientes términos:<sup>4,6</sup>

- NVC clásica: sin componente oculto.
- NVC predominantemente clásica: se define como aquella lesión en que el área de NVC clásica ocupa el 50 % o más del área de la totalidad de la lesión (incluye NVC oculta, sangre y otros componentes que bloquean la fluorescencia).
- NVC mínimamente clásica: es una lesión en que el área de NVC clásica ocupa menos del 50 % (pero superior al 0 %) del área de la lesión completa.
- NVC oculta: existencia de lesiones ocultas sin ninguna evidencia de lesiones clásicas.

Según la localización de la lesión, la NVC puede ser:<sup>5,6</sup>

- subfoveal (por debajo del centro de la fóvea),
- yuxtafoveal (se encuentra situada a una distancia de 1-199  $\mu\text{m}$  del centro de la fóvea),
- extrafoveal (a 200  $\mu\text{m}$  como mínimo del centro de la fóvea).

Estos patrones angiográficos eran más importantes cuando se utilizaba la terapia fotodinámica con verteporfina para el tratamiento de la DMAE neovascular. Actualmente, tienen poca relevancia clínica ya que todas las formas de NVC se tratan igual.

Asimismo, existen otras dos formas clínicas que se consideran variantes de la DMAE neovascular:

- Proliferación angiomatosa de la retina (Retinal Angiomatous Proliferation, RAP). Se considera responsable de un 15-20 % del total de casos de DMAE neovascular. Se caracteriza inicialmente por el crecimiento de neovasos intrarretinianos (estadio I) que posteriormente se van profundizando hasta causar un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (estadio II). En fases finales es indistinguible de otras formas clínicas de NVC (estadio III). Tiene una gran tendencia a la bilateralización.
- Vasculopatía polipoidea coroidea idiopática. Se caracteriza clínicamente por la presencia de desprendimientos serohemorrágicos de la retina a nivel macular y yuxtapapilar. Es poco frecuente en nuestro medio pero muy prevalente en pacientes de raza oriental, pues es responsable del 50-60 % del total de casos de DMAE neovascular en Japón y países del sudeste asiático. En general, se considera una forma de DMAE que responde poco a los fármacos anti-VEGF, por lo que suele tratarse con terapia fotodinámica.

Actualmente, la exploración complementaria principal para el diagnóstico y seguimiento de la DMAE es la tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography, OCT). Esta prueba permite detectar con mucha precisión la presencia de NVC y de sus signos asociados que indican actividad lesional (fluido intrarretiniano, fluido subretiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina). La OCT permite distinguir tres tipos de NVC:

- Tipo I. Localizada por debajo del epitelio pigmentario de la retina. Corresponde a la NVC oculta.
- Tipo II. Localizada entre el epitelio pigmentario de la retina y los fotorreceptores. Corresponde a la NVC clásica.

- Tipo III. Localizada a nivel intrarretiniano. Corresponde a lesiones tipo RAP.

Aunque existen alternativas terapéuticas, estas lesiones son irreversibles y suponen una causa importante de alteraciones de la visión y calidad de vida por la afección en mayor o menor grado de la visión central.

## Epidemiología de la DMAE

En estudios epidemiológicos llevados a cabo en los años ochenta se estimó que la DMAE neovascular representaba aproximadamente el 10-15 % de los casos de DMAE.<sup>3</sup> Sin embargo, se piensa que la DMAE neovascular podría ser mucho más frecuente, cerca del 50 %. En la **Tabla 1** se muestran los resultados de prevalencia de DMAE del estudio de Owen et al.<sup>7</sup> Se observó que al aumentar la edad se incrementa la prevalencia de DMAE.

En España, considerando la población del año 2012\* y los resultados de prevalencia obtenidos en el estudio de Owen et al.,<sup>7</sup> se estimó un total de 214.913 personas con DMAE neovascular (**Tabla 2**). Asimismo, considerando la población española del año 2012 y los resultados de incidencia obtenidos en el estudio de Van Leeuwen et al.<sup>8</sup> (**Tabla 3**), se estima una incidencia anual de 16.834 nuevos casos con DMAE neovascular (**Tabla 4**).

Por otro lado, debemos tener en cuenta que los factores genéticos de riesgo de DMAE pueden guardar relación con el origen étnico de la población. Al no poseer datos fiables de la población española de origen caucásico\*\* y teniendo en cuenta que es una enfermedad muy frecuente en personas mayores de 55 años, se ha considerado una buena aproximación estimar el número de casos del año 2012 de DMAE neovascular con este origen étnico a partir de la población española nacida en España (**Tabla 2**). Al agrupar los  $\geq 50$  años se estimó un total de 205.687 españoles de origen caucásico con DMAE neovascular.

Dado el hecho de que la DMAE afecta predominantemente a gente de la tercera edad, su prevalencia aumentará significativamente en los próximos años por la tendencia al envejecimiento de la población.

\* Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), consultado el 9 de diciembre de 2013. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)

\*\* También referido en este documento como población de ascendencia europea.

**Tabla 1. Prevalencia (IC 95 %) de los diferentes tipos de DMAE por grupos de edad**

Estudio	Grupos de edad	Atrófica	Neovascular
<b>Owen et al., 2003.<sup>7</sup></b> (Resultado combinado de seis estudios de base poblacional, n = 22.206)	< 50 años	0,00 (0,00 a 0,18)	0,00 (0,00 a 0,18)
	50-54 años	0,00 (0,00 a 0,21)	0,06 (0,00 a 0,32)
	55-59 años	0,07 (0,01 a 0,25)	0,03 (0,00 a 0,19)
	60-64 años	0,03 (0,00 a 0,16)	0,26 (0,12 a 0,49)
	65-69 años	0,24 (0,10 a 0,47)	0,33 (0,16 a 0,59)
	70-74 años	0,46 (0,25 a 0,79)	0,85 (0,55 a 1,27)
	75-79 años	1,26 (0,83 a 1,93)	2,29 (1,70 a 3,02)
	80-84 años	2,86 (1,96 a 4,01)	4,65 (3,49 a 6,05)
	85-89 años	6,02 (3,94 a 8,76)	6,99 (4,73 a 9,88)
≥ 90 años	10,56 (6,03 a 16,82)	11,27 (6,58 a 17,65)	

IC: intervalo de confianza

**Tabla 2. Estimación del número de casos de DMAE neovascular en España en el año 2012, por grupos de edad\***

Estudio	Grupo de edad	Población española (españoles/extranjeros) (N)* año 2012	DMAE neovascular (N) en población española (españoles/extranjeros)	Espanoles nacidos en España (N)** año 2012	DMAE neovascular (N) en españoles nacidos en España
<b>Owen et al.<sup>7</sup></b>	< 50 años	30.534.377	0	25.156.835	0
	50-54 años	3.267.701	1.961	2.855.386	1.713
	55-59 años	2.747.759	824	2.459.786	738
	60-64 años	2.493.288	6.483	2.274.712	5.914
	65-69 años	2.218.660	7.322	2.045.668	6.751
	70-74 años	1.733.751	14.737	1.606.369	13.654
	75-79 años	1.778.125	40.719	1.701.692	38.969
	80-84 años	1.337.575	62.197	1.289.215	59.948
	≥ 85 años**	1.154.085	80.670	1.115.878	78.000
	≥ 50 años	16.730.944	214.913	15.348.706	205.687

\* Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2012, el total de población española (españoles/extranjeros) fue de 47.265.321.

\*\* Al agrupar la población ≥ 85 años se les imputó una prevalencia 6,99%, correspondiente al grupo 85-89 años de Owen et al.<sup>7</sup>

\*\*\* Según datos del INE del año 2012, el total de población española (españoles/extranjeros) nacida en España fue de 40.505.541. De los cuales, 40.064.246 eran españoles y 441.295 eran extranjeros.

<b>Tabla 3. Incidencia (IC 95 %) por 1.000 personas-año de DMAE atrófica, neovascular y total, por grupos de edad</b>							
	Grupos de edad (N)						
	55-59 años	60-64 años	65-69 años	70-74 años	75-79 años	≥ 80 años	Total
DMAE atrófica	0,0	0,0	0,5 (0,2-1,4)	0,6 (0,2-1,7)	1,4 (0,6-3,4)	3,2 (1,6-6,4)	0,7 (0,5-1,1)
DMAE neovascular	0,0	0,2 (0,0-1,1)	0,3 (0,1-1,2)	1,3 (0,6-2,7)	2,5 (1,3-4,8)	3,6 (1,9-6,9)	1,1 (0,7-1,5)
DMAE total	0,0	0,2 (0,0-1,1)	0,8 (0,3-1,8)	1,8 (1,0-3,4)	3,9 (2,3-6,6)	6,8 (4,2-11,0)	1,8 (1,3-2,4)

IC: Intervalo de confianza

Fuente: Van Leeuwen R et al.8

<b>Tabla 4. Estimación de la incidencia de DMAE neovascular en España en el año 2012, por grupos de edad</b>							
	Grupos de edad (N)						
	55-59 años	60-64 años	65-69 años	70-74 años	75-79 años	≥ 80 años	Total ≥ 55 años
DMAE neovascular*	0	499	666	2.254	4.445	8.970	16.834
Población española**	2.747.759	2.493.288	2.218.660	1.733.751	1.778.125	2.491.660	13.463.243

\* Estimación realizada a partir de los datos obtenidos por Van Leeuwen et al., 2003.8

\*\* Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2012 (total población: 47.265.321).

## Factores de riesgo de la DMAE

Se han identificado diferentes factores de riesgo que parecen estar relacionados con la DMAE. El único factor de riesgo bien establecido para la DMAE es la edad, ya que se observa que cuanto más edad tiene el paciente, más elevado es el riesgo de DMAE.<sup>1,9</sup> La presencia de DMAE en un ojo también predispone a desarrollar la enfermedad bilateralmente. Se estima en un 15 % la incidencia acumulada anual de la lesión en el segundo ojo, por tanto, se aconseja a los pacientes con lesión unilateral el control periódico de la visión. Generalmente, un 42 % de los pacientes con DMAE neovascular de un ojo desarrolla la enfermedad en el otro ojo en los cinco años siguientes.<sup>10</sup>

El riesgo de presentar una DMAE exudativa es alto cuando el paciente tiene hipertensión arterial, existen más de cinco drusas en el fondo del ojo, una de ellas es grande y además presenta movilización de pigmento.<sup>11</sup>

Entre los posibles factores que se asocian a la DMAE se incluyen los siguientes:

- Edad.<sup>9,9,12-16</sup>
- Antecedentes familiares (genética).<sup>17-19</sup>
- Tabaquismo: es el único factor de riesgo modificable por el estilo de vida que ha sido comprobado.<sup>9,17</sup>
- Sexo: diversos estudios realizados en la población de Beaver Dam (Wisconsin), denominados *Beaver Dam Eye Study*, han observado que las mujeres tienen el doble de probabilidades de desarrollar DMAE neovascular que los hombres.<sup>9,13,14</sup> No obstante, el hecho de que la esperanza de vida de las mujeres sea superior a la de los hombres en el mundo occidental podría constituir un factor de confusión respecto a que el género sea o no un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.
- Etnia: las poblaciones de raza blanca tienen más probabilidades de sufrir pérdidas de visión como consecuencia de una DMAE neovascular que las poblaciones de raza negra o hispana.<sup>20</sup> Esto se atribuye a un factor protector de la mayor pigmentación macular de la raza negra.
- Hipertensión y/o enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup>
- Estados oculares: como color claro del iris (ojos azules), opacidades del cristalino, afaquia o hiperopia.<sup>12</sup>
- Exposición a la luz azul o a la luz solar.<sup>17</sup>
- Exposición laboral a productos químicos.<sup>12</sup>
- Nutrición, como nivel bajo de carotenoides, antioxidantes.<sup>20,21</sup>
- Obesidad.<sup>22</sup>

Los tres primeros factores (edad, genética y tabaquismo) disponen de mayor evidencia científica.

## Factores genéticos asociados a la DMAE

La contribución genética al desarrollo de la DMAE<sup>23,24</sup> se ha establecido en los últimos años a través de estudios de agregación (o recurrencia) familiar, estudios en gemelos, estudios de segregación, el análisis de ligamiento y el enfoque de genes candidatos. Este enfoque clásico en pasos sucesivos para identificar factores genéticos ha sido útil, aunque requiere mucho tiempo en el caso de la DMAE.

Los avances en las tecnologías de genotipado han permitido los estudios de asociación de genoma completo (Genome-wide association studies, GWAS). Mientras que en el enfoque de genes candidatos, para establecer la asociación genética, se centra en los estudios de asociación entre la variación genética en genes previamente especificados de interés y los fenotipos o estados de enfermedad, en los GWAS se escanea todo el genoma y suelen centrarse en polimorfismos de nucleótido único\* (también conocidos como polimorfismos de nucleótido simple, SNP). El primer GWAS exitoso fue publicado en 2005 e investigó pacientes con DMAE.<sup>23-25</sup>

Se han descrito numerosas regiones genómicas (loci) y una variedad de genes candidatos que han mostrado tener un impacto en la susceptibilidad de la DMAE. En la **Tabla 5** se muestra un resumen de los genes/loci asociados a la DMAE hasta abril de 2013.

DNA marcador	Gen cerca	Método genético	Vía metabólica	Estado de validación <sup>a</sup>
rs1800553, rs1800555	ABCA4	Enfoque de gen candidato	Aclaración de todo-trans retinal aldehído de fotorreceptores	Confirmado
rs1883025	ABCA1	GWAS	Desconocida	Provisional
rs6795735	ADAMTS9	Metaanálisis	Desconocida	Provisional
rs429358, rs7412	APOE	Enfoque de gen candidato / GWAS	Transporte y metabolismo de las lipoproteínas	Confirmado

\* Un polimorfismo de nucleótido único describe un cambio en una sola base (adenina -A-, citosina -C-, guanina -G- y timina -T-), una de las bases es sustituida por otra y la variación debe aparecer al menos en el 1 % de la población.

DNA marcador	Gen cerca	Método genético	Vía metabólica	Estado de validación <sup>a</sup>
rs10490924 (ARMS2), rs11200638 (HTRA1)	ARMS2/ HTRA1	Análisis de ligamiento / GWAS	Desconocida	Confirmado
rs9542236	B3GALTL	Metaanálisis	Desconocida	Provisional
rs9332739 (C2), rs547154 (C2), rs4151667 (CFB), rs641153 (CFB)	C2/CFB	Enfoque de gen candidato / GWAS	Vía del complemento	Confirmado
rs2230199, rs1047286	C3	Enfoque de gen candidato / GWAS	Vía del complemento	Confirmado
rs3764261	CETP	GWAS	Transporte y metabolismo de las lipoproteínas	Confirmado
rs1061170, rs10737680, rs1410996	CFH	Análisis de ligamiento / Enfoque de gen candidato / GWAS	Vía del complemento	Confirmado
84 K bp supresión	CFHR1/ CFHR3	Enfoque de gen candidato	Posible vía del complemento	Provisional
rs2285714, rs10033900	CFI	Enfoque de gen candidato / GWAS	Vía del complemento	Confirmado
rs13095226, rs13081855	COL8A1/ FILIP1L	GWAS	Vía matriz extracelular / colágeno	Confirmado
Variantes missense <sup>b</sup>	FBLN5	Enfoque de gen candidato	Vía matriz extracelular	Confirmado
rs1999930, rs3812111	FRK/ COL10A1	GWAS	Vía matriz extracelular / colágeno	Confirmado
rs3130783	IER3-DDR1	Metaanálisis	Desconocida	Provisional
rs493258, rs10468017, rs920915	LIPC	GWAS	Transporte y metabolismo de las lipoproteínas	Confirmado
rs8017304	RAD51B	Metaanálisis	Desconocida	Provisional
rs1713985	REST- C4orf14- POLR2B- IGFBP7	GWAS	Desconocida	Provisional

DNA marcador	Gen cerca	Método genético	Vía metabólica	Estado de validación <sup>a</sup>
rs8135665	SLC16A8	Metaanálisis	Desconocida	Provisional
rs334353	TGFBR1	Metaanálisis	Angiogénesis	Provisional
rs9621532, rs5749482	TIMP3	GWAS	Degradación de la matriz extracelular	Confirmado
rs13278062	TNFRSF10A	GWAS	Desconocida	Confirmado
rs2071277	TNXB-FKB-PLNOTCH4	GWAS	Vía de señalización Notch	Provisional
rs4711751, rs943080	VEGFA	Enfoque de gen candidato / GWAS	Angiogénesis	Confirmado

GWAS: estudios de asociación de genoma completo (Genome-wide association studies).

a: Confirmado, cuando se identificó en dos o más estudios; provisional, cuando se informó solo en un estudio y está a la espera de replicación independiente.

b: Variantes missense: una mutación con cambio de sentido o contrasentido

Fuente: Ratnapriya R et al.<sup>24</sup> modificada según los resultados del GWAS de Yu Y et al.<sup>26</sup> y los estudios de Thakkinstian A et al.<sup>27,28</sup>

Como se puede observar en la **Tabla 5**, debemos tener en cuenta que la patogénesis de la DMAE parece involucrar diferentes vías biológicas, como la inflamación, los lípidos, la apoptosis, la oxidación y la angiogénesis. Asimismo, estas vías pueden compartir redes comunes y no pueden considerarse completamente disociadas.<sup>23</sup> No obstante, en algunos casos se desconoce la vía metabólica por la cual actúan.

Por otra parte, la identificación correcta de variantes genéticas, puede aportar conocimiento para avanzar en nuevos descubrimientos biológicos que permitan el desarrollo de biomarcadores, para mejorar la terapéutica mediante tratamientos personalizados, de seguimiento o procedimientos preventivos en personas con un mayor riesgo de desarrollar DMAE. Sin embargo, la mayoría de los estudios en diferentes grupos étnicos destacan sobre todo el papel de los factores genéticos en la susceptibilidad para la DMAE, pero solo unos pocos han analizado sus efectos en la incidencia, la progresión, la respuesta al tratamiento, o las características clínicas de la enfermedad.<sup>23,24</sup>

## Tratamiento de la DMAE

Por el momento, la curación no parece posible y las alternativas más efectivas solo consiguen frenar el progreso o mejorar un poco la visión. Los trata-

mientos se orientan a las formas neovasculares ya que la DMAE seca carece de tratamiento en la actualidad.

La fotocoagulación con láser obtenía resultados modestos en pocos y seleccionados casos puesto que no era un tratamiento selectivo y además las recidivas eran frecuentes. Actualmente ya no se utiliza.

## Terapia fotodinámica (Visudyne®)

La terapia fotodinámica es una técnica mínimamente invasiva que se puede realizar ambulatoriamente y que dura aproximadamente unos 20 minutos. Consiste en inyectar por vía intravenosa un fármaco fotosensible (verteporfina) que es captado de forma bastante selectiva en la zona enferma del ojo y que, al ser activado con luz mediante un láser no térmico, destruye selectivamente las zonas de neovascularización del ojo a la vez que respeta la vascularización normal adyacente.<sup>31</sup> Requiere la administración de tres a cuatro sesiones al año. El principal inconveniente de la terapia fotodinámica es que es un tratamiento que permite estabilizar la agudeza visual pero no mejorarla en la gran mayoría de los casos. Actualmente solo se utiliza en DMAE en casos de vasculopatía polipoidea coroidea idiopática.

## Pegaptanib (Macugen®)

El pegaptanib pertenece a una nueva clase de fármacos denominados «aptámeros» que son oligonucleótidos sintéticos. Presenta una alta afinidad y especificidad sobre el factor VEGF-A<sub>165</sub> extracelular inhibiendo su actividad.\* El VEGF-A<sub>165</sub> es la isoforma de VEGF-A que está implicada de modo preferente en la neovascularización ocular patológica. Parece que el pegaptanib inhibe selectivamente este VEGF-A<sub>165</sub> bloqueando su actividad y, como consecuencia, impide la NVC patológica deteniendo la progresión de la enfermedad.\*\* Se administra en forma de inyección en el vítreo del ojo afectado y se recomienda una dosis de 0,3 mg cada seis semanas (nueve inyecciones al año). Fue el primer fármaco anti-VEGF aprobado (en 2004 por la Food and Drug Administration –FDA– de Estados Unidos), pero actualmente no se utiliza porque tiene una eficacia clínica muy inferior a los otros fármacos anti-VEGF.

\* Disponible en: [www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021756s006,s0071bl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021756s006,s0071bl.pdf)

\*\* El resumen de las características del pegaptanib se encuentra disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000620/WC500026214.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000620/WC500026214.pdf)

## Ranibizumab (Lucentis®)

El ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología DNA recombinante dirigido contra el VEGF-A. Neutraliza todas las isoformas del VEGF-A (por ejemplo, VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> y VEGF<sub>165</sub>) impidiendo la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2.<sup>32,33</sup> Se cree que la unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y a la neovascularización, así como a la exudación vascular, que podrían contribuir a la progresión de la forma neovascular de la DMAE.

Según se indica en su ficha técnica,\* el ranibizumab lo debe administrar un oftalmólogo que tenga experiencia en la administración de inyecciones intraoculares (en el vítreo). El tratamiento se inicia con una dosis de carga consistente en tres inyecciones mensuales consecutivas de 0,5 mg (0,05 ml).

Posteriormente pueden seguirse distintos regímenes de tratamiento:

- Inyecciones mensuales fijas. Es el protocolo de tratamiento utilizado en los ensayos clínicos pivotaes MARINA y ANCHOR, que permitió la aprobación del fármaco por la FDA en el año 2006. Este régimen de tratamiento es el que ha mostrado mejores resultados clínicos en relación con ganancia de agudeza visual, pero no se usa en la práctica clínica habitual por la gran carga asistencial y económica que supone.
- Inyecciones en régimen PRN (Pro Re Nata) o a demanda. Es el protocolo más usado en la práctica clínica diaria donde se retrata al paciente ante pérdida de agudeza visual o presencia de fluido macular (intrarretiniano o subretiniano) persistente o recurrente en la OCT. Para obtener buenos resultados visuales requiere visitas de seguimiento con periodicidad mensual (PRN estricto), lo que supone una gran carga asistencial. Por ello, a veces se espacian las visitas de seguimiento hasta dos o tres meses (PRN laxo), lo que suele comportar una pérdida de agudeza visual difícil de recuperar. Se considera un régimen de tratamiento reactivo, que va por detrás de la enfermedad, ya que se retrata al paciente ante las recurrencias.
- Inyecciones en régimen de tratar y extender (Treat & Extend). Es un protocolo de tratamiento muy popular en Estados Unidos que

\* La ficha técnica o resumen de las características del ranibizumab se encuentra disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)

poco a poco va afianzándose en Europa, en donde se retrata al paciente en todas las visitas de seguimiento. Si la agudeza visual se mantiene estable y la OCT no muestra fluido macular, las visitas se van espaciando hasta un máximo de tres meses. Si en alguna visita se aprecia pérdida visual o fluido macular en la OCT se acorta el intervalo de seguimiento y retratamiento. Se considera un régimen de tratamiento proactivo, que va por delante de la enfermedad, que ayuda a prevenir las recurrencias.

## Bevacizumab (Avastin®)

El bevacizumab se utiliza también en forma de inyección mensual en el vítreo. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinando humanizado completo contra el VEGF-A (igual que el ranibizumab, bloquea todas las isoformas biológicamente activas del VEGF) que deriva del mismo precursor que el ranibizumab.

El bevacizumab está aprobado para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal (vía endovenosa) y aunque no tiene autorizada la indicación para tratar la DMAE, el uso intraocular se está extendiendo entre los países occidentales. En España, se ha utilizado como medicación hospitalaria *off-label* en la DMAE antes de la autorización del ranibizumab.

## Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept\* es una proteína de fusión que contiene los dominios de los receptores 1 y 2 del VEGF unidos a la porción Fc de una IgG humana. Inhibe todas las isoformas del VEGF-A al igual que ranibizumab y bevacizumab, pero además inhibe al VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. Estudios experimentales han demostrado que aflibercept tiene mayor afinidad para unirse al VEGF que los otros fármacos y que posee un efecto terapéutico más prolongado. El ensayo clínico pivotal VIEW demostró que los resultados visuales de las inyecciones intravítreas de aflibercept administradas cada ocho semanas eran equiparables a los resultados obtenidos con inyecciones de ranibizumab cada cuatro semanas. Actualmente, el aflibercept ya está aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la DMAE neovascular.

\* El resumen de las características del aflibercept se encuentra disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002392/WC500135815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf)

## Predicción del riesgo de DMAE

La predicción acertada de la predisposición genética\* y progresión podría ayudar, en un futuro, a tomar potenciales medidas preventivas en pacientes con estado presintomático o inicial de la DMAE. Con esta finalidad, se han diseñado varios métodos de predicción genéticos\*\* que incluyen la obtención de una muestra de ADN (de sangre periférica, raspado de mucosa bucal mediante hisopos o saliva), su posterior análisis para detectar los marcadores considerados de interés (polimorfismos o variaciones en un número variable de genes asociados a la DMAE) y finalmente, mediante el cálculo de probabilidades (modelos predictivos de riesgo), determinar la predisposición genética de padecer DMAE.

Así pues, dependiendo del número de marcadores evaluados y el modelo predictivo de riesgo utilizado, podríamos encontrar distintas clasificaciones del riesgo para un mismo individuo. También podemos encontrar diferencias en relación con el procedimiento utilizado para el análisis de la muestra de ADN. En algunos casos se basan en la detección de las variantes de forma individual y en otros el uso de micromatrices de ADN (del inglés *DNA microarray*) que permite la detección múltiple de mutaciones puntuales. El primer caso tiene el inconveniente de ser muy laborioso y costoso y el segundo suele ser algo menos preciso.

La DMAE es una enfermedad compleja\*\*\* influenciada por factores genéticos y ambientales con estimaciones de heredabilidad que varían de 45 a 71 %.<sup>34</sup> Algunos genes/loci podrían estar involucrados en casos esporádicos de DMAE o desempeñar un papel de menor importancia como factor de riesgo y otros son responsables de una gran proporción de casos de DMAE.<sup>23,24</sup> De hecho, el tamaño del efecto de los dos genes de mayor riesgo para la DMAE (CFH Y402H y ARMS2/LOC387715), con una estimación del 50 % de los casos, es superior a otros genes de riesgo identificados en la mayoría de enfermedades complejas de inicio tardío, llevando a posibles perspectivas de prevención mediante el cribado genético.

No obstante, en pocos modelos predictivos que han evaluado estos dos genes de mayor riesgo han resultado exitosos con la predicción del riesgo y la progresión de la enfermedad,<sup>24,34</sup> dado que estos enfoques carecen de la sensi-

\* Con el objetivo de obtener estimaciones de riesgo de enfermedad individualizada en personas aparentemente sanas con potenciales riesgos genéticos de desarrollar una enfermedad, como sucede en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2.

\*\* También referido en este documento como test genético de detección de riesgo o test genético.

\*\*\* En el caso de las enfermedades complejas, la relación entre el genotipo y el fenotipo es probabilística, el genotipo influye en las probabilidades de desarrollar la enfermedad.

bilidad\* y la especificidad necesaria en la mayoría de individuos y existen múltiples genes adicionales de pequeño efecto en la susceptibilidad de DMAE. Por este motivo, las pruebas de riesgo genético utilizando variantes genéticas individuales de susceptibilidad tendrán un valor predictivo limitado.<sup>23,24,34</sup>

El cálculo del riesgo basado en la combinación de todos los alelos de riesgo parece ser más apropiado, pero requiere estimaciones robustas de las puntuaciones de riesgo para cada uno de los loci.<sup>24</sup> Por otra parte, la comprensión de la interacción de los factores ambientales, con la expresión de varios genes y las características clínicas de la retina, es esencial para una predicción de riesgo precisa.<sup>24</sup> Justamente el desarrollo de modelos de riesgos que tengan en cuenta esta interacción facilitaría la identificación de los pacientes en mayor riesgo de desarrollar DMAE o progresar a través de las diferentes etapas de la enfermedad.

Del mismo modo, no podemos olvidar que el objetivo principal de la detección de un riesgo no es adelantar el diagnóstico, sino prolongar la vida o mejorar su calidad.<sup>35-37</sup> Así pues, uno de los principales requisitos que debe cumplir un cribado\*\* es que exista un tratamiento o medidas preventivas eficaces en pacientes en estado presintomático o inicial de la enfermedad, es decir, que se hayan demostrado estrategias de seguimiento o tratamiento específico en ensayos clínicos que puedan beneficiar a las personas con genotipos vinculados al riesgo.

Concretamente, para la DMAE se han evaluado diferentes intervenciones para su prevención o para retardar su progresión. En lo referente a las vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C y E) o minerales (selenio o zinc), una reciente revisión Cochrane (cuatro ensayos clínicos controlados y 62.520 personas incluidas) concluyó que tomar vitamina E o beta-caroteno no prevenía ni retardaba el inicio de la DMAE. Tampoco existía evidencia del papel de los suplementos antioxidantes como vitamina C, luteína y zeaxantina o cualquier otra combinación multivitamínica comercializada.<sup>38</sup> En relación con la utilización de estos productos para ralentizar la progresión de la DMAE diagnosticada\*\*\* (prevención secundaria),<sup>39</sup> los re-

\* La sensibilidad es la probabilidad de que el modelo identifica correctamente los individuos afectados de DMAE y la especificidad, la probabilidad de que el modelo identifica correctamente los individuos sanos.

\*\* La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como «la identificación presuntiva, con la ayuda de unas pruebas, de exámenes o de otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida».<sup>35</sup>

\*\*\* Fundamentalmente basado en el estudio AREDS (Age-Related Eye Diseases Study) que aleatorizó 3.640 pacientes con un seguimiento medio de 6,3 años. Se observó un efecto beneficioso de los antioxidantes (beta-caroteno, vitamina C y vitamina E) y la complementación de zinc en la progresión a DMAE avanzada. En otros ensayos clínicos identificados (12, 2.510 pacientes), de más corta duración, no mostraron este efecto.

visores de la Cochrane concluyeron que la evidencia sobre los efectos beneficiosos de los antioxidantes y las vitaminas era moderada, al proceder de un ensayo clínico realizado en una población americana relativamente bien nutrida y desconocer la generalización de estos resultados a otras poblaciones. Además, aunque generalmente son considerados como seguros, los suplementos vitamínicos pueden tener efectos perjudiciales y se necesita clara evidencia del beneficio antes de que puedan ser recomendados. Respecto al efecto de los ácidos grasos Omega 3 no existen ensayos clínicos que hayan examinado su efecto en la prevención, mientras permanecen pendientes los resultados de su efecto en la progresión hacia la DMAE avanzada.<sup>40</sup> Finalmente, la revisión sobre el papel de las estatinas en retardar el inicio (o la progresión) de la DMAE mostraba que no existen suficientes pruebas de su efecto beneficioso.<sup>41</sup> En consecuencia, no existe una intervención eficaz para los pacientes identificados mediante la detección temprana, con evidencia que la intervención temprana conduce a mejores resultados que el tratamiento tardío de DMAE.

Otro aspecto que considerar es que un test de detección de riesgo debe poseer una buena validez interna (lo más sensible y específica posible) y externa (valor predictivo positivo alto).\* Las pruebas con alta sensibilidad producen pocos falsos negativos, que es lo que importa, y muchos falsos positivos, que luego serán eliminados mediante la aplicación de pruebas más sofisticadas, usualmente más específicas. Lo contrario sucede con una prueba de alta especificidad (acompañada normalmente de una sensibilidad débil).<sup>35</sup> Otro requisito que debe cumplir es que en el análisis costo-beneficio o eficiencia económica, los beneficios superen el costo.

Por último, destacar que todo el método de predicción de riesgo o test genético de detección de riesgo de DMAE tiene que estar validado sobre la población a la que pertenece el individuo evaluado.

En el **Anexo 1** se detallan los criterios para el examen de la viabilidad, efectividad y adecuación de un programa de cribado del Comité de cribado del Reino Unido, es decir, las condiciones de aplicación de un cribado según la enfermedad, la prueba o test, el tratamiento y el programa de cribado.<sup>37</sup>

\* El valor predictivo positivo es la proporción de verdaderos positivos entre los individuos para los que la prueba diagnóstica da positivo y el valor predictivo negativo es la proporción de verdaderos negativos respecto al total de resultados negativos. Son índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica en una población con una determinada proporción de enfermos (prevalencia), por lo que sirven para medir la relevancia de la sensibilidad y especificidad en una determinada población.



# Objetivo

Analizar la evidencia científica disponible en relación con los métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico.



# Metodología

## 1. Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) disponible en relación con los test genéticos de detección de riesgo de DMAE de tipo neovascular, así como de los estudios de asociación de las variantes genéticas de riesgo de DMAE y su progresión y los estudios farmacogenéticos hasta noviembre de 2013.

## 2. Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos y fuentes de información que se relacionan a continuación: Pubmed/Medline, Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessment Database, The Cochrane Library, Cochrane Library Plus y NICE Evidence. También se realizó una búsqueda bibliográfica en el National Human Genome Research Institute (Catalog of Published Genome-Wide Association Studies) y se buscaron documentos e informes de evaluación en buscadores como Tripdatabase y Google.

La limitación temporal se extendió a recuperar aquellas referencias publicadas entre los años 2008 y 2013. Se diseñaron diversas estrategias de filtros metodológicos para recuperar potenciales revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos. Se realizó la búsqueda de estudios de asociación de las variantes genéticas de riesgo de DMAE y su progresión, estudios farmacogenéticos (factores genéticos y respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos) y modelos genéticos de riesgo para conocer la sensibilidad y la especificidad de los test genéticos en el abordaje de la DMAE (**Anexo 2**).

Se revisó manualmente la bibliografía de los artículos seleccionados para identificar posibles estudios no incluidos en la estrategia de búsqueda anterior.

Finalmente, se consultaron diferentes fuentes de información útiles para el estudio del contexto local (datos epidemiológicos de la enfermedad, utilización actual de la tecnología y la práctica clínica habitual, aspectos legales y organizativos, etc.). Entre ellos: OMS/WHO (Organización Mundial de la Salud, [www.who.org](http://www.who.org)), FDA (Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)), INE (Instituto Nacional de Estadística, [www.ine.es](http://www.ine.es)), EMA (European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)). Se contactó con oftalmólogos que tuvieran amplia experiencia en la DMAE.

### 3. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron los estudios que cumplieron los siguientes criterios:

- Diseño de los estudios: RSEC, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y modelos genéticos de riesgo.
- Población de estudio: pacientes de ascendencia europea / caucásicos con DMAE.
- Tipo de publicación: estudios originales.
- Idioma: español, inglés y francés.

Se excluyeron los estudios que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

- Estudios preclínicos.
- Revisiones narrativas, editoriales y artículos de opinión.
- Presentaciones a congresos (resúmenes y pósteres).

La selección de los estudios fue llevada a cabo por un revisor que realizó una lectura de los títulos y resúmenes de los documentos identificados en la búsqueda y cuando estos no estaban disponibles valoró si el título del trabajo respondía al objetivo de la revisión.

Solapamiento de estudios: cuando dos o más manuscritos incluyeron la misma, o prácticamente la misma, población de estudio, se seleccionaron los datos y los resultados disponibles más completos.

### 4. Lectura crítica de los artículos seleccionados. Nivel de calidad de la evidencia científica

Se extrajo información de las características del estudio, de la población, de las intervenciones, de las medidas de resultado y de los resultados principales. Esta información se sintetizó en tablas de evidencia.

Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos según los criterios de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y Human Genome Epidemiology Network (HuGENet).

En los estudios farmacogenéticos, se utilizaron las plantillas para ensayos clínicos aleatorizados de SIGN (**Anexo 3**). En relación con los estudios de asociación de las variantes genéticas de riesgo de DMAE y su progresión, se utilizaron las directrices de lectura y escritura que sugiere HuGE<sup>42</sup>

para la evaluación de la evidencia epidemiológica acumulada en las asociaciones genéticas.

Una revisión HuGE<sup>42</sup> es una revisión sistemática que identifica variantes genéticas humanas en uno o más loci, resume lo que se sabe acerca de la frecuencia de estas variantes en diferentes poblaciones, y se describen las asociaciones de estas variantes con la enfermedad, así como sus interacciones con otros factores de riesgo conocidos. Además, en una revisión HuGE se agrupan las frecuencias alélicas y los efectos genéticos por separado. Se evalúa la calidad de los estudios incluidos según los criterios de Venecia mediante un índice semicuantitativo que asigna tres niveles (una puntuación A indica fuerte credibilidad epidemiológica, B indica moderada y C, débil) para la cantidad de evidencia, la replicación y la protección frente el sesgo. Así, una puntuación de Venecia AAA indica fuerte evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

Se clasificó la evidencia y se formularon las recomendaciones mediante el sistema SIGN (**Anexo 4**).

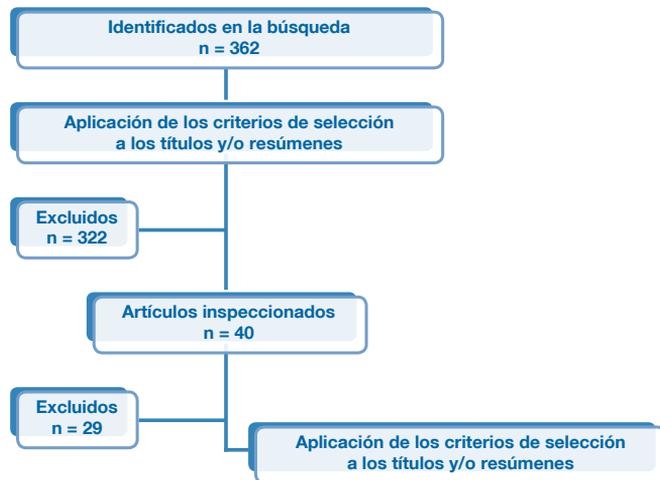


# Resultados

## 1. Selección y características de los estudios

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 362 referencias. Se seleccionaron cuatro metaanálisis<sup>25,27,28,43</sup> de estudios de asociación genética y progresión de DMAE, un ECA<sup>44</sup> de evaluación farmacogenética y seis modelos genéticos de riesgo<sup>34,45-49</sup> (**Anexo 5**). Se excluyeron 351 por no cumplir los criterios de inclusión según la lectura del título y resumen, por tratarse de duplicados, o bien no cumplir los criterios de inclusión una vez hecha la lectura. Los resultados se muestran en la **Figura 1**.

**Figura 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica**



ECA: ensayo clínico aleatorizado

A continuación, se describe brevemente las características de los estudios seleccionados en la RSEC.

### 1.1. Características de los estudios de asociación genética y progresión de la DMAE

En las **Tablas 6 y 7** se muestran las características de los estudios incluidos en relación con la asociación genética y progresión de la DMAE. Tres estudios están relacionados con genes de la vía inflamatoria<sup>25,27,28</sup> y uno con genes del cromosoma 10q26.<sup>43</sup>

### 1.1.1. Genes relacionados con la vía inflamatoria

<b>Tabla 6. Asociación genética y progresión de la DMAE: características de los estudios incluidos en genes relacionados con la vía inflamatoria</b>			
<b>Estudio</b>	<b>Diseño</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Comentarios</b>
Sofat, R [et al.], 2012 <sup>25</sup>	Metaanálisis	Cuantificar los efectos genéticos de polimorfismo Y420H (rs1061170) del gen CFH en personas de ascendencia europea y no europea, evaluar el efecto del genotipo en diferentes grados de la DMAE y el potencial efecto interactivo del tabaquismo.	La calidad de los estudios según los criterios de Venecia <sup>42</sup> obtuvo una puntuación de: <sup>a</sup> – AAA en la población de ascendencia europea. – BCB y BCC en la población de ascendencia japonesa y china, respectivamente.
Thakkinstian, A [et al.], 2011 <sup>28</sup>	Metaanálisis	1. Estimar la prevalencia de los alelos de polimorfismo rs2230199 y rs1047286 del gen C3, según origen étnico; y determinar si existen efectos genéticos sobre la susceptibilidad de la DMAE y, si está presente, estimar la magnitud de ese efecto y el modelo genético subyacente. <sup>b</sup>	Para ambos polimorfismos de C3, según los criterios de Venecia la puntuación fue de: – BAA en la población de ascendencia europea. – No se especifica la puntuación obtenida en la población de ascendencia no europea.
Thakkinstian, A [et al.], 2012 <sup>27</sup>	Metaanálisis	2. Estimar la prevalencia de los alelos polimorfismos del gen C2 (rs9332739 y rs547154) y del gen CFB (rs4151667 y rs641153); y determinar si existen efectos genéticos sobre la susceptibilidad de la DMAE y, si está presente, estimar la magnitud de ese efecto y el posible modo genético de acción.	No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia.

CFH: Factor H del complemento; C3: Componente 3 del sistema del complemento; C2: Componente 2 del sistema del complemento; CFB: Factor B del complemento.

a: Puntuación de Venecia: una puntuación de A indica una fuerte credibilidad epidemiológica, B indica moderada y C débil. Dichas valoraciones se realizan en relación con la cantidad de la evidencia, la replicación y la protección frente el sesgo. Por lo tanto, una puntuación AAA indica fuerte evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

b: Modelo genético: describe la relación entre el genotipo de un individuo y el fenotipo (el individuo está o no afectado por una determinada enfermedad). Los cuatro modelos genéticos más habituales son: codominante, dominante, recesivo y aditivo.

El gen Factor H del complemento (CFH)

En el metaanálisis de Sofat, et al. 2012<sup>25</sup> se incluyeron 42 estudios. Cuarenta publicados hasta agosto de 2008 y los dos nuevos estudios de asociación genética:

- *MRC AMD case-control study* (estudio de casos y controles prospectivo en 1.469 individuos no emparentados de ascendencia europea, con 1.234 casos y 194 controles).
- Estudio caso control anidado dentro del *EUREYE study*\* (se genotipó el polimorfismo Y420H en un subgrupo de individuos, en 686 casos y 604 controles).

El total de individuos estudiados en el metaanálisis fue de 31.580, de los cuales 26.494 eran de ascendencia europea (incluyen 14.174 casos de DMAE) y 5.086 de ascendencia no europea.

Según los autores, la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis de acuerdo con los criterios de Venecia<sup>42</sup> fue de AAA en la población de ascendencia europea, es decir, fuerte evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

El gen del Componente 3 del sistema del complemento (C3)

En el estudio de Thakkinstian, A, et al. 2011<sup>28</sup> se incluyeron 16 estudios de asociación de base poblacional para el polimorfismo rs2230199 (13 se realizaron en un total de 12.770 caucásicos y tres en 1.022 asiáticos) y siete estudios para el polimorfismo rs1047286 (cinco en 8.118 caucásicos y dos en 769 asiáticos), publicados hasta julio de 2010.

La calidad de los estudios incluidos según los criterios de Venecia fue de BAA en la población de ascendencia europea, es decir, moderada cantidad de evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

El gen del Componente 2 del sistema del complemento (C2) y el gen del Factor B del complemento (CFB).

El metaanálisis de Thakkinstian, A, et al. 2012<sup>27</sup> evaluó la asociación entre los polimorfismos del gen C2 (rs9332739 y rs547154) y del gen CFB (rs4151667 y rs641153) y la DMAE en un total de 19 estudios, publicados hasta junio de 2011. El número de individuos incluidos para cada uno de los

\* EUREYE study: estudio transversal que investigó la prevalencia y los factores de riesgo de DMAE en siete países de Europa, incluido España.

polimorfismos varió entre 7.621 y 13.351 en caucásicos y entre 810 y 1.301 en asiáticos.

Según los autores, se siguieron las directrices de HuGENet. No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia. La mayoría de los estudios fueron de casos y controles basados en la clínica, que podrían haber producido sobreestimación de la asociación genética.

### 1.1.2. Genes del cromosoma 10q26 relacionados con la susceptibilidad de DMAE

**Tabla 7. Asociación genética y progresión de la DMAE: características de los estudios incluidos en genes del cromosoma 10q26**

Estudio	Diseño	Objetivos	Comentarios
Tong, Y [et al.], 2010 <sup>43</sup>	Metaanálisis	Examinar la asociación de la DMAE con el polimorfismo rs11200638 G→A del gen HTRA1 y con el polimorfismo rs10490924 G→T del gen ARMS2/LOC387715; y evaluar la magnitud del efecto genético y el posible modo de acción.	No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia.

HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2.

En el estudio de Tong, Y, et al. 2010<sup>43</sup> se incluyeron 16 estudios de casos y controles para el polimorfismo rs11200638 del gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura –HTRA1– (seis se realizaron en un total de 3.543 individuos caucásicos, seis en 1.450 asiáticos orientales y uno en 500 hindúes) y 18 estudios para el polimorfismo rs10490924 del gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2 –ARMS2/LOC387715– (14 en 9.895 caucásicos, tres en 614 asiáticos orientales y uno en 396 hindúes), publicados hasta abril de 2008.

Según los autores, se siguieron las directrices de HuGENet. No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia.

## 1.2. Características de los estudios farmacogenéticos en la DMAE

En la **Tabla 8** se muestran las características del estudio incluido en relación con los factores genéticos y respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos en la DMAE.

Estudio	Diseño	Objetivos	Comentarios
Hagstrom, S [et al], 2013 <sup>44</sup>	ECA. Subestudio genético. Multicéntrico.	Evaluar la relación farmacogenética existente entre la respuesta al tratamiento con ranibizumab o bevacizumab en la DMAE neovascular y los SNP rs1061170 (Y420H) del gen CFH, rs10490924 del gen ARMS2, rs11200638 del gen HTRA1 y rs2230199 del gen C3.	En el subestudio genético se evalúan los resultados de eficacia al año de tratamiento, pero no de seguridad.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; SNP: polimorfismo de nucleótido simple; CFH: Factor H del complemento; HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; C3: Componente 3 del sistema del complemento.

En el subestudio genético de Hagstrom, S, et al. 2013,<sup>44</sup> se evaluó la relación farmacogenética existente entre la respuesta al año de tratamiento con fármacos antiangiogénicos (ranibizumab o bevacizumab) y los cuatro polimorfismos que han mostrado, de manera consistente, estar fuertemente asociados con el desarrollo y progresión de la DMAE y se han postulado que pueden influir en la respuesta a la terapia. Se realizó en 834 pacientes (73 %) de los 1.149 participantes del estudio CATT.

Del estudio CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) cabe destacar que es un ECA multicéntrico, simple ciego y de dos años de duración. Se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con inyecciones intravítreas de 1,25 mg de bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) o 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) en la DMAE neovascular.<sup>44,50,51</sup> El primer año, los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento: (1) ranibizumab dosificación fija (mensualmente), (2) bevacizumab dosificación fija, (3) ranibizumab dosificación variable (tratamiento inicial y si existen señales de actividad de la lesión en la evaluación mensual de seguimiento), (4) bevacizumab dosificación variable. El segundo año se cambió el diseño, los pacientes con tratamiento mensual (grupos 1 y 2) se volvieron a aleatorizar, a dosificación mensual o variable, sin cambio de fármaco. Así pues, el primer año existen cuatro grupos de comparación y en el segundo, seis grupos.

Las variables de resultado se recogieron siguiendo un protocolo estandarizado y los oftalmólogos y examinadores de la función visual estaban enmascarados en relación con el fármaco asignado a los pacientes.<sup>44,50,51</sup> Sin embargo, los pacientes asignados a los grupos de dosificación variable de tratamiento pierden el enmascaramiento. La evaluación de la calidad del estudio CATT, según los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines

Network (SIGN) «Formulario de evaluaciones metodológicas de ensayos clínicos aleatorios», fue considerada de moderada calidad globalmente (incluido el segundo año de tratamiento).

En cada paciente del subestudio<sup>44</sup> se genotiparon los polimorfismos rs1061170 (Y420H) del gen CFH, rs10490924 del gen ARMS2, rs11200638 del gen HTRA1 y rs2230199 del gen C3. El personal del laboratorio desconocía el tratamiento asignado y los datos clínicos del paciente. Al año de tratamiento, se compararon las frecuencias genotípicas con las medidas clínicas de respuesta, incluidas la agudeza visual, las características anatómicas de la DMAE y el número total de inyecciones administradas en los grupos de dosificación variable. Las medidas visuales fueron la media de agudeza visual en letras, la media de cambio en la agudeza visual según el número de letras ganadas o perdidas con relación al valor basal y la ganancia de 15 o más letras de agudeza visual (mejoría de visión). Las características anatómicas de la DMAE evaluadas fueron la presencia de fluido en la tomografía de coherencia óptica o en la angiografía con fluoresceína, el espesor de la retina, el cambio en el espesor total de la fovea y el cambio del tamaño de la lesión.

En general, los 834 pacientes participantes en el subestudio<sup>44</sup> fueron demográficamente comparables con el resto de pacientes vivos que no participaron del estudio CATT (n = 315), excepto que los participantes del subestudio eran dos años más jóvenes ( $p < 0,0001$ ), tenían una mejor agudeza visual basal ( $p = 0,005$ ), un porcentaje más alto de ellos tenían hipertensión ( $p = 0,045$ ) y lesiones ocultas ( $p = 0,04$ ).

### 1.3. Características de los modelos genéticos de detección de riesgo de DMAE

En la **Tabla 9** se muestran las características de los seis estudios incluidos en relación con los modelos genéticos de detección de riesgo de DMAE.

<b>Tabla 9. Características de los modelos genéticos de detección de riesgo de DMAE incluidos</b>			
<b>Modelo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Gen cerca</b>	<b>Comentarios</b>
Grassmann, F [et al.], 2012 <sup>34</sup>	Calcular una puntuación de riesgo genético a partir de 13 SNP de ocho loci de genes.	CFH, ARMS2/HTRA1, CFI, CFB, C3, APOE, LIPC y TIMP3	Incluyó 986 casos y 796 controles, de población ascendencia europea de Alemania. No se incluyeron factores ambientales.

**Tabla 9. Características de los modelos genéticos de detección de riesgo de DMAE incluidos (cont.)**

Modelo	Objetivo	Gen cerca	Comentarios
Hageman, GS [et al.], 2011 <sup>45</sup>	Se evaluó la precisión de un panel de 13 SNP para predecir el riesgo de desarrollar DMAE neovascular en individuos $\geq 60$ años de raza caucásica.	CFH, CFHR4, CFHR5, F13B, C2, CFB, ARMS2/LOC387715, C3	1.709 pacientes con DMAE neovascular y 1.473 controles, de población de ascendencia europea de Estados Unidos y Australia. No se incluyeron factores ambientales.
Spencer, KL [et al], 2011 <sup>46</sup>	Aumentar la precisión en la predicción del riesgo mediante nuevas estrategias de modelado y un panel de cuatro SNP de cuatro loci y factores ambientales (fumador y edad).	CFH, ARMS2/LOC38771, CFB, C3	Se utilizaron dos nuevas estrategias de modelado* en 349 casos y 216 controles, de población de ascendencia europea de Estados Unidos.
Gibson, J [et al], 2010 <sup>47</sup>	Calcular una puntuación de riesgo genético a partir de seis SNP de cuatro loci de genes y factores ambientales (edad, sexo y fumador).	CFH, C3, HTRA1, SERPING1	Incluyó 470 casos y 470 controles, de población de ascendencia europea de Reino Unido.
Seddon, JM [et al], 2009 <sup>48</sup>	Calcular una puntuación de riesgo genético a partir de seis SNP de cinco loci de genes y factores ambientales (IMC, fumador, edad y tratamiento AREDS).	CFH, ARMS2/HTRA1, C2, CFB, C3	De los 1.446 individuos incluidos en el estudio AREDS 279 desarrollaron DMAE, de población de ascendencia europea de Estados Unidos.
Jakobsdottir, J [et al], 2009 <sup>49</sup>	Evaluar la aplicación de curvas de rendimiento diagnóstico en tres SNP de tres loci, de forma individual o conjuntamente.	CFH, ARMS2/HTRA1, C2	640 casos de DMAE avanzada y 142 controles, de población de raza blanca de Estados Unidos.

SNP: polimorfismo de nucleótido simple; CFH: Factor H del complemento; HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; CFI: Factor I del complemento; CFB: Factor B del complemento; C3: Componente 3 del sistema del complemento; APOE: apolipoproteína E; LIPC: lipasa hepática; TIMP3: Inhibidor Tisular de Metaloproteínasa-3; CFHR4: gen relacionado con el factor H del complemento 4; CFHR5: gen relacionado con el factor H del complemento 5; F13B: subunidad B del factor 13 de coagulación; C2: Componente 2 del sistema del complemento; IMC: índice de masa corporal; Tratamiento AREDS (Age-Related Eye Disease Study): suplemento con antioxidantes y minerales; SERPING1: inhibidor peptidasa serpina G1.

\* *Multifactor dimensionality reduction y Grammatical evolution of neural networks.*

El modelo de riesgo genético de Grassmann, F, et al. 2012,<sup>34</sup> calculó una puntuación de riesgo genético a partir de 13 polimorfismos de riesgo conocido en ocho loci en población de ascendencia europea de Alemania. Concretamente, los polimorfismos fueron: rs800292, rs1061170 y rs6677604 del gen CFH; rs10490924 del gen ARMS2; rs4151667 y rs438999 del gen CFB; rs2230199 del gen C3; rs7412 y rs429358 del gen APOE; rs2285714 del gen PLA2G12A; rs493258 y rs10468017 del gen LIPC; y rs9621532 del gen SYN3/TIMP3. No se incluyeron factores ambientales. Se genotiparon los 13 SNP en 986 casos y 796 controles del *Lower Frankonian AMD study*.

El estudio presentó varias limitaciones.<sup>34</sup> Cabe destacar que el análisis se basa en un estudio de casos y controles. De modo que la capacidad predictiva (riesgo absoluto o valor predictivo positivo/negativo) de los grupos de puntuación de riesgo depende de la prevalencia de la DMAE en la población general. Además, los controles eran a menudo los cónyuges de pacientes con DMAE y, por lo tanto, los factores de riesgo no genéticos no podían ser estudiados por las similitudes en los estilos de vida. El estudio incluyó únicamente pacientes con DMAE avanzada (neovasular y atrófica) en uno o ambos ojos, con controles altamente coincidentes, sin signos de DMAE en ningún ojo.

El modelo de riesgo genético de Hageman, GS, et al. 2011,<sup>45</sup> evaluó la precisión de un panel de 13 SNP, sin tener en cuenta los factores ambientales para predecir el riesgo de desarrollar DMAE neovasular en individuos  $\geq 60$  años de raza caucásica. Concretamente, los polimorfismos fueron: rs1061170, rs2274700, rs403846 y rs12144939 del gen CFH; rs1409153 del gen CFHR4; rs1750311 y rs10922153 del gen CFHR5; rs698859 y rs2990510 del gen F13B; rs9332739 del gen C2; rs641153 del gen CFB; rs10490924 del gen ARMS2/LOC387715; y rs2230199 del gen C3.

El panel de 13 SNP fue probado en cohortes de casos-controles y parejas de hermanos de cinco centros universitarios (Iowa, Utah, Columbia, Harvard y Melbourne) para validar la precisión de la prueba de predicción y estimar el riesgo genético de un individuo para desarrollar DMAE neovasular.<sup>45</sup> Se genotiparon los 13 SNP en 1.709 pacientes con diagnóstico de DMAE neovasular y 1.473 controles libres de enfermedad.

El modelo de riesgo genético de Spencer, KL, et al. 2011,<sup>46</sup> evaluó la precisión de un panel de cuatro SNP y factores ambientales (fumar y edad), para predecir el riesgo de desarrollar DMAE. Concretamente, los polimorfismos fueron: rs1061170 del gen CFH; rs641153 del gen CFB; rs10490924 del gen ARMS2/LOC387715; y rs2230199 del gen C3. Se utilizaron nuevas estrategias de modelado\* en 349 casos y 216 controles. Posteriormente, se

\* *Multifactor dimensionality reduction y Grammatical evolution of neural networks.*

probaron los modelos en tres bases de datos diferentes, con un rango de casos que varió entre 85 a 326 y de 54 a 148 en controles. Toda la población era de ascendencia europea de Estados Unidos.

El modelo de riesgo genético de Gibson, J, et al. 2010,<sup>47</sup> calculó una puntuación de riesgo genético a partir de 26 SNP de riesgo conocido, cinco SNP de SERPING1 y factores ambientales (edad, sexo y fumador). El modelo final incluyó seis SNP y los factores ambientales. Concretamente, los polimorfismos fueron: rs11200638 del gen HTRA1; rs1061170, rs1065489 y rs2019727 del gen CFH; rs2509897 del gen SERPING1; y rs2230199 del gen C3. La muestra incluyó 470 casos y 470 controles. Toda la población era de ascendencia europea de Reino Unido.

El modelo de riesgo genético de Seddon JM, et al. 2009,<sup>48</sup> calculó una puntuación de riesgo genético a partir de seis polimorfismos en cinco loci en población de ascendencia europea de Estados Unidos y factores ambientales (IMC, fumador, edad y tratamiento con vitaminas y minerales). Concretamente, los polimorfismos fueron: rs1061170 y rs1410996 del gen CFH, rs10490924 ARMS2/HTRA1, rs9332739 del gen C2, rs641153 del gen CFB y rs2230199 del gen C3. Se genotiparon los seis SNP en 1.446 individuos incluidos en el estudio AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) de los cuales 279 desarrollaron DMAE. El AREDS incluyó un ECA para evaluar el efecto de antioxidantes y suplementos minerales en el riesgo de DMAE y catarata y un estudio longitudinal de DMAE, que finalizó en diciembre de 2005.

El modelo de riesgo genético de Jakobsdottir J, et al. 2009,<sup>49</sup> evaluó la aplicación de curvas de rendimiento diagnóstico, curvas ROC, en tres SNP de tres loci, de forma individual o en conjunto. El modelo final incluyó los tres SNP, con y sin factores ambientales. Concretamente, los polimorfismos fueron: rs1061170 del gen CFH, rs10490924 del gen LOC387715 y rs547154 del gen C2. Se utiliza una muestra de 640 casos de DMAE avanzada y 142 controles, de población de raza blanca de Estados Unidos.

## 2. Resultados de asociación genética y progresión de la DMAE

En las **Tablas 10 y 11** se muestran los principales resultados de los estudios incluidos en relación con la asociación genética y progresión de la DMAE, en población caucásica.

## 2.1. Genes relacionados con la vía inflamatoria

**Tabla 10. Asociación genética y progresión de la DMAE: principales resultados en genes relacionados con la vía inflamatoria, en población caucásica\***

Estudio	Gen (polimorfismo)	Resultados	
		Comparación de alelos	Comparación de genotipos
Sofat, R [et al.], 2012 <sup>25</sup>	CFH (Y420H, rs1061170)	El OR por efecto del alelo C fue: – DMAE avanzada (neovascular y atrófica): 2,27 (IC del 99 %: 2,10 a 2,45), – DMAE neovascular avanzada: 2,28 (IC del 99 %: 2,04 a 2,56) y – DMAE temprana: 1,47 (IC del 99 %: 1,37 a 1,58).	
Thakkinstian, A [et al.], 2011 <sup>28</sup>	C3 (rs2230199)	Combinando la frecuencia del alelo G entre los estudios (excluidos dos estudios sin HWE)** produjo estimaciones de 0,193 (IC del 95 %: 0,181 a 0,205).	Efectos genéticos de GG versus CC (OR1) y CG versus CC (OR2): OR1 agrupada = 1,88 (IC del 95 %: 1,59 a 2,23) y OR2 agrupada = 1,44 (IC del 95 %: 1,33 a 1,56).
	C3 (rs1047286)	La prevalencia combinada del alelo A (excluido un estudio sin HWE) fue de 0,196 (IC del 95 %: 0,181 a 0,211).	Efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2): OR1 agrupada = 1,70 (IC del 95 %: 1,37 a 2,11) y OR2 agrupada = 1,27 (IC del 95 %: 1,15 a 1,41).
Thakkinstian, A [et al.], 2012 <sup>27</sup>	C2 (rs9332739)	La frecuencia combinada del alelo C fue de 2,5 % (IC del 95 %: 2,0 a 3,0) en grupo DMAE y 4,8 % (IC del 95 %: 3,9 a 5,6) en controles. El OR combinado fue de 0,55 (IC del 95 %: 0,46 a 0,65).	Efectos genéticos de CC versus GG (OR1) y GC versus GG (OR2): OR1 agrupado = 0,38 (IC del 95 %: 0,14 a 1,08) y OR2 agrupado = 0,52 (IC del 95 %: 0,45 a 0,61).
	C2 (rs547154)	Excluido un estudio sin HWE, la frecuencia combinada del alelo T fue de 4,6 % (IC del 95 %: 4,0 a 5,2) en grupo DMAE y 9,0 % (IC del 95 %: 7,3 a 10,8) en controles. El OR combinado fue de 0,47 (IC del 95 %: 0,37 a 0,60).	Efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y GT versus GG (OR2): OR1 agrupado = 0,23 (IC del 95 %: 0,11 a 0,48) y OR2 agrupado = 0,48 (IC del 95 %: 0,42 a 0,56).

**Tabla 10. Asociación genética y progresión de la DMAE: principales resultados en genes relacionados con la vía inflamatoria, en población caucásica\* (cont.)**

Estudio	Gen (polimorfismo)	Resultados	
		Comparación de alelos	Comparación de genotipos
Thakkinstian, A [et al.], 2012 <sup>27</sup>	CFB (rs4151667)	La frecuencia combinada del alelo A fue de 2,4% (IC del 95%: 2,1 a 2,7) en grupo DMAE y 4,7% (IC del 95%: 4,4 a 5,1) en controles. El OR combinado (A versus T) fue de 0,54 (IC del 95%: 0,45 a 0,64).	Efectos genéticos de AA versus TT (OR1) y AT versus TT (OR2): OR1 agrupado = 0,99 (IC del 95%: 0,28 a 3,58) y OR2 agrupado = 0,50 (IC del 95%: 0,42 a 0,61).
	CFB (rs641153)	La frecuencia combinada del alelo A fue de 4,1% (IC del 95%: 3,1 a 5,2) en grupo DMAE y 9,6% (IC del 95%: 7,9 a 11,3) en controles. El OR combinado (A versus G) fue de 0,40 (IC del 95%: 0,31 a 0,52).	Efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2): OR1 agrupado = 0,26 (IC del 95%: 0,14 a 0,48) y OR2 agrupado = 0,42 (IC del 95%: 0,37 a 0,48).

Población caucásica: población de ascendencia europea; CFH: Factor H del complemento; IC del 99%: intervalo de confianza del 99%; C3: Componente 3 del sistema del complemento; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; C2: Componente 2 del sistema del complemento; CFB: Factor B del complemento.

\* Solamente se muestran los resultados en población caucásica. Los resultados en población de ascendencia no europea están disponibles en el **Anexo 5**.

\*\* Equilibrio Hardy-Weinberg (HWE): desviaciones de este equilibrio pueden ser indicativas de errores de genotipado o existencia de factores que podrían afectar a las frecuencias alélicas diferentes del rasgo en estudio. Si no se examina puede dar lugar a asociaciones espurias.

## El gen CFH

El gen CFH codifica una proteína que actúa como regulador de la activación basal de la vía alternativa de la cascada del complemento. Los portadores del polimorfismo Y420H (rs1061170) del gen CFH parecen tener un mayor riesgo de DMAE.<sup>25</sup> Según el metaanálisis de Sofat, et al. 2012,<sup>25</sup> en población de ascendencia europea está asociado de forma significativa con todas las fases de la DMAE e incrementa el riesgo de DMAE avanzada en aproximadamente dos veces. Concretamente, el OR por efecto del alelo C en la DMAE avanzada (neovascular y atrófica) fue de 2,27 (IC del 99%: 2,10 a 2,45; 18 estudios; 6.231 casos), en la DMAE neovascular avanzada de 2,28 (IC del 99%: 2,04 a 2,56; 10 estudios; 3.795 casos) y en la DMAE temprana de 1,47 (IC del 99%: 1,37 a 1,58; 13 estudios; 5.224 casos) (**Tabla 10**).

No se observó evidencia del efecto modificador del tabaquismo, aunque ambas exposiciones incrementaron independientemente el riesgo de DMAE.

## El gen C3

En el estudio de Thakkinstian, A, et al. 2011,<sup>28</sup> el resultado de la frecuencia estimada de los alelos de riesgo de los polimorfismos rs2230199 y rs1047286 del gen C3 en caucásicos (19,3 % y 19,6 %, respectivamente) es indicativo de un efecto importante a nivel poblacional (**Tabla 10**).

En relación con la frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles, en el polimorfismo rs2230199 (efectos genéticos de GG versus CC (OR1) y CG versus CC (OR2)), se observó una moderada heterogeneidad entre los estudios en población caucásica para ambos OR. Se estimó que los genotipos GG y GC tenían un 88 % y un 44 % más de riesgo de presentar DMAE que los genotipos CC, respectivamente (OR1 agrupada = 1,88, IC del 95 %: 1,59 a 2,23; OR2 agrupada = 1,44, IC del 95 %: 1,33 a 1,56). El análisis de subgrupos, basado solo en casos avanzados de enfermedad, mostró efectos genéticos más homogéneos que los casos que tenían mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE. Además, los efectos genéticos fueron más fuertes en los casos avanzados que en los casos mixtos (los genotipos GG y GC presentaron 2,3 y 1,7 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos CC y con los riesgos correspondientes de 1,6 y 1,3 veces en los casos mixtos).

En el polimorfismo rs1047286, al evaluar los efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2), se observó una heterogeneidad moderada entre los estudios en población caucásica para el OR1 ( $I^2 = 31,6\%$ ) y elevada para OR2 ( $I^2 = 82,4\%$ ). Se estimó que los genotipos AA y GA tenían un 70 % y un 27 % más de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupada = 1,70, IC del 95 %: 1,37 a 2,11; OR2 agrupada = 1,27, IC del 95 %: 1,15 a 1,41). También se observó que en el análisis de subgrupos, los efectos genéticos se diluyen en los casos mixtos (los genotipos AA y GA presentaron 1,98 y 1,51 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos GG y con los riesgos correspondientes de 1,62 y 1,21 veces en los casos mixtos).

Teniendo en cuenta la estimación del parámetro  $\lambda^*$  (0,71 para rs2230199 y 0,63 para rs1047286), el modo de acción genético podría ser aditivo o dominante para ambos SNP. Además, los riesgos atribuibles poblacionales para los genotipos combinados GG/CG y AA/GA son 8,6 % y 5,9 %, es decir, los polimorfismos de C3 rs2230199 y rs1047286 contribuyen con alrededor del 5 %-9 % de todos los casos de DMAE en la población de ascendencia europea.

\* Parámetro  $\lambda$ : un valor cercano a 0, 1 y 0,5 sugiere un modelo recesivo, dominante y aditivo, respectivamente.

## El gen C2 y el gen CFB

Según el estudio de Thakkinstian, A, et al. 2012,<sup>27</sup> los alelos protectores de los polimorfismos del gen C2 (rs9332739 y rs547154) y del gen CFB (rs4151667 y rs641153) son raros en caucásicos, con frecuencias entre 4,7 % y 9,6 % (**Tabla 10**).

En relación con la frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles, en el polimorfismo rs9332739 del gen C2 –efectos genéticos de CC versus GG (OR1) y GC versus GG (OR2)–, entre los estudios en población caucásica se observó una leve heterogeneidad para el OR2 ( $I^2 = 25,1\%$ ). Se estimó que los genotipos CC y GC tenían un 62 % y un 48 % menos de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupado = 0,38, IC del 95 %: 0,14 a 1,08; OR2 agrupado = 0,52, IC del 95 %: 0,45 a 0,61).

En el polimorfismo rs547154 del gen C2 –efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y GT versus GG (OR2)–, entre los estudios en población caucásica se observó una moderada heterogeneidad para el OR2 ( $I^2 = 40,6\%$ ). Se estimó que los genotipos TT y GT tenían un 77 % y un 52 % menos de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupado = 0,23, IC del 95 %: 0,11 a 0,48; OR2 agrupado = 0,48, IC del 95 %: 0,42 a 0,56).

En el polimorfismo rs4151667 del gen CFB –efectos genéticos de AA versus TT (OR1) y AT versus TT (OR2)–, entre los estudios en población caucásica se observó homogeneidad para ambos OR. Se estimó un OR1 agrupado = 0,99 (IC del 95 %: 0,28 a 3,58) y un OR2 agrupado = 0,50 (IC del 95 %: 0,42 a 0,61).

En el polimorfismo rs641153 del gen CFB –efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2)–, entre los estudios en población caucásica se observó una elevada heterogeneidad para el OR2 ( $I^2 = 65,3\%$ ). Se estimó que los genotipos AA y GA tenían un 74 % y un 58 % menos de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupado = 0,26, IC del 95 %: 0,14 a 0,48; OR2 agrupado = 0,42, IC del 95 %: 0,37 a 0,48).

En general, los resultados observados en el análisis de subgrupos en estudios en población caucásica, basados solo en casos avanzados de enfermedad, fueron similares a los análisis globales de ambos OR en cada polimorfismo.

Teniendo en cuenta la estimación del parámetro  $\lambda$  en estudios en población caucásica (0,69 para rs9332739, 0,53 para rs547154, 0,70 para rs4151667 y 0,72 para rs641153), el modo de acción genético podría ser aditivo o dominante para los cuatro SNP. Por otra parte, los riesgos atribuibles poblacionales para los anteriores polimorfismos fueron 2,0 %, 5,0 %, 2,2 %

y 6,0 %, respectivamente, es decir, en la población de ascendencia europea contribuyen en una reducción absoluta del riesgo de todos los tipos de DMAE entre el 2,0 % y el 6,0 %.

## 2.2. Genes del cromosoma 10q26 relacionados con la susceptibilidad de DMAE

**Tabla 11. Asociación genética y progresión de la DMAE: principales resultados en genes del cromosoma 10q26, en población caucásica\***

Estudio	Gen (polimorfismo)	Resultados	
		Comparación de alelos	Comparación de genotipos
Tong, Y [et al.], 2010 <sup>43</sup>	HTRA1 (rs11200638)	La frecuencia combinada del alelo A de riesgo entre los controles fue de 23,25 % (IC del 95 %: 18,41 a 28,09). El OR efectos aleatorios (A versus G) fue de 2,981.	Efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y AG versus GG (OR2): OR1 = 10,130 (IC del 95 %: 6,323 a 0,574) y OR2 = 2,347 (IC del 95 %: 1,918 a 2,910).
	ARMS2/LOC387715 (rs10490924)	La frecuencia combinada del alelo T de riesgo entre los controles fue de 21,62 % (IC del 95 %: 17,41 a 28,83). El OR efectos aleatorios (T versus G) fue de 2,794.	Efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y TG versus GG (OR2): OR1 = 7,570 (IC del 95 %: 5,326 a 10,850) y OR2 = 2,424 (IC del 95 %: 2,062 a 2,865).

HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; Población caucásica: población de ascendencia europea; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

\* Solamente se muestran los resultados en población caucásica. Los resultados en población de ascendencia no europea están disponibles en el **Anexo 5**.

En el estudio de Tong, Y, et al. 2010,<sup>43</sup> el resultado de la frecuencia estimada de los alelos de riesgo de los polimorfismos rs11200638 del gen HTRA1 y rs10490924 del gen LOC387715/ARMS2 (32,33 % [IC del 95 %: 26,29 a 38,38] y 25,17 % [IC del 95 %: 17,33 a 33,00], respectivamente),\* es indicativo de un efecto importante a nivel poblacional. En ambos polimorfismos la frecuencia de los alelos de riesgo en asiáticos fue significativamente mayor que en caucásicos ( $p \leq 0,0001$ ) (**Tabla 11**). Sin embargo, la magnitud del efecto fue similar en ambas poblaciones. Concretamente, los individuos con el alelo A experimentaron un aumento del riesgo de DMAE de 2,80 veces

\* En el cálculo se incluyeron los estudios de población caucásica y asiática.

en comparación con los individuos con el alelo G (OR efectos aleatorios = 2,910, IC del 95 %: 2,552 a 3,318) y los individuos con el alelo T experimentaron un aumento del riesgo de DMAE de 2,734 veces en comparación con los individuos con el alelo G (OR efectos aleatorios = 2,734, IC del 95 %: 2,366 a 3,158).

En el análisis global de la frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles, en el polimorfismo rs11200638 del gen HTRA1 —efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y AG versus GG (OR2)—, se observó un aumento significativo del riesgo de DMAE en los pacientes homocigóticos para la variante del alelo A (genotipo AA) de 8,5 veces y en los heterocigóticos (genotipo AG) de 2,3 veces (OR1= 8,469, IC del 95 %: 6,766 a 10,710; OR2 = 2,243, IC del 95 %: 1,969 a 2,559; efectos aleatorios Bayesiano). Además, se observó una moderada heterogeneidad entre los estudios en pacientes homocigóticos ( $I^2=37,5\%$ ). La estratificación según origen étnico indicó una variación considerable en el tamaño de los efectos entre las poblaciones asiáticas (OR1 = 7,100 y OR2 = 2,009) y caucásicas (OR1 = 10,130 y OR2 = 2,347). Entre los estudios del genotipo homocigótico AA se encontró un grado moderado de heterogeneidad en ambas poblaciones (asiáticos:  $I^2=57,1\%$ ; caucásicos:  $I^2=62,1\%$ ), pero no en los heterocigóticos.

En el polimorfismo rs10490924 del gen LOC387715/ARMS2 —efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y TG versus GG (OR2)—, se observó un aumento significativo del riesgo de DMAE en los pacientes homocigóticos para la variante del alelo T (genotipo TT) de 7,5 veces y en los heterocigóticos (genotipo TG) de 2,4 veces (OR1 = 7,512, IC del 95 %: 5,703 a 9,659; OR2 = 2,353, IC del 95 %: 2,072 a 2,665; efecto aleatorio bayesiano). La estratificación según origen étnico no indicó ninguna variación considerable en el tamaño de los efectos en la población caucásica (OR1 = 7,570, IC del 95 %: 5,326 a 10,850; OR2 = 2,424, IC del 95 %: 2,062 a 2,865; efectos aleatorios bayesianos). Entre los estudios para el genotipo homocigótico AA se encontró un grado moderado de heterogeneidad en ambas poblaciones (asiáticos:  $I^2=57,1\%$ ; caucásicos:  $I^2=62,1\%$ ), pero no en los heterocigóticos. Entre los estudios se observó un grado moderado de heterogeneidad para el genotipo TT entre caucásicos y para el genotipo TG en ambas poblaciones.

En ambos polimorfismos, el análisis de subgrupos mostró que los efectos genéticos fueron más fuertes en los casos de DMAE neovascular que en los casos que tenían mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE (DMAE combinada). Concretamente, para el polimorfismo rs11200638 del gen HTRA1, los genotipos AA y AG presentaron 10,110 y 2,647 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos GG y con los riesgos correspondientes de 7,087 y 1,931 veces en

la DMAE combinada. Asimismo, para el polimorfismo rs10490924 del gen LOC387715/ARMS2, los genotipos TT y TG presentaron 8,567 y 2,519 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos GG y con los riesgos correspondientes de 7,021 y 2,285 veces en la DMAE combinada.

La estimación del parámetro  $\lambda$  (0,378 para rs11200638 y 0,426 para rs10490924) sugirió un modo de acción de moderada codominancia genética para ambos polimorfismos.

Los riesgos atribuibles poblacionales para los genotipos combinados AA/AG y TT/GT son 56,0 % (63,5 % en asiáticos, 48,5 % en caucásicos, 61,3 % en la DMAE neovascular y 51,1 % en la DMAE combinada) y 47,9 % (55,4 % en asiáticos, 44,1 % en caucásicos, 56,8 % en la DMAE neovascular y 42,4 % en la DMAE combinada). Por tanto, los polimorfismos HTRA1 (rs11200638) y LOC387715/ARMS2 (rs10490924), según los resultados de este estudio, están implicados en aproximadamente la mitad de todos los casos de DMAE, especialmente en la DMAE neovascular.

### 3. Resultados de farmacogenética en la DMAE

En el subestudio genético de Hagstrom, S, et al. 2013,<sup>44</sup> las frecuencias genotípicas para cada SNP analizado resultaron equilibradas entre los cuatro grupos de tratamiento, fármacos (bevacizumab o ranibizumab) y régimen de dosificación (fija o variable). Para cada medida de respuesta al año de tratamiento se evaluó la interacción entre genotipos y grupo de tratamiento y el efecto de los alelos de riesgo, y no se observaron diferencias según grupo de tratamiento, fármaco o dosificación. Por todo ello, los resultados de los 834 pacientes se presentan como un solo grupo.

El número de alelos de riesgo para cada genotipo fue considerado como 0, 1 o 2, según el número de copias de alelos de riesgo y debido a la complejidad genética de la DMAE, y se examinaron los efectos aditivos según el número total de alelos de riesgo a partir de los cuatro SNP. En la **Tabla 12** se muestra la distribución de las frecuencias de los genotipos para cada polimorfismo y el número total de alelos de riesgo. Se observó que el 26,98 % (225) de los pacientes tenían cinco o más alelos de riesgo.

**Tabla 12. Distribución de las frecuencias de los genotipos para cada polimorfismo y el número total de alelos de riesgo en pacientes con DMAE (n = 834)**

Estudio	Gen (polimorfismo)	Genotipo*	N (%)
Hagstrom, S [et al.], 2013 <sup>44</sup>	CFH (rs1061170)	CC	270 (32,37)
		TC	391 (39,93)
		TT	173 (20,74)
	ARMS2 (rs10490924)	TT	170 (20,38)
		GT	398 (47,72)
		GG	266 (31,89)
	HTRA1 (rs11200638)	AA	162 (19,42)
		AG	398 (47,72)
		GG	274 (32,85)
	C3 (rs2230199)	GG	56 (6,71)
		CG	318 (38,13)
		CC	460 (55,16)
	Nº de alelos de riesgo	0-1	123 (14,75)
		2	141 (16,91)
		3	175 (20,98)
4		170 (20,38)	
≥5		225 (26,98)	

CFH: Factor H del complemento; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; C3: Componente 3 del sistema del complemento.

\* Los alelos de riesgo son C para el gen CFH, T para ARMS2, A para HTRA1 y G para C3.

En relación con los resultados para cada una de las tres medidas visuales evaluadas al año de tratamiento no se observaron asociaciones con los genotipos o con el número total de alelos de riesgo a partir de los cuatro SNP. La asociación más fuerte fue entre la media de agudeza visual en letras con C3 ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, la asociación fue para una mejor agudeza visual entre los pacientes homocigóticos para el alelo de riesgo (GG).

Tampoco se observaron asociaciones con los genotipos o con el número total de alelos de riesgo a partir de los cuatro SNP y cada uno de los cinco resultados anatómicos evaluados al año de tratamiento de la DMAE. La asociación más fuerte fue entre la media de cambio del espesor foveal total de la retina con CFH ( $p = 0,03$ ), donde la asociación fue de menor mejoría (disminución, 142  $\mu\text{m}$ ) entre los homocigóticos para el alelo de riesgo (CC) y la mayor mejoría (disminución, 188  $\mu\text{m}$ ) entre los heterocigóticos para el alelo de riesgo (CT).

Asimismo, entre los participantes de los dos grupos de dosificación variable (tratamiento inicial y si existen señales de actividad de la lesión en la

evaluación mensual de seguimiento), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de inyecciones administradas entre los diferentes genotipos o entre el número total de alelos de riesgo a partir de los cuatro SNP.

## 4. Resultados de los modelos genéticos de riesgo de DMAE

En la **Tabla 13** se muestran los principales resultados de los seis modelos genéticos de riesgo de DMAE incluidos.

Modelo	Factores en el modelo	AUC	Sensibilidad	Especificidad
Grassmann, F [et al.], 2012 <sup>34</sup>	13 SNP	0,82	7,9 %*	99,9 %*
Hageman, GS [et al.], 2011 <sup>45</sup>	13 SNP	0,80	82 %	63 %
Spencer, KL [et al.], 2011 <sup>46</sup>	4 SNP y factores ambientales (fumador y edad)	0,84 (IC del 95 %: 0,81 a 0,88)	77 %	74,1 %
Gibson, J [et al.], 2010 <sup>47</sup>	6 SNP y dos factores ambientales	0,83 (IC del 95 %: 0,81 a 0,86)	76 %	76 %
Seddon, JM [et al.], 2009 <sup>48</sup>	6 SNP y factores ambientales (IMC, fumador, edad y tratamiento AREDS)	0,82	83 %	68 %
Jakobsdottir, J [et al.], 2009 <sup>49</sup>	3 SNP	0,79** (IC del 95 %: 0,74 a 0,83)	74 %	69 %

SNP: polimorfismo de nucleótido simple; AUC: área bajo la curva ROC; IMC: índice de masa corporal; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

\* Estos valores de especificidad y sensibilidad corresponden a la categoría más alta de riesgo.

\*\* Valor sin factores ambientales. Al realizar el modelo anterior ajustado por edad, sexo y tabaquismo el AUC fue de 0,82.

En el modelo de Grassmann, F, et al. 2012,<sup>34</sup> el área bajo la curva ROC (AUC) mostró una buena exactitud discriminadora de la puntuación de riesgo genético a partir de los 13 SNP incluidos, con un valor de 0,82, que fue

confirmada en un enfoque de validación cruzada.\* Es decir, el modelo tenía buena habilidad para clasificar correctamente a los individuos con y sin enfermedad en la muestra estudiada. Los pacientes menores de 75 años tenían una media de puntuación de riesgo genético significativamente mayor (1,87, IC del 95 %: 1,69 a 2,05) que los pacientes  $\geq 75$  años (1,45, IC del 95 %: 1,36 a 1,54).

Estableció un sistema de clasificación en cinco categorías (formado por intervalos de igual tamaño de la puntuación de riesgo genético) para distinguir sujetos con riesgo genético alto o bajo.<sup>34</sup> La categoría más alta contenía el 7,92 % de los casos de DMAE, pero solo el 0,13 % de los controles. En contraste, las dos categorías más bajas contenían conjuntamente solo el 9,8 % de los casos, pero el 48,7 % de los controles. De acuerdo con los datos de HapMap, que reflejan una población general, la proporción de sujetos en los dos grupos de riesgo combinado más bajo era 48,9 % y 0,5 % en el grupo de riesgo más alto. Los riesgos relativos fueron aproximados como OR para cada categoría de puntuación de riesgo genético utilizando la categoría media como referencia y se observó que estas categorías podían describir eficazmente los riesgos genéticos para la DMAE. La categoría más alta de puntuación de riesgo genético identifica los pacientes con DMAE con una sensibilidad de 7,9 % y una especificidad del 99,9 % en comparación con las cuatro categorías más bajas.

En la fase de validación del modelo de Hageman, GS, et al. 2011<sup>45</sup> en población de ascendencia europea de Estados Unidos y Australia, el AUC fue de 0,80, con un 82 % de sensibilidad y 63 % de especificidad, similar a modelos anteriores que incluyeron factores de riesgo ambientales y evaluaron otros SNP. El valor predicativo positivo para los valores de prevalencia 5,5 %, 10 % y 15 %, fueron de 0,11, 0,20 y 0,28, respectivamente. Todos los valores predictivos negativos para esas mismas prevalencias estaban por encima del 0,95.

Los resultados principales de los modelos de Spencer, KL, Gibson, J, Seddon JM y Jakobsdottir, J<sup>46-49</sup> se muestran en la **Tabla 13** y en el **Anexo 5.6**.

\* Validación cruzada: se emplea un conjunto de entrenamiento (*training set*) para ajustar un modelo o clasificador y un conjunto de prueba (*test set*) para evaluar su capacidad predictiva, mediante el error de predicción u otra medida.



# Discusión

Según los resultados de esta revisión sistemática, no se dispone de suficiente evidencia científica sobre los métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico.

En la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron cuatro metaanálisis de estudios de asociación genética y progresión de DMAE,<sup>25,27,28,43</sup> donde se siguieron las directrices de HuGENet para la evaluación de la evidencia epidemiológica acumulada en las asociaciones genéticas.<sup>42</sup> En relación con los resultados relacionados con genes de la vía inflamatoria en la población de ascendencia europea, se observó que los portadores del polimorfismo Y420H (rs1061170) del gen CFH está asociado de forma significativa con todas las fases de la DMAE e incrementa el riesgo de DMAE avanzada en aproximadamente dos veces.<sup>25</sup> También, se estimó que en individuos portadores de los alelos de polimorfismo rs2230199 y rs1047286 del gen C3 se incrementa el riesgo de DMAE en aproximadamente 1,8 veces y que dichos polimorfismos contribuyen con alrededor del 5 al 9 % de todos los casos de DMAE.<sup>28</sup> Por otra parte, los individuos portadores de los alelos preventivos rs9332739 y rs547154 del gen C2 disminuirán el riesgo de DMAE en aproximadamente el 45 % y el 53 %, respectivamente.<sup>27</sup> Asimismo, los portadores de los alelos preventivos rs4151667 y rs641153 del gen CFB lo disminuirán aproximadamente el 46 % y el 59 %.<sup>27</sup> El efecto de estos alelos de C2/CFB en la población contribuye en una reducción absoluta del riesgo de todos los tipos de DMAE entre el 2,0 % y el 6,0 %.<sup>27</sup>

En relación con los resultados relacionados con genes del cromosoma 10q26 en la población de ascendencia europea, los polimorfismos rs11200638 del HTRA1 y rs10490924 del gen LOC387715/ARMS2 están implicados en aproximadamente la mitad de todos los casos de DMAE, especialmente en la DMAE neovascular.<sup>43</sup>

Tal y como se ha comentado con anterioridad en este documento, no podemos olvidar que el objetivo principal de un test de detección de riesgo no es adelantar el diagnóstico sino prolongar la vida o mejorar su calidad. Así pues, uno de los principales requisitos para la utilización de un test de detección de riesgo es que exista un tratamiento o medidas preventivas eficaces en pacientes en estado presintomático o inicial de la enfermedad. Sin embargo, no existe una intervención eficaz en los pacientes identificados mediante la detección temprana, para la prevención o para retardar la progresión de la enfermedad, con evidencia que esta intervención temprana conduce a mejores resultados que el tratamiento tardío de DMAE.

Asimismo, en el estudio farmacogenético seleccionado, subestudio ge-

nético CATT,<sup>44</sup> se indica que a pesar de que los polimorfismos rs1061170 (Y420H) del gen CFH, rs10490924 del gen ARMS2, rs11200638 del gen HTRA1 y rs2230199 del gen C3 pueden predecir el desarrollo de la DMAE, no predicen la respuesta al tratamiento con ranibizumab o bevacizumab.

Aunque la evaluación de la calidad del estudio CATT, según los criterios de la SIGN, fue considerada de moderada calidad globalmente (incluido el segundo año de tratamiento), la cohorte de pacientes del estudio CATT es una población ideal para estudiar la relación farmacogenética entre la respuesta al año de tratamiento con fármacos antiangiogénicos y los cuatro polimorfismos que han mostrado, de manera consistente, estar fuertemente asociados con el desarrollo y progresión de la DMAE y se han postulado que pueden influir en la respuesta a la terapia.

En las medidas clínicas estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento según genotipo.<sup>44</sup> Concretamente, no había alelos de alto riesgo que predijeran la agudeza visual final o el cambio en la agudeza visual, el grado de respuesta anatómica o el número de inyecciones administradas en los grupos de dosificación variable. Además, la respuesta no varía según el número total de alelos de riesgo presentes a partir de los cuatro SNP. La falta de asociación fue similar en ambos fármacos (ranibizumab o bevacizumab) y régimen de dosificación (fija o variable). No obstante, en dos casos se observó una asociación estadística marginal al año de tratamiento.<sup>44</sup> En primer lugar, mostraron una mejor agudeza visual los pacientes homocigóticos para el alelo de riesgo del gen C3 ( $p = 0,03$ ). Esto es lo contrario de lo que cabría esperar si los alelos de riesgo del gen C3 influyen negativamente en la respuesta al tratamiento. En segundo lugar, en la media de cambio del espesor foveal total de la retina, la asociación fue de menor mejoría entre los homocigóticos para el alelo de riesgo del gen CFH ( $p = 0,03$ ) y la de mayor mejoría entre los heterocigóticos para el alelo de riesgo del gen CFH, lo que no sería de esperar si la presencia del alelo de riesgo realmente influye en la respuesta clínica. Además, ambos casos fueron aislados y, debido a los ajustes para comparaciones múltiples, no alcanzaron el nivel de significación estadística ( $p \leq 0,01$ ).

En el subestudio genético se muestran los resultados de eficacia del tratamiento, pero no los de seguridad. Cabe señalar que los resultados del estudio CATT a los dos años de tratamiento, bevacizumab y ranibizumab tenían efectos equivalentes sobre la agudeza visual cuando se administran de acuerdo con el mismo régimen de dosificación.<sup>50,51</sup> Las tasas de muerte, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular fueron similares en los pacientes que recibieron bevacizumab o ranibizumab ( $p > 0,60$ ). Sin embargo, la proporción de pacientes con eventos adversos sistémicos graves (principalmente hospitalizaciones) fue más alta con bevacizumab que con ranibizumab. Concretamente, al año de tratamiento fueron de 24,1 % y 19,0 %,

respectivamente, y al segundo año de 39,9 % y 31,7 %, respectivamente, con un exceso de eventos distribuidos ampliamente en categorías de enfermedad no identificados en estudios anteriores como áreas de preocupación. Por este motivo, se requieren más estudios para valorar estos nuevos aspectos de seguridad del bevacizumab, incluidos los factores genéticos.

Así pues, este subestudio reafirma la posición de la American Academy of Ophthalmology, que no recomienda los test genéticos rutinarios para la detección de riesgo de DMAE, hasta que se hayan demostrado estrategias de seguimiento o tratamiento específico en ensayos clínicos que puedan beneficiar a las personas con genotipos vinculados al riesgo.

En relación con los seis modelos genéticos de riesgo de DMAE seleccionados en la presente revisión, en general, presentaron valores intrínsecos (sensibilidad, especificidad y AUC) similares a pesar de que los factores (genéticos y ambientales) incluidos para la predicción del riesgo eran muy distintos e incluso se emplearon estrategias estadísticas de modelado diferentes. Estos modelos requieren ser validados en estudios prospectivos a largo plazo y sobre la población a la que pertenece el individuo del cual se quiera predecir el riesgo. Concretamente, ninguno de estos modelos se ha validado en población española de ascendencia europea.

No obstante, a nivel nacional de todos los documentos identificados y a pesar de que ninguno de ellos ha resultado seleccionado al no cumplir los requisitos de esta RSEC, cabe destacar dos artículos originales que guardan relación con la susceptibilidad genética de DMAE<sup>52,53</sup> y la patente de un nuevo método para la predicción del riesgo de desarrollar DMAE en la población española.<sup>54</sup>

En uno de los estudios, en 101 pacientes con DMAE y 91 controles, se observó que la presencia de haplotipos que combinaban los genotipos que habían demostrado aumentar el riesgo de DMAE en estudios previos (polimorfismos rs1410996 del gen CFH, el rs10940923 de ARMS2 y HTRA1-625), fue más frecuente en el grupo con DMAE que en el grupo control y parece aumentar el riesgo de padecer la enfermedad en la población española.<sup>52</sup> Según los resultados del otro estudio, en 151 pacientes con DMAE neovascular y 91 controles emparejados por edad, los polimorfismos rs699947 y rs833061 del gen VEGF A y rs2071559 del gen VEGFR2 no estaban asociados con la susceptibilidad de DMAE en la población española.<sup>53</sup>

En relación con la patente del nuevo método para la predicción del riesgo de desarrollar DMAE en la población caucásica española,<sup>54</sup> señalar que el procedimiento de detección múltiple es el método PCR multiplex seguido de minisequenciación. Los siete SNP incluidos en el estudio de riesgo de desarrollar DMAE son rs800292 del gen CFH-E2, rs6677604 del gen CFHI-12, rs4151667 del gen CFB-E1, rs12614 y rs641153 del gen CFB-E2, rs10490924 del gen LOC387715 y rs388862 del gen CFHR1. Para validar el método

diagnóstico y establecer una estimación del riesgo de padecer DMAE, las muestras biológicas se obtuvieron de 191 individuos sanos y 259 individuos que padecían DMAE. El AUC fue de 79,1 (IC del 95 %: 75 a 83,2) y con una sensibilidad y especificidad aproximada al 70 %. Este nuevo método también requiere ser validado en un estudio prospectivo a largo plazo.

En consecuencia, no existe un criterio definido de selección del subconjunto de mutaciones que debe incluir el test genético de riesgo de DMAE neovascular en la población española de origen caucásico.

# Conclusiones

Según los resultados de esta revisión sistemática, no se dispone de suficiente evidencia científica para la aplicación rutinaria de métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico. A pesar que la DMAE cumple los criterios para un programa de cribado poblacional respecto a la enfermedad, no los cumple con relación a que:

- No existe una intervención eficaz en los pacientes identificados mediante la detección temprana, para la prevención o para retardar la progresión de la enfermedad, con evidencia que esta intervención temprana conduce a mejores resultados que el tratamiento tardío de DMAE.
- No se ha demostrado ningún tratamiento específico en ensayos clínicos que puedan beneficiar a las personas con genotipos vinculados al riesgo. Pues los cuatro polimorfismos que han mostrado, de manera consistente, estar fuertemente asociados con el desarrollo y progresión de la DMAE no predicen la respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos (ranibizumab o bevacizumab).
- A pesar de que los seis modelos genéticos de riesgo de DMAE seleccionados presentaron buena validez interna (área bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad), no están validados en la población española de origen caucásico. Además, estos modelos requieren ser validados en estudios prospectivos a largo plazo.
- No existe un criterio definido de selección del subconjunto de mutaciones que debe incluir el test genético de riesgo de DMAE neovascular en población española de origen caucásico
- Finalmente, no se han identificado estudios de análisis costo-beneficio o de eficiencia económica. Así pues, se desconoce si los beneficios superan el coste de la aplicación rutinaria de los test genéticos de detección de riesgo de DMAE neovascular.



# Recomendaciones

No se recomiendan los métodos de predicción de riesgo o test genéticos de detección de riesgo de DMAE de forma rutinaria, hasta que se hayan demostrado estrategias de seguimiento o tratamiento específico en ensayos clínicos que puedan beneficiar a las personas con genotipos vinculados al riesgo.



# Anexos



# Anexo 1. Condiciones de aplicación de un cribado

## **Criterios para el examen de la viabilidad, efectividad y adecuación de un programa de cribado, según el Comité de cribado del Reino Unido:<sup>37</sup>**

### *La enfermedad*

1. La enfermedad debe ser un problema de salud importante.
2. La epidemiología y la historia natural de la enfermedad, incluido su desarrollo desde una fase latente a una manifiesta, debe entenderse adecuadamente y tiene que haber un factor de riesgo, un marcador de la enfermedad, un período latente o un estadio inicial sintomático que se pueda detectar.
3. Todas las intervenciones de prevención primaria costo-efectivas deberían estar implementadas en la medida de lo posible.
4. Si los portadores de una mutación son identificados como consecuencia del cribado, la historia natural de las personas con esta condición debería entenderse, incluidas las implicaciones psicológicas.

### *La prueba/test*

5. Debe existir un test simple, seguro, preciso y validado.
6. La distribución de los valores del test en la población diana debe ser conocida y definido un punto de corte apropiado.
7. El test debe ser aceptable para la población.
8. Debería existir una política acordada en la investigación diagnóstica subsiguiente en las personas con test positivo, así como sobre las opciones disponibles para estas personas.
9. Si el test es para detectar mutaciones, debe existir un criterio definido de selección del subconjunto de mutaciones incluidas en el test, si no se examinan todas las mutaciones posibles, esto deberá ser claramente explícito.

### *El tratamiento*

10. Debe existir un tratamiento o una intervención eficaz para los pacientes identificados mediante la detección temprana, con evidencia que el tratamiento temprano conduce a mejores resultados que el tratamiento tardío.
11. Deberían existir políticas acordadas basadas en la evidencia que incluyan a aquellos individuos que se les debe ofrecer tratamiento y el tratamiento adecuado que se les ofrecerá.

12. El manejo clínico de la enfermedad y los resultados de los pacientes deben ser optimizados en todos los proveedores de la atención médica antes de participar en un programa de cribado.

*El programa de cribado*

13. Debe existir evidencia, proveniente de ensayos clínicos controlados de alta calidad, de que el programa de cribado es efectivo en la reducción de la mortalidad o la morbilidad.
14. Debe existir evidencia de que el programa de cribado completo (test, procedimiento de diagnóstico, tratamiento/intervención) es clínica, social y éticamente aceptable para los profesionales y la población.
15. El beneficio del programa de cribado debe superar el daño físico y psicológico (causado por el test, los procedimientos de diagnóstico y tratamiento).
16. El coste de oportunidad del programa de cribado (incluidas las pruebas, el diagnóstico, el tratamiento, la administración, la capacitación y la garantía de la calidad) debe ser económicamente equilibrado en relación con el gasto en la atención médica en su conjunto.
17. Deberían haber sido consideradas todas las otras opciones para la gestión de la enfermedad y garantizar que no exista una intervención más costo-eficacia.
18. Deben estar definidos unos estándares de gestión, seguimiento y garantía de calidad del programa de cribado.
19. La dotación de personal y las instalaciones para las pruebas, el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del programa deben estar disponibles antes del inicio del programa de cribado.
20. La información basada en la evidencia, explicando las consecuencias de las pruebas, la investigación y el tratamiento, debe ponerse a disposición de los participantes potenciales para ayudarles a tomar una decisión informada.
21. La presión pública para ampliar los criterios de elegibilidad para la reducción del intervalo de cribado y aumentar la sensibilidad del proceso del test, debe anticiparse. Las decisiones sobre estos parámetros deben ser científicamente justificables para la población.
22. Si el cribado es para una mutación el programa debe ser aceptable para las personas identificadas y para otros miembros de la familia.

# Anexo 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

## 1. Estrategias de búsqueda en MEDLINE/PubMed

- Estrategia de filtro metodológico para recuperar potenciales revisiones sistemáticas y metaanálisis de test genéticos en MEDLINE/PubMed

#2. #1 AND systematic[sb] Filters: published in the last 5 years

#1. (Genetic Testing[filter]) AND ((“macular degeneration”[ti] OR “macular degeneration”[mesh] OR “Choroidal Neovascularization”[ti] OR “Choroidal Neovascularization”[mesh] OR “retinal degeneration”[ti] OR Macular Degeneration/drug therapy[mesh])) Filters: published in the last 5 years

- Estrategia de filtro metodológico para recuperar potenciales revisiones sistemáticas y metaanálisis de test genéticos y tratamiento en MEDLINE/PubMed

#4. #1 AND #2 AND systematic[sb] Filters: published in the last 5 years

#3. #1 AND #2 Filters: published in the last 5 years

#2. therapy[Subheading] OR treatment[Text Word] OR treatment outcome OR investigational therapies AND Genetics Filters: published in the last 5 years

#1. “macular degeneration”[ti] OR “macular degeneration”[mesh] OR “Choroidal Neovascularization”[ti] OR “Choroidal Neovascularization”[mesh] OR “retinal degeneration”[ti] OR Macular Degeneration/drug therapy[mesh] Filters: published in the last 5 years

- Estrategia de filtro metodológico para recuperar potenciales revisiones sistemáticas y metaanálisis en MEDLINE/PubMed

#2. #1 AND systematic[sb] Filters: published in the last 5 years

#1. “macular degeneration”[ti] OR “macular degeneration”[mesh] OR “Choroidal Neovascularization”[ti] OR “Choroidal Neovascularization”[mesh] OR “retinal degeneration”[ti] OR Macular Degeneration/drug therapy[mesh] Filters: published in the last 5 years

- Estrategia sin filtro metodológico para recuperar test genético en MEDLINE/PubMed

#1. (Genetic Testing[filter]) AND ((“macular degeneration”[ti] OR “macular degeneration”[mesh] OR “Choroidal Neovascularization”[ti] OR “Choroidal Neovascularization”[mesh] OR “retinal degeneration”[ti] OR Macular Degeneration/drug therapy[mesh])) Filters: published in the last 5 years

**2. Estrategias de búsqueda en Centre for Reviews and Dissemination, Cochrane Library, NICE Evidence, Google**

(macular degeneration) IN HTA FROM 2008 TO 2013

## Anexo 3. Plantillas de lectura crítica del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<b>Plantilla de lectura crítica nº 1: Ensayo clínico aleatorizado (ECA)</b>	
Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver) Evaluado por:	
<b>Sección 1 VALIDEZ INTERNA</b>	
<i>Criterios de evaluación</i> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios	<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: Se cumple adecuadamente B: Se cumple parcialmente C: No se cumple adecuadamente D: No sé Comentarios
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados ( <i>outcomes</i> )
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización
1.4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)

<b>Sección 1 VALIDEZ INTERNA</b> (cont.)		
1.10	Si el estudio es multicéntrico: ¿Son los resultados homogéneos entre los centros donde se realiza el estudio?	
<b>Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, + o –	
2.2	En caso de + o de –, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.3	Desde el punto de vista clínico, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio, ¿estás seguro de que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	
<b>Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</b> (esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia)		
3.1	¿Cuántos pacientes participan en el estudio en su inicio del mismo?	
3.2	¿Cuáles son las características de los pacientes que se estudiarán? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Qué intervenciones se evalúan en este estudio?	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	
3.5	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el período de seguimiento es inferior al inicialmente planificado.	
3.6	¿Cuáles son las variables de resultado?	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? – Indicar en qué términos se expresan los resultados (RR, OR, NNT, NNH, etc.) – Magnitud del efecto: significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica	
3.8	¿Cómo se financia el estudio?	
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	

## Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN

<b>Niveles de evidencia</b>	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.
<b>Grados de recomendación</b>	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.



## Anexo 5. Estudios incluidos en la revisión

### 5.1. Gen Factor H del complemento (CFH)

<b>Estudio</b>	Sofat, R [et al.], 2012 <sup>25</sup>
<b>Diseño</b>	Metaanálisis (incluye dos estudios de asociación genética no publicados)
<b>Objetivo</b>	Cuantificar los efectos genéticos de polimorfismo Y420H (rs1061170) del gen CFH en personas de ascendencia europea y no europea, evaluar el efecto del genotipo en diferentes grados de la DMAE y el potencial efecto interactivo del tabaquismo.
<b>Método</b>	<p><i>Nuevos estudios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– MRC AMD case-control study: estudio de casos y controles prospectivo en 1.469 individuos no emparentados de ascendencia europea (1.234 casos y 194 controles).</li> <li>– Estudio caso control anidado dentro del EUREYE study:* se genotipó el polimorfismo Y420H en un subgrupo de 1.290 individuos (686 casos y 604 controles).</li> </ul> <p><i>Criterios de inclusión en el metaanálisis:</i> Estudios de cohortes o de casos y controles (anidado/prospectivo/retrospectivo) o anidado en un ECA, en individuos no emparentados.</p>
<b>Resultados</b>	<p><i>Nuevos estudios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– En ambos, las frecuencias del alelo C de rs1061170 en casos y controles fueron comparables con otros estudios publicados en personas de ascendencia europea.**</li> <li>– Un modelo aditivo ajustado por edad demostró una asociación significativa entre Y420H y el riesgo de DMAE avanzada, tanto en MRC AMD case-control (OR 2,04; IC del 95%: 1,63 a 2,56) como en el EUREYE (OR 2,43; IC del 95%: 2,04 a 2,90).</li> <li>– No se observó interacción entre estos genes y el tabaquismo.</li> </ul> <p><i>Características de los estudios incluidos en el metaanálisis:</i> 42 estudios (40 publicados hasta agosto de 2008 y los dos nuevos estudios de asociación genética):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ascendencia europea en 26 estudios (24 publicados combinados con los dos nuevos): total 26.494 individuos que incluyen 14.174 casos de DMAE.</li> <li>– Ascendencia no europea en 16 estudios:*** total de 5.086 individuos.</li> </ul> <p><i>Metaanálisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población de ascendencia europea <ul style="list-style-type: none"> <li>– Está asociado con todas las fases de la DMAE: OR por efecto del alelo C en la DMAE avanzada (neovascular y atrófica) fue de 2,27 (IC del 99%: 2,10 a 2,45; 18 estudios; 6.231 casos), en la DMAE neovascular avanzada de 2,28 (IC del 99%: 2,04 a 2,56; 10 estudios; 3.795 casos) y en DMAE temprana de 1,47 (IC del 99%: 1,37 a 1,58; 13 estudios; 5.224 casos).</li> <li>– No se observó evidencia del efecto modificador del tabaquismo, ni del género, ni de la edad (p-valor para las interacciones fueron superiores a 0,05).</li> </ul> </li> </ul>

<b>Resultados</b> (cont.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población de ascendencia no europea OR por efecto del alelo C en la DMAE fueron de: 1,10 (IC del 95 %: 0,72 a 1,66; seis estudios; 672 casos) en japoneses, 1,43 (IC del 95 %: 0,93 a 2,22; tres estudios; 447 casos) en chinos y 3,46 (IC del 95 %: 2,38 a 5,03; tres estudios; n = 974) en taiwaneses.</li> </ul>
<b>Comentarios</b>	<p>La calidad de los estudios según los criterios de Venecia<sup>42</sup> obtuvo una puntuación de:****</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– AAA en la población de ascendencia europea.</li> <li>– BCB y BCC en la población de ascendencia japonesa y china, respectivamente.</li> </ul>
<b>Conclusiones</b>	<p>El polimorfismo Y420H (rs1061170) en el gen del factor H del complemento incrementa el riesgo de DMAE avanzada en aproximadamente dos veces en individuos de ascendencia europea, pero no es consistente en población de ascendencia no europea.</p> <p>No se observó evidencia del efecto modificador del tabaquismo, aunque ambas exposiciones incrementan independientemente el riesgo de DMAE.</p> <p>Se necesita una nueva investigación para establecer si este polimorfismo altera los niveles de la proteína (factor H) que circula y si esta media la asociación con el riesgo de DMAE.</p>

CFH: factor H del complemento; ECA: ensayo clínico aleatorizado

\* EUREYE study: estudio transversal que investigó la prevalencia y los factores de riesgo de DMAE en siete países de Europa, incluido España.

\*\* Como se trata de un alelo común (frecuencia del alelo menor, 0,3 en personas de ascendencia europea) de gran efecto, se ha propuesto que la determinación del genotipo de esta variante se podría utilizar para ayudar a predecir el riesgo de DMAE.

\*\*\* Ascendencia no europea: seis estudios en individuos japoneses, tres en chinos (Hong Kong y China continental), tres en taiwaneses, uno en coreanos, uno en hindúes, uno en latinoamericanos y uno en negros sudafricanos.

\*\*\*\* Puntuación de Venecia: una puntuación de A indica una fuerte credibilidad epidemiológica, B indica moderada y C, débil. Dichas valoraciones se realizan en relación con la cantidad de la evidencia, la replicación y la protección frente al sesgo. Por lo tanto, una puntuación AAA indica fuerte evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

## 5.2. Gen del componente 3 del sistema del complemento (C3)

<b>Estudio</b>	<b>Thakkinian, A [et al.],2011<sup>28</sup></b>
<b>Diseño</b>	Metaanálisis
<b>Objetivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estimar la prevalencia, según origen étnico, de los alelos de polimorfismo rs2230199 y rs1047286 del gen C3, y</li> <li>2. determinar si existen efectos genéticos sobre la susceptibilidad de la DMAE y, si está presente, estimar la magnitud de ese efecto y el modelo genético subyacente.*</li> </ol>
<b>Método</b>	<p><i>Criterios de inclusión en el metaanálisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudios de asociación de base poblacional, independientemente de su origen étnico o tamaño muestral,</li> <li>– referido a SNP de C3 en rs2230199 (R102E C&gt;G) y/o rs1047286 (L314P G&gt;A),</li> <li>– el resultado de interés fue la DMAE y había al menos dos grupos de comparación, es decir, DMAE versus grupo control, y</li> <li>– disponer de suficientes resultados para la extracción de datos.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><i>Características de los estudios incluidos en el metaanálisis:</i></p> <p>16 estudios para el polimorfismo rs2230199: 13 estudios se realizaron en caucásicos (ascendencia europea) y tres en asiáticos, con un total de 13.792 sujetos (12.770 y 1.022, respectivamente).</p> <p>Siete estudios para el polimorfismo rs1047286: cinco estudios se realizaron en caucásicos y dos en asiáticos, con un total de 8.887 sujetos (8.118 y 769, respectivamente).</p> <p><i>Metaanálisis:</i></p> <p>Polimorfismo rs2230199:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Combinando la frecuencia del alelo G entre los estudios en población caucásica (excluidos dos estudios sin HWE) y asiáticos utilizando un modelo de efectos aleatorios produjo estimaciones de 0,193 (IC del 95%: 0,181 a 0,205) y 0,007 (IC del 95%: 0,001 a 0,013), respectivamente. El análisis de sensibilidad mostró resultados consistentes.</li> <li>– Frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles (efectos genéticos de GG versus CC (OR1) y CG versus CC (OR2)):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre los estudios en población caucásica se observó una moderada heterogeneidad para ambos OR. Se estimó que los genotipos GG y GC tenían un 88 % y un 44 % más de riesgo de presentar DMAE que los genotipos CC, respectivamente (OR1 agrupada = 1,88, IC del 95%: 1,59 a 2,23; OR2 agrupada = 1,44, IC del 95%: 1,33 a 1,56).</li> </ul> </li> </ul> <p>Análisis de subgrupos** basado solo en casos avanzados de enfermedad mostró efectos genéticos más homogéneos que los casos que tenían mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE. Además, los efectos genéticos fueron más fuertes en los casos avanzados que en los casos mixtos (los genotipos GG y GC presentaron 2,3 y 1,7 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos CC y con los riesgos correspondientes de 1,6 y 1,3 veces en los casos mixtos).</p>

<p><b>Resultados</b> (cont.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En los estudios en la población asiática los datos fueron insuficientes para la evaluación de los efectos genéticos.</li> </ul> <p><i>Polimorfismo rs1047286:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entre los estudios en población caucásica (excluido un estudio sin HWE) la prevalencia combinada del alelo A fue de 0,196 (IC del 95%: 0,181 a 0,211) y en los asiáticos de 0,004 (IC del 95%: 0,002 a 0,005).</li> <li>– Frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles (efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2)): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre los estudios en población caucásica se observó una heterogeneidad moderada para el OR1 (<math>I^2 = 31,6\%</math>) y elevada para OR2 (<math>I^2 = 82,4\%</math>). Se estimó que los genotipos AA y GA tenían un 70% y un 27% más de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupada = 1,70, IC del 95%: 1,37 a 2,11; OR2 agrupada = 1,27, IC del 95%: 1,15 a 1,41).</li> <li>• También se observó que en el análisis de subgrupos,*** los efectos genéticos se diluyen en los casos mixtos (los genotipos AA y GA presentaron 1,98 y 1,51 veces, respectivamente, mayor riesgo de DMAE avanzada que los genotipos GG y con los riesgos correspondientes de 1,62 y 1,21 veces en los casos mixtos).</li> <li>• En los estudios en población asiática los datos fueron insuficientes para la evaluación de los efectos genéticos.</li> </ul> </li> </ul> <p>El modo de acción genético podría ser aditivo o dominante para ambos SNP, la estimación del parámetro <math>\lambda</math> fue de 0,71 para rs2230199 y 0,63 para rs1047286.</p> <p>Los riesgos atribuibles a poblaciones para los genotipos combinados GG/CG y AA/GA son 8,6% y 5,9%, es decir, los polimorfismos de C3 rs2230199 y rs1047286 contribuyen con alrededor del 5 al 9% de todos los casos de DMAE en la población de ascendencia europea.</p>
<p><b>Comentarios</b></p>	<p>Evaluación del riesgo de sesgo:****</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sesgo de información: poco probable (los criterios para el diagnóstico de DMAE y de los controles se describieron claramente en todos los estudios incluidos). El control de calidad para el genotipado fue incierto en siete (43,7%) estudios.</li> <li>– Sesgo de confusión: el riesgo de sesgo al estratificar la población estuvo presente en dos (12,5%) estudios y en cuatro (25,0%) estudios el riesgo de confusión fue elevado.</li> <li>– Evaluación del HWE: fue incierto o no descrito en cuatro (25,0%) estudios.</li> </ul> <p>Se evaluó la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis, para ambos polimorfismos de C3, según los criterios de Venecia<sup>42</sup> la puntuación fue de:****</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– BAA en la población de ascendencia europea.</li> <li>– No se especifica la puntuación obtenida en la población de ascendencia no europea.</li> </ul>

<b>Conclusiones</b>	El metaanálisis proporciona evidencia moderada de la asociación entre C3 y la DMAE. Se estimó que en individuos de ascendencia europea portadores de los alelos de polimorfismo rs2230199 y rs1047286 del gen C3 se incrementa el riesgo de DMAE en aproximadamente 1,8 veces, pero no es consistente en la población de ascendencia no europea. Estos polimorfismos de C3 contribuyen con alrededor del 5 al 9% de todos los casos de DMAE en la población de ascendencia europea.
---------------------	---

C3: Componente 3 del sistema del complemento; SNP: polimorfismo de nucleótido simple

\* Modelo genético: describe la relación entre el genotipo de un individuo y el fenotipo (individuo esté o no afectado por una determinada enfermedad). Los cuatro modelos genéticos más habituales son: codominante, dominante, recesivo y aditivo.

\*\* De los trece estudios en pacientes caucásicos del polimorfismo rs2230199: ocho se realizaron en pacientes con DMAE avanzada (atrófica, neovascular o ambas) y cinco con mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE (temprana o avanzada).

\*\*\* De los cinco estudios en pacientes caucásicos del polimorfismo rs1047286: dos se realizaron en pacientes con DMAE avanzada (atrófica, neovascular o ambas) y tres con mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE (temprana o avanzada).

\*\*\*\* En la evaluación del riesgo de sesgo, la puntuación se obtiene de valorar cuatro áreas: el sesgo de información (mediante la comprobación del diagnóstico en el grupo de DMAE y en el de controles y la evaluación del método de genotipado), el sesgo de confusión (mediante la estratificación de la población y la evaluación de otros factores de confusión), la descripción selectiva de los resultados y la evaluación del equilibrio Hardy-Weinberg (HWE) en los grupos control de cada estudio incluido en el metaanálisis. Desviaciones de este equilibrio pueden ser indicativas de errores de genotipado o existencia de factores que podrían afectar a las frecuencias alélicas diferentes del rasgo en estudio. Si no se examina puede dar lugar a asociaciones espurias.

\*\*\*\*\* Puntuación de Venecia: una puntuación de A indica una fuerte credibilidad epidemiológica, B indica moderada y C, débil. Dichas valoraciones se realizan en relación con la cantidad de la evidencia, la replicación y la protección frente el sesgo. Por lo tanto, una puntuación AAA indica fuerte evidencia, amplia replicación y protección de sesgos, respectivamente.

### 5.3. Genes del componente 2 del sistema del complemento (C2) y del factor B del complemento (CFB)

<b>Estudio</b>	Thakkinstian, A [et al.], 2012 <sup>27</sup>
<b>Diseño</b>	Metaanálisis
<b>Objetivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimar la prevalencia de los alelos de los polimorfismo del gen C2 (rs9332739 y rs547154) y del gen CFB (rs4151667 y rs641153); y</li> <li>• determinar si existen efectos genéticos sobre la susceptibilidad de la DMAE y, si está presente, estimar la magnitud de ese efecto y el posible modo genético de acción.</li> </ul>
<b>Método</b>	<p><i>Criterios de inclusión en el metaanálisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudios de asociación de base poblacional, independientemente de su tamaño muestral,</li> <li>– referido a SNP de C2 (rs547154 G&gt;T y rs9332739 G&gt;C) o CFB (rs4151667 T&gt;A y rs641153 G&gt;A,</li> <li>– el resultado de interés fue la DMAE y había al menos dos grupos de comparación, es decir, DMAE versus grupo control, y</li> <li>– disponer de suficientes resultados para la extracción de datos.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><i>Metaanálisis:</i></p> <p><i>Polimorfismo rs9332739 del gen C2 (incluyó 13.351 individuos caucásicos y 810 asiáticos):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entre los estudios en población caucásica la frecuencia combinada del alelo C fue menor en el grupo de pacientes con DMAE que en los controles, con una frecuencia de 2,5% (IC del 95%: 2,0 a 3,0) y 4,8% (IC del 95%: 3,9 a 5,6), respectivamente. La frecuencia del alelo C fue aproximadamente la mitad en el grupo de pacientes con DMAE que en los controles (OR combinado = 0,55, IC del 95%: 0,46 a 0,65). La frecuencia fue similar en el estudio chino, pero en el hindú fue del 96% y más prevalente en casos que en controles.</li> <li>– Frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles (efectos genéticos de CC versus GG (OR1) y GC versus GG (OR2)): Entre los estudios en la población caucásica se observó una leve heterogeneidad para el OR2 (<math>I^2 = 25,1\%</math>). Se estimó un OR1 agrupado = 0,38 (IC del 95%: 0,14 a 1,08) y un OR2 agrupado = 0,52 (IC del 95%: 0,45 a 0,61). Análisis de subgrupos en seis estudios en población caucásica, basados solo en casos avanzados de enfermedad mostraron OR1 y un OR2 de 0,22 (IC del 95%: 0,04 a 1,10) y 0,52 (IC del 95%: 0,43 a 0,63), respectivamente.</li> </ul> <p><i>Polimorfismo rs547154 del gen C2 (7.621 caucásicos y 1.098 asiáticos):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entre los estudios en población caucásica (excluido un estudio sin HWE) la frecuencia combinada del alelo T fue en el grupo de pacientes con DMAE y en los controles, de 4,6% (IC del 95%: 4,0 a 5,2) y 9,0% (IC del 95%: 7,3 a 10,8), respectivamente. El OR combinado fue de 0,47 (IC del 95%: 0,37 a 0,60), sugiriendo que la frecuencia del alelo T fue aproximadamente la mitad en el grupo de pacientes con DMAE que en los controles. En los estudios en población asiática, la frecuencia absoluta del alelo T en casos</li> </ul>

<p><b>Resultados</b> (cont.)</p>	<p>y controles fue casi el doble que en caucásicos, con similares frecuencias relativas (OR combinado = 0,48, IC del 95 %: 0,22 a 1,05).</p> <p>– Efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y GT versus GG (OR2): Entre los estudios en la población caucásica se observó una moderada heterogeneidad para el OR2 (<math>I^2 = 40,6\%</math>). Se estimó que los genotipos TT y GT tenían un 77 % y un 52 % menos de riesgo de presentar DMAE que los genotipos GG, respectivamente (OR1 agrupado = 0,23, IC del 95 %: 0,11 a 0,48; OR2 agrupado = 0,48, IC del 95 %: 0,42 a 0,56). Los datos fueron insuficientes para el análisis de subgrupos en casos avanzados de enfermedad.</p> <p>Entre los estudios en la población asiática se observó una heterogeneidad moderada para el OR1 (<math>I^2 = 52,3\%</math>) y elevada para el OR2 (<math>I^2 = 82,8\%</math>), con OR1 agrupado = 0,32 (IC del 95 %: 0,12 a 0,83) y OR2 agrupado = 0,40 (IC del 95 %: 0,28 a 0,56).</p> <p><i>Polimorfismo rs4151667 del gen CFB (7.961 caucásicos y 1.063 asiáticos):</i></p> <p>– Entre los estudios en la población caucásica la frecuencia combinada del alelo A fueron en el grupo de pacientes con DMAE y en los controles, de 2,4 % (IC del 95 %: 2,1 a 2,7) y 4,7 % (IC del 95 %: 4,4 a 5,1), respectivamente. El OR combinado (A versus T) fue de 0,54 (IC del 95 %: 0,45 a 0,64), sugiriendo que la frecuencia del alelo A fue aproximadamente la mitad en el grupo de pacientes con DMAE que en los controles. En los estudios en población asiática, la frecuencia absoluta del alelo A en casos y controles fue similar a los caucásicos.</p> <p>– Efectos genéticos de AA versus TT (OR1) y AT versus TT (OR2): Entre los estudios en la población caucásica se observó homogeneidad para ambos OR. Se estimó un OR1 agrupado = 0,99 (IC del 95 %: 0,28 a 3,58) y un OR2 agrupado = 0,50 (IC del 95 %: 0,42 a 0,61). Análisis de subgrupos en cuatro estudios en la población caucásica, basados solo en casos avanzados de enfermedad, mostraron OR1 y un OR2 de 0,53 (IC del 95 %: 0,41 a 0,68) y 1,66 (IC del 95 %: 0,30 a 9,09), respectivamente. Entre los estudios en la población asiática se observó homogeneidad para ambos OR, con OR1 agrupado = 0,96 (IC del 95 %: 0,06 a 15,31) y OR2 agrupado = 0,68 (IC del 95 %: 0,40 a 1,16).</p> <p><i>Polimorfismo rs6411153 del gen CFB (10.077 caucásicos y 1.301 asiáticos):</i></p> <p>– Entre los estudios en la población caucásica la frecuencia combinada del alelo A fue en el grupo de pacientes con DMAE y en los controles, de 4,1 % (IC del 95 %: 3,1 a 5,2) y 9,6 % (IC del 95 %: 7,9 a 11,3), respectivamente. El OR combinado (A versus G) fue de 0,40 (IC del 95 %: 0,31 a 0,52), sugiriendo que la frecuencia del alelo A fue menos de la mitad en el grupo de pacientes con DMAE que en los controles. En los estudios en la población asiática, la frecuencia absoluta del alelo A fue algo superior que en caucásicos, con similares frecuencias relativas.</p> <p>– Efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y GA versus GG (OR2): Entre los estudios en la población caucásica se observó una elevada heterogeneidad para el OR2 (<math>I^2 = 65,3\%</math>). Se estimó un OR1 agrupado = 0,26 (IC del 95 %: 0,14 a 0,48) y un OR2 agrupado = 0,42 (IC del 95 %: 0,37 a 0,48).</p>
--------------------------------------	--

<b>Resultados</b> (cont.)	<p>Análisis de subgrupos en cinco estudios en la población caucásica, basados solo en casos avanzados de enfermedad, mostraron un OR1 y un OR2 de 0,27 (IC del 95 %: 0,12 a 0,59) y 0,45 (IC del 95 %: 0,38 a 0,53), respectivamente.</p> <p>Entre los estudios en la población asiática se observó OR1 agrupado = 0,17 (IC del 95 %: 0,05 a 0,74) y OR2 agrupado = 0,55 (IC del 95 %: 0,41 a 0,74).</p> <p>El análisis de sensibilidad, incluyendo y excluyendo estudios sin HWE, mostró resultados consistentes.</p> <p>Teniendo en cuenta la estimación del parámetro <math>\lambda</math> en estudios en población caucásica (0,69 para rs9332739, 0,53 para rs547154, 0,70 para rs4151667 y 0,72 para rs641153), el modo de acción genético podría ser aditivo o dominante para los cuatro SNP.</p> <p>Los riesgos atribuibles poblacionales para los SNP anteriores fueron 2,0 %, 5,0 %, 2,2 % y 6,0 %, es decir, en la población caucásica contribuyen en una reducción absoluta del riesgo de todos los tipos de DMAE entre el 2,0 % y el 6,0 %.</p>
<b>Comentarios</b>	<p>Según los autores, en este estudio siguieron un riguroso protocolo de revisión sistemática y se agruparon las frecuencias alélicas y efectos genéticos por separado, como se sugiere en las directrices de la Red de Epidemiología del Genoma Humano (HuGE, Human Genome Epidemiology). No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia.<sup>42</sup></p> <p>La mayoría de los estudios fueron de casos y controles basados en la clínica, que podrían haber producido sobreestimación de la asociación genética.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>El metaanálisis proporciona pruebas de una asociación entre los SNP C2/CFB y la DMAE. Los individuos de ascendencia europea portadores de los alelos preventivos rs9332739 y rs547154 del gen C2 disminuirían el riesgo de DMAE en aproximadamente el 45 % y el 53 %, respectivamente.</p> <p>Asimismo, los portadores de los alelos preventivos rs4151667 y rs641153 del gen CFB lo disminuirían aproximadamente el 46 % y el 59 %.</p> <p>El efecto de estos alelos en la población de ascendencia europea contribuye en una reducción absoluta del riesgo de todos los tipos de DMAE entre el 2,0 y el 6,0 %.</p> <p>Se necesitan más estudios para poder estimar con mayor precisión los efectos de estos alelos en población de ascendencia no europea.</p>

C2: Componente 2 del sistema del complemento; CFB: Factor B del complemento; SNP: polimorfismo de nucleótido simple; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %; Población caucásica: población de ascendencia europea; HWE: equilibrio Hardy-Weinberg.

## 5.4. Genes del cromosoma 10q26 relacionados con la susceptibilidad de DMAE

<b>Estudio</b>	Tong, Y [et al.], 2010 <sup>43</sup>
<b>Diseño</b>	Metaanálisis
<b>Objetivos</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Examinar la asociación de la DMAE con el polimorfismo rs11200638 G→A del gen HTRA1 y con el polimorfismo rs10490924 G→T del gen ARMS2/LOC387715; y</li> <li>2. evaluar la magnitud del efecto genético y el posible modo de acción.</li> </ol>
<b>Método</b>	<p><i>Criterios de inclusión:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estudios con datos originales de casos y controles o de cohortes,</li> <li>– los alelos y genotipos del polimorfismo HTRA1 (rs11200638), respectivamente, fueron A y G y AA, AG, GG,</li> <li>– los alelos y genotipos del polimorfismo ARMS2/LOC387715 (rs10490924), respectivamente, fueron G y T y GG, GT y TT,</li> <li>– disponer del número de sujetos que poseen cada alelo y genotipo en los grupos con DMAE y control, y</li> <li>– en el caso de publicaciones múltiples del mismo grupo de estudio, se utilizaron los resultados más completos y recientes.</li> </ul>
<b>Resultados</b>	<p><i>Metaanálisis:</i></p> <p><i>Polimorfismo</i> rs11200638 del gen HTRA1 (incluyó 3.543 individuos caucásicos y 1.950 asiáticos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La frecuencia del alelo de A de riesgo entre los controles fue de 32,33% (IC del 95%: 26,29 a 38,38). Los individuos con el alelo A experimentaron un aumento del riesgo de DMAE de 2,80 veces en comparación con los individuos con el alelo G (OR efectos aleatorios = 2,910, IC del 95%: 2,552 a 3,318; Q = 25,769; p = 0,012; I<sup>2</sup> = 53,4%). El análisis de sensibilidad mostró resultados consistentes.</li> <li>– Frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles (efectos genéticos de AA versus GG (OR1) y AG versus GG (OR2)):</li> </ul> <p>Se observó un aumento significativo del riesgo de DMAE en los pacientes homocigóticos para la variante del alelo A (genotipo AA) de 8,5 veces y en los heterocigóticos (genotipo AG) de 2,3 veces. La estratificación según origen étnico indicó una variación considerable en el tamaño de los efectos entre las poblaciones asiáticas (OR1 = 7,100 y OR2 = 2,009) y caucásicas (OR1 = 10,130 y OR2 = 2,347).</p> <p>Análisis de subgrupos mostraron una diferencia considerable en los efectos genéticos entre la DMAE neovasculosa y los casos que tenían mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE (DMAE neovasculosa: OR1 = 10,110 [IC del 95%: 6,998 a 16,490] y OR2 = 2,647 [IC del 95%: 2,132 a 3,280]; DMAE combinada: OR1 = 7,087 [IC del 95%: 5,284 a 9,523] OR2 = 1,931 [IC del 95%: 1,643 a 2,277]; efecto aleatorio bayesiano)</p>

<p><b>Resultados</b> (cont.)</p>	<p><i>Polimorfismo</i> rs10490924 del gen LOC387715/ARMS2 (incluyó 9.895 individuos caucásicos y 1.010 asiáticos):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La frecuencia del alelo T de riesgo entre los controles fue de 25,17 % (IC del 95 %: 17,33 a 33,00). Los individuos con el alelo T experimentaron un aumento del riesgo de DMAE de 2,734 veces en comparación con los individuos con el alelo G (OR efectos aleatorios = 2,734, IC del 95 %: 2,366 a 3,158; Q = 80,195; p = 0,000; I<sup>2</sup> = 78,8 %). El análisis de sensibilidad mostró resultados consistentes.</li> <li>- Frecuencia de los genotipos para los pacientes con DMAE y los controles (efectos genéticos de TT versus GG (OR1) y TG versus GG (OR2)): Se observó un aumento significativo del riesgo de DMAE en los pacientes homocigóticos para la variante del alelo T (genotipo TT) de 7,5 veces y en los heterocigóticos (genotipo TG) de 2,4 veces. La estratificación según origen étnico no indicó ninguna variación considerable en el tamaño de los efectos en la población caucásica. Análisis de subgrupos mostraron una diferencia considerable en los efectos genéticos entre la DMAE neovascular y los casos que tenían mezcla de pacientes en distintas fases de DMAE (DMAE neovascular: OR1 = 8,567 [IC del 95 %: 5,509 a 12,600] y OR2 = 2,519 [IC del 95 %: 1,983 a 3,147]; DMAE combinada: OR1 = 7,021 [IC del 95 %: 4,678 a 9,950] OR2 = 2,285 [IC del 95 %: 1,921 a 2,694]; efecto aleatorio bayesiano).</li> </ul> <p>Para ambos polimorfismos, la estimación del parámetro <math>\lambda</math> (0,378 para rs11200638 y 0,426 para rs10490924) sugirió un modo de acción de moderada codominancia genética.</p> <p>Los riesgos atribuibles poblacionales para los genotipos combinados AA/AG y TT/GT son 56,0 % y 47,9 %, es decir, los polimorfismos HTRA1 (rs11200638) y LOC387715/ARMS2 (rs10490924) están implicados en aproximadamente la mitad de todos los casos de DMAE, especialmente en la DMAE neovascular.</p>
<p><b>Comentarios</b></p>	<p>Evaluación del HWE: fue incierto o no descrito en dos estudios. Según los autores, en este estudio siguieron un riguroso protocolo de revisión sistemática, tal y como se sugiere en las directrices de la Red de Epidemiología del Genoma Humano (HuGE, Human Genome Epidemiology). No se especifica la puntuación obtenida según los criterios de Venecia.<sup>42</sup></p>
<p><b>Conclusiones</b></p>	<p>El metaanálisis proporciona pruebas de asociación de la DMAE con el polimorfismo rs11200638 del gen HTRA1 y con el polimorfismo rs10490924 del gen ARMS2/LOC387715, y sugiere que ambos genes desempeñan un rol importante en la enfermedad.</p> <p>Según los autores, estos hallazgos sugieren que estas variaciones genéticas pueden servir como marcadores biológicos que permitan con una mayor eficiencia el diagnóstico de la DMAE. Sin embargo, se requieren estudios longitudinales a gran escala y largo plazo para corroborar y fortalecer esta asociación.</p>

HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %; Población caucásica: población de ascendencia europea; HWE: equilibrio Hardy-Weinberg.

## 5.5. Factores genéticos y respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos

<b>Estudio</b>	<b>Hagstrom, S [et al.], 2013<sup>44</sup></b>
<b>Diseño</b>	Ensayo clínico aleatorizado. Subestudio genético. Multicéntrico.
<b>Objetivos</b>	Evaluar la relación farmacogenética existente entre la respuesta al tratamiento con ranibizumab o bevacizumab en la DMAE neovascular y los SNP rs1061170 (Y420H) del gen CFH, rs10490924 del gen ARMS2, rs11200638 del gen HTRA1 y rs2230199 del gen C3.
<b>Método</b>	El subestudio incluyó 834 pacientes (73 %) de los 1.149 participantes del estudio CATT. Se genotiparon los anteriores polimorfismos mediante TapMan SNP Genotyping assays (Applied Biosystems®). El personal del laboratorio desconocía el tratamiento asignado y los datos clínicos del paciente. Al año de tratamiento, se compararon las frecuencias genotípicas con las medidas clínicas de respuesta, incluidas la agudeza visual, las características anatómicas de la DMAE y el número total de inyecciones administradas.
<b>Resultados</b>	En las medidas clínicas estudiadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento según genotipo. Concretamente, no había alelos de alto riesgo que predijeran la AV final o el cambio en la AV, el grado de respuesta anatómica (fluído en la tomografía de coherencia óptica o en la angiografía con fluoresceína, espesor de la retina, cambio en el espesor total de la fovea, cambio del tamaño de la lesión), o el número de inyecciones administradas en los grupos de dosificación variable. Además, la respuesta no varía por el número total de alelos de riesgo presentes a partir de los cuatro SNP. La falta de asociación fue similar en ambos fármacos (ranibizumab o bevacizumab) y régimen de dosificación (fija o variable).
<b>Comentarios</b>	Los resultados de los 834 pacientes se presentan como un solo grupo (frecuencias genotípicas para cada SNP analizado resultaron equilibradas entre los cuatro grupos de tratamiento, fármacos y régimen de dosificación; para cada medida de respuesta al año de tratamiento se evaluó la interacción entre genotipos y grupo de tratamiento y el efecto de los alelos de riesgo, no se observaron diferencias según grupo de tratamiento, fármaco o dosificación). La evaluación de la calidad del estudio CATT, según los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) «Formulario de evaluaciones metodológicas de ensayos clínicos aleatorios», fue considerada de moderada calidad globalmente (incluido el segundo año de tratamiento). En el subestudio genético se presentan los resultados de eficacia del tratamiento, pero no de seguridad.
<b>Conclusiones</b>	Aunque los SNP rs1061170 (Y420H) del gen CFH, rs10490924 del gen ARMS2, rs11200638 del gen HTRA1 y rs2230199 del gen C3 pueden predecir el desarrollo de la DMAE, no predicen la respuesta al tratamiento con ranibizumab o bevacizumab.

SNP: polimorfismo de nucleótido simple; CFH: Factor H del complemento; HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; C3: Componente 3 del sistema del complemento; AV: agudeza visual.

Estudio CATT (Comparison of AMD Treatments Trials):<sup>50,51</sup> se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con bevacizumab (Avastin®) o ranibizumab (Lucentis®) en la DMAE neovascular. El primer año, los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento: (1) ranibizumab mensualmente, (2) bevacizumab mensualmente, (3) ranibizumab dosificación variable (tratamiento inicial y si existen señales de actividad de la lesión en la evaluación mensual de seguimiento), (4) bevacizumab dosificación variable. El segundo año, los pacientes con tratamiento mensual (grupos 1 y 2) se volvieron a aleatorizar, reasignándose a dosificación mensual o variable, sin cambio de fármaco. Así pues, el primer año existen cuatro grupos de comparación y en el segundo, seis grupos.

## 5.6. Modelos genéticos de detección de riesgo de DMAE

Modelo	DNA marcador y gen cerca	Factores ambientales	Muestra y población	AUC	Sensibilidad	Especificidad
Grassmann, F [et al.], 2012 <sup>34</sup>	rs800292, rs1061170 y rs6677604 del gen CFH; rs10490924 del gen ARMS2; rs4151667 y rs438999 del gen CFB; rs2230199 del gen C3; rs7412 y rs429358 del gen APOE; rs2285714 del gen PLA2G12A; rs493258 y rs10468017 del gen LIPC; y, rs9621532 del gen SYN3/TIMP3	No	Incluyó 986 casos y 796 controles, de población ascendencia europea de Alemania.	0,82	7,9%*	99,9%**
Hageman, GS [et al.], 2011 <sup>45</sup>	rs1061170, rs2274700, rs403846 y rs12144939 del gen CFH; rs1409153 del gen CFHR4; rs1750311 y rs10922153 del gen CFHR5; rs698859 y rs2990510 del gen F13B; rs932739 del gen C2; rs641153 del gen CFB; rs10490924 del gen ARMS2/LOC387715; y rs2230199 del gen C3	No	1.709 pacientes con DMAE neovasculares y 1.473 controles, de población de ascendencia europea de Estados Unidos y Australia.	0,80	82%	63%
Spencer, KL [et al.], 2011 <sup>46</sup>	rs1061170 del gen CFH; rs641153 del gen CFB; rs10490924 del gen ARMS2/LOC387715; y rs2230199 del gen C3	Fumador y edad	349 casos y 216 controles, de población de ascendencia europea de Estados Unidos.	0,84 (IC del 95 %: 0,81 a 0,88)	77%	74,1 %
Gibson, J [et al.], 2010 <sup>47</sup>	rs11200638 del gen HTRA1; rs1061170, rs1065489 y rs2019727 del gen CFH; rs2509897 del gen SERPING1; y, rs2230199 del gen C3	Edad, sexo y fumador	Incluyó 470 casos y 470 controles, de población de ascendencia europea de Reino Unido.	0,83 (IC del 95 %: 0,81 a 0,86)	76%	76%

Modelo	DNA marcador y gen cerca	Factores ambientales	Muestra y población	AUC	Sensibilidad	Especificidad
Seddon, JM [et al.], 2009 <sup>48</sup>	rs1061170 y rs1410996 del gen CFH, rs10490924 ARMS2/HTRA1, rs9332739 del gen C2, rs641153 del gen CFB y rs2230199 del gen C3	IMC, fumador, edad y tratamiento AREDS	De los 1.446 individuos incluidos en el estudio AREDS 279 desarrollaron DMAE, de población de ascendencia europea de Estados Unidos.	0,82	83%	68%
Jakobsdottir, J [et al.], 2009 <sup>49</sup>	rs1061170 del gen CFH, rs10490924 del gen LOC387715 y rs547154 del gen C2	No	640 casos de DMAE avanzada y 142 controles, de población de raza blanca de Estados Unidos.	0,79** (IC del 95%: 0,74 a 0,83)	74%	69%

SNP: polimorfismo de nucleótido simple; CFH: Factor H del complemento; HTRA1: Gen serin peptidasa 1 de alto requerimiento de temperatura; ARMS2/LOC387715: gen de la susceptibilidad a la maculopatía asociada a la edad tipo 2; CF1: Factor I del complemento; CFB: Factor B del complemento; C3: Componente 3 del sistema del complemento; APOE: apolipoproteína E; LIPC: lipasa hepática; TIMP3: Inhibidor Tisular de Metaloproteínasa-3; CFHR4: gen relacionado con el factor H del complemento 4; CFHR5: gen relacionado con el factor H del complemento 5; F13B: subunidad B del factor 13 de coagulación; C2: Componente 2 del sistema del complemento; IMC: índice de masa corporal; Tratamiento AREDS (Age-Related Eye Disease Study): suplemento con antioxidantes y minerales; SERPING1: inhibidor peptidasa serpina G1; AUC: área bajo la curva ROC; IMC: índice de masa corporal; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

\* Estos valores de especificidad y sensibilidad corresponden a la categoría más alta de riesgo.

\*\* Valor sin factores ambientales. Al realizar el modelo anterior ajustado por edad, sexo y tabaquismo el AUC fue de 0,82.

# Bibliografía

1. Oliva G, Navarro L. Degeneración macular asociada a la edad: estrategias actuales en el tratamiento. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/09.
2. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration. *BMJ*. 2003;326(7387):485-8.
3. Gottlieb JL. Age-related macular degeneration. *JAMA*. 2002;288(18):2233-6.
4. Current and evolving strategies in the treatment of age-related macular degeneration. Chicago, IL (US): Blue Cross Blue Shield Association; 2005.
5. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD002030.
6. Guidelines for using verteporfin (Visudyne) in photodynamic therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes: update. *Retina*. 2005;25(2):119-34.
7. Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, Rudnicka AR. How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom? *Br J Ophthalmol*. 2003;87(3):312-7.
8. Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):519-26.
9. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697-704.
10. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):741-7.
11. García LA. Degeneración macular asociada a la edad. *Rev Med Univ Navarra*. 1998;42(1):42-8.
12. Trastorns visuals. Llibre blanc. Activitats preventives per a la gent gran. 1a. ed. Barcelona: Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 1999, 173-255.
13. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Meuer SM. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7-21.
14. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43.

15. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(2):246-50.
16. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450-60.
17. De Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1474-85.
18. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385-9.
19. Rivera A, Fischer S, Fritsche L, Keilhauer C, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14(21):3227-36.
20. Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2000;342(7):483-92.
21. Arnold JJ, Sarks SH. Extracts from «clinical evidence»: age related macular degeneration. *BMJ*. 2000;321(7263):741-4.
22. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1259-65.
23. Leveziel N, Tilleul J, Puche N, Zerbib J, Laloum F, Querques G, et al. Genetic factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):87-102.
24. Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet*. 2013;84(2):160-6.
25. Sofat R, Casas JP, Webster AR, Bird AC, Mann SS, Yates JR, et al. Complement factor H genetic variant and age-related macular degeneration: effect size, modifiers and relationship to disease subtype. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):250-62.
26. Yu Y, Bhangale TR, Fagerness J, Ripke S, Thorleifsson G, Tan PL, et al. Common variants near FRK/COL10A1 and VEGFA are associated with advanced age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2011;20(18):3699-709.
27. Thakkinstian A, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, McKay GJ, Ryu E, et al. The association between complement component 2/complement factor B polymorphisms and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012;176(5):361-72.
28. Thakkinstian A, McKay GJ, McEvoy M, Chakravarthy U, Chakrabarti S, Silvestri G, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular

- degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2011;173(12):1365-79.
29. Virgili G, Bini A. Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3(CD004763).
  30. Oliva G. Terapia fotodinámica en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2006.
  31. Keam SJ, Scott LJ, Curran MP. Verteporfin: a review of its use in the management of subfoveal choroidal neovascularisation. *Drugs.* 2003;63(22):2521-54.
  32. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26(8):859-70.
  33. Van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA.* 2005;293(12):1509-13.
  34. Grassmann F, Fritsche LG, Keilhauer CN, Heid IM, Weber BH. Modelling the genetic risk in age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2012;7(5):e37979.
  35. Delgado M, Llorca J, Doménech JM. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. Barcelona: Signo; 2008.
  36. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper 34. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 1968.
  37. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [página en Internet]. London (United Kingdom): UK National Screening Committee; 2013 [citado octubre 2013]. Disponible en: [www.screening.nhs.uk/contactus](http://www.screening.nhs.uk/contactus).
  38. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD000253.
  39. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD000254.
  40. Burger H, Van Daele PL, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, Schutte HE, et al. Vertebral deformities as predictors of non-vertebral fractures. *BMJ.* 1994;309(6960):991-2.
  41. Gehlbach P, Li T, Hatfeg E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD006927.
  42. Ioannidis JP, Boffetta P, Little J, O'Brien TR, Uitterlinden AG, Vineis

- P, et al. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):120-32.
43. Tong Y, Liao J, Zhang Y, Zhou J, Zhang H, Mao M. LOC387715/HTRA1 gene polymorphisms and susceptibility to age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Mol Vis.* 2010;16:1958-81.
  44. Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG, et al. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology.* 2013;120(3):593-9.
  45. Hageman GS, Gehrs K, Lejnine S, Bansal AT, Deangelis MM, Guymer RH, et al. Clinical validation of a genetic model to estimate the risk of developing choroidal neovascular age-related macular degeneration. *Hum Genomics.* 2011;5(5):420-40.
  46. Spencer KL, Olson LM, Schnetz-Boutaud N, Gallins P, Agarwal A, Iannaccone A, et al. Using genetic variation and environmental risk factor data to identify individuals at high risk for age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2011;6(3):e17784.
  47. Gibson J, Cree A, Collins A, Lotery A, Ennis S. Determination of a gene and environment risk model for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(10):1382-7.
  48. Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2044-53.
  49. Jakobsdottir J, Gorin MB, Conley YP, Ferrell RE, Weeks DE. Interpretation of genetic association studies: markers with replicated highly significant odds ratios may be poor classifiers. *PLoS Genet.* 2009;5(2): e1000337.
  50. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-908.
  51. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7): 1388-98.
  52. Cruz-González F, Lorenzo-Pérez R, Cañete-Campos C, Hernández-Galilea E, González-Sarmiento R. Influencia de haplotipos de polimorfismos de CFH, HTRA1 y ARMS2 en la aparición de degeneración macular asociada a la edad. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(1):3-10.
  53. Cruz-González F, Cieza-Borrella C, Cabrillo-Estévez L, Cañete-Campos C, Escudero-Domínguez F, González-Sarmiento R. VEGF A (rs699947 and rs833061) and VEGFR2 (rs2071559) Gene polymor-

phisms are not associated with AMD susceptibility in a spanish population. *Curr Eye Res.* 2013;1-4.

54. Rodríguez de Córdoba S, Martínez Barricarte R, García Layana A, Fernández Robredo P, Recalde Maestre S, Pérez Pérez J, et al., inventores; Ungría López J. Método para la predicción del riesgo de desarrollar la enfermedad de degeneración macular asociada a la edad en la población española. Oficina Española de Patentes y Marcas. ES2399897A1. 04-04-2013.

