

# Fotometría intermitente heterocromática para la detección del riesgo de degeneración macular asociada a la edad

Heterochromatic flicker photometry for the detection of the risk of Age-Related Macular Degeneration. *Abstract*

Informe de síntesis de tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2010 / 2-2

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE ECONOMÍA  
Y COMPETITIVIDAD



Ministerio de Economía y Competitividad  
I+D+i  
Alf. Aguirre & Paredes  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Plan de Calidad  
del Sistema  
Nacional  
de Salud



# Fotometría intermitente heterocromática para la detección del riesgo de degeneración macular asociada a la edad

Heterochromatic flicker photometry for the detection of the risk of Age-Related Macular Degeneration. *Abstract*

Informe de síntesis de tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2010 / 2-2

Porras Povedano, Miguel

Fotometría intermitente heterocromática para la detección del riesgo de degeneración macular asociada a la edad. Miguel Porras Povedano y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2012.

56 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Degeneración macular / diagnóstico 2. Fotometría / métodos I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad IV. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Miguel Porras Povedano y Aurora Llanos Méndez.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad  
la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Avda. Luis Montoto, 89. 4ª planta  
4107 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-96990-92-0

**NIPO:** 725-12-008-8 (MEC). 680-12-004-1 (MSSSI)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Fotometría intermitente heterocromática para la detección del riesgo de degeneración macular asociada a la edad

Heterochromatic flicker photometry for the detection of the risk of Age-Related Macular Degeneration.

*Abstract*

Informe de síntesis de tecnología emergente

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA 2010 / 2-2



# Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Índice de tablas y figuras.....	6
Puntos clave.....	7
Key points .....	9
Descripción de la tecnología .....	11
Características clínicas .....	15
Justificación .....	19
Objetivos .....	21
Metodología .....	23
Resultados .....	25
Resultado de la búsqueda .....	25
Descripción de los artículos .....	26
Calidad de los artículos .....	33
Principales resultados .....	35
Estudios en marcha.....	39
Aspectos económicos .....	41
Discusión .....	43
Referencias .....	49
Anexo 1 .....	55
Estrategia de búsqueda. ....	55
Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS .....	56

# Índice de tablas y figuras

Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda .....	25
Tabla 1. Descripción de los estudios seleccionados que evaluaban la precisión.....	28
Tabla 2. Descripción de los estudios seleccionados que evaluaban la validez .....	31
Tabla 3. Descripción del estudio transversal .....	32
Tabla 4. Descripción de los resultados de los estudios seleccionados. Estudios que evaluaban la precisión.....	37
Tabla 5. Descripción de los resultados de los estudios seleccionados. Estudios que evaluaban la validez .....	40

# Puntos clave

- La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es un importante problema de salud pública tanto cuantitativamente, por su elevada prevalencia, como cualitativamente, por el elevado número de casos de ceguera que provoca, siendo la primera causa de ceguera en los países desarrollados.
- En los últimos años se han propuesto hipótesis sobre la relación entre la densidad de pigmento macular (PM) y la DMAE. Con la intención de determinar el riesgo de DMAE se han desarrollado dispositivos destinados a la medición de este parámetro mediante tecnología de Fotometría Intermitente Heterocromática (HFP), dos de ellos de uso comercial (Macuscope® y MPS9000) y dos destinados a la investigación (Macular Densitometer y Eyemet Maculometer).
- Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de los dispositivos HFP portátiles en la detección del riesgo de DMAE. Se recuperaron 11 estudios sobre precisión y validez de la prueba y uno de diseño transversal que evaluó la correlación entre el parámetro estudiado y la DMAE. La calidad fue moderada.
- La evidencia recopilada en cuanto a la HFP, no aportó elevados niveles de precisión (coeficiente de repetibilidad de 0,035 a 0,58; coeficiente de reproducibilidad de 0,08 a 0,49; porcentaje de variación entre mediciones entre el 11,5% y el 36,1%; y correlación test-retest entre 0,68 y 0,97) y validez de la técnica (coeficiente de correlación de Pearson entre 0,163 y 0,78; y Bland-Altman en torno al 94%) para la medición de la densidad del PM como marcador de riesgo del desarrollo de DMAE, ni tampoco permite asegurar la precisión de detección de cambios en sus niveles en periodos de seguimiento. El dispositivo que presentó mejores valores de precisión fue el Macular Densitometer®, dispositivo más ligado a la investigación que a su uso comercial.
- Los programas de cribado necesitan de una serie de requisitos, debido a la multitud de factores que se ven afectados, entre ellos factores relacionados con la enfermedad, con la técnica de cribado, con los sistemas sanitarios, así como implicaciones éticas. La

complicación es mayor cuando se plantea el cribado de un riesgo y no de una patología. Así, el papel del PM como factor de riesgo para el desarrollo de DMAE no es aún claro, así como la efectividad de los tratamientos preventivos con suplementos de carotenoides.

# Key points

- Age-Related Macular Degeneration (AMD) is a major public health problem both quantitatively, by its high prevalence, and qualitatively, by the high number of cases of blindness it causes, being the leading cause of blindness in developed countries.
- In recent years, hypotheses have been proposed about the relationship between the density of macular pigment (MP) and AMD. In order to determine the risk of AMD, devices have been developed for measuring this parameter using Intermittent Heterochromatic Flicker Photometry (HFP), two of them for commercial use (MacuScope™ and MPS 9000) and two for research (Macular Densitometer and Eyemet Maculometer).
- A systematic literature review was made in order to determine the efficacy and safety of portable HFP devices in detecting AMD risk. The review retrieved 11 studies on precision and validity of the test and one of a transverse design that assessed the correlation between the parameter studied and AMD. The quality was moderate.
- The evidence gathered regarding HFP, did not provide high levels of precision (repeatability coefficient of 0.035 to 0.58; reproducibility coefficient of 0.08 to 0.49, percentage of variation between measurements between 11.5% and 36.1%, and test-retest correlations between 0.68 and 0.97) and validity of the technique (Pearson correlation coefficient between 0.163 and 0.78, and Bland-Altman about 94%) for MP density measurement as a marker for risk of developing AMD, nor did it ensure the precision of detecting changes in its levels in follow-up periods. The device which presented better precision values was the Macular Densitometer®, a device more closely linked to research than to commercial use.
- Screening programmes have a series of requirements, due to the multitude of factors that are affected, including those related to disease, to the screening technique, to health systems, as well as ethical implications. The complications are greater when screening for a risk and not a disease. Thus, the role of MP as a risk factor

for developing AMD, and the effectiveness of preventive treatment with carotenoid supplements, are not yet clear.

# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Fotometría intermitente heterocromática (*heterochromatic flicker photometry*, HFP). Comercializado con los siguientes nombres:

- Macuscope® (Marco Ophthalmic Inc, EEUU; ScienceWithVision Inc, Canada; Macuvision Europe LTD, Europa)<sup>1,2</sup>.
- MPS9000: Quantifeye® (Zeavision LLC, EEUU)<sup>3</sup>. Tinsley M:POD® (Tinsley Ophthalmic, Europa)<sup>4</sup>.
- Macular Densitometer (Macular Metrics Corp.)<sup>5</sup>.
- Eyemet Maculometer<sup>6</sup>.

## Descripción de la tecnología

La HFP consiste en una técnica no invasiva que mide la densidad del pigmento macular (PM) en la zona central de la retina, donde se encuentra la mayor densidad de PM, y en la zona periférica, donde su densidad es menor<sup>7</sup>. El sistema relaciona las dos lecturas proporcionando un indicador del nivel de pigmento<sup>8</sup>. El mecanismo de acción utilizado es a través de estímulos psicofísicos, es decir, la medición cuantitativa de la percepción mental de un estímulo físico.

El aparato emite dos haces de luz a diferente longitud de onda; uno a 460 nm que es absorbida por la mácula y el otro a 540 nm, hecho que no permite su absorción. Las emisiones se realizan con una excentricidad respecto al eje visual de 0,25°, 0,5°, 0,75°, 1,00°, 1,75°, 2,00° como medida aproximada de la fóvea central (midiendo a varias excentricidades se podría hacer un mapeo de la densidad del PM, pero para los aparatos de uso en la clínica diaria se realiza una sola medición, normalmente a 0,5°, que daría el mayor valor de PM) donde la densidad de PM es máxima. Como referencia de la parafovea, la excentricidad sería desde 4° a 8°, donde la densidad es mínima. Estas emisiones de luz son percibidas como un parpadeo. Mediante la disminución de la ratio de emisión de luz de los haces que emite el aparato ajustando la intensidad de estas señales luminosas (regulación que realiza el propio paciente o el operador según el modelo)<sup>9,10</sup>, el parpadeo va disminuyendo. Cuando el paciente refiere que

deja de apreciar el parpadeo, es el momento en el que se procede a realizar la medición, ya que la modificación de la señal luminosa necesaria para dejar de apreciar el parpadeo está relacionada con la densidad del PM. Este proceso se repite en las dos zonas, la zona central y la zona periférica, y el cociente de la densidad entre ambas lecturas es lo que proporciona un indicador de la densidad de PM. Este indicador permite clasificar al paciente en alto, medio o bajo riesgo de padecer degeneración macular asociada a la edad (DMAE) a medio-largo plazo, hasta décadas antes de que aparezcan síntomas, según la empresa MacuVision Europe, que recomendando un cribado anual desde edades tempranas (a partir de los 20 años)<sup>11</sup>.

En los últimos años se están desarrollando diversos dispositivos portátiles (Macuscope®, Quantifeye®, Tinsley M:POD®), que permiten, mediante esta tecnología, la medición de la densidad del PM a la cabecera del paciente. Los dispositivos son aparatos de pequeño tamaño (las medidas de Quantifeye® y Tinsley M:POD® son 30 x 23 x 30 cm, con un peso de 4,4 kg), en los que el paciente coloca los ojos sobre el proyector del haz de luz y recibe los estímulos. En Macuscope®, la intensidad de la señal luminosa es controlada por el operador<sup>2</sup> que es avisado por el paciente cuando este deja de percibir el parpadeo, mientras que en los modelos Quantifeye® y Tinsley M:POD® la intensidad es controlada por el propio paciente mediante un mando<sup>3,4</sup>.

## Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente se tiene conocimiento de tres dispositivos portátiles que utilizan la HFP aprobados para su uso:

- Macuscope®.
- Quantifeye®.
- Tinsley M:POD® (versión europea del modelo Quantifeye®).
- Todos estos dispositivos están registrados por la *Food and Drug Administration* (FDA) como dispositivos de clase 1, es decir, dispositivos que no suponen un riesgo para el paciente y que sólo requieren un registro del fabricante y del producto en la FDA<sup>12</sup>. Así mismo, tienen la marca CE de la Unión Europea.

Dispositivos para uso experimental o en investigación:

- Macular Densitometer (Macular Metrics Corp.).

- Eyemet Maculometer.

En cualquier caso, el objetivo de estos dispositivos es la medición de la densidad del PM para valorar el riesgo de DMAE, pero nunca para el diagnóstico o cribado de la enfermedad en si.

## Difusión

En Estados Unidos, según los datos disponibles en la web de la casa comercial del dispositivo Macuscope®<sup>2</sup>, más de 70 consultas o centros médicos disponen de Macuscope® para la medición de la densidad del PM de sus pacientes. En Canadá refieren al menos un centro donde estaría disponible y cerca de 40 centros oftalmológicos en Europa.

Se desconoce su difusión del MPS9000, aunque en Europa se tiene conocimiento de las oficinas de la empresa Tinsley en Redhill, Inglaterra.

El uso de este dispositivo no está extendido en los centros sanitarios públicos o privados del Sistema Nacional de Salud, aunque se desconoce su difusión real.

## Tecnologías alternativas

Actualmente no se utilizan técnicas para la detección del riesgo de DAME, así como tampoco para su diagnóstico antes de que la enfermedad esté instaurada.

El diagnóstico precoz tiene como finalidad la detección de la enfermedad antes de que esté completamente instaurada, aunque suele realizarse cuando el paciente ya presenta sintomatología como pérdida de visión central. Se realiza mediante:

- Exámenes oftalmológicos periódicos: en los que además de la sintomatología referida por el paciente (visión de puntos o zonas oscuras en el centro del campo visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, alteraciones en la visión del color) se utiliza la rejilla de Amsler, pruebas de agudeza visual y la exploración del fondo de ojo<sup>13,14</sup>.
- Tomografía de coherencia óptica: técnica utilizada para la obtención de imágenes del ojo. Su funcionamiento es similar a la ecografía pero en lugar de ultrasonidos utiliza ondas de luz<sup>14</sup>.
- Retinografía: permite la toma de fotografías de la retina para la valoración del fondo de ojo<sup>14,16</sup>.

- Angiografía con fluoresceína: técnica invasiva que permite la visualización de los vasos sanguíneos y la circulación sanguínea en el ojo mediante la instilación de la sustancia de contraste<sup>13,14,17,18</sup>.

Como técnicas para la medición del pigmento macular, pero que no sirven para el diagnóstico de DMAE, se utilizan<sup>19</sup>:

- Reflectometría.
- Espectrometría de autofluorescencia.
- Escáner láser oftalmoscópico.
- Espectroscopía Raman.

# Características clínicas

## Tipo de tecnología

Diagnóstica y/o pronóstica y/o cribado.

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y/o ambulatorio. Además podría extenderse su uso a oficinas de farmacia, centros ópticos y otro tipo de instituciones que presten servicios de salud.

## Indicaciones

La población diana de las técnicas de detección precoz del riesgo de desarrollo de DMAE podría establecerse, según los factores de riesgo que describiremos más adelante<sup>20-22</sup>, para:

- Población sana mayor de 20 años.
- Población mayor de 20 años con factores de riesgo asociados para desarrollar DMAE (historia familiar de DMAE, tabaquismo, obesidad).
- Población mayor de 55-60 años con factores de riesgo asociados para desarrollar DMAE (historia familiar de DMAE, tabaquismo, obesidad).

La mácula es una pequeña zona localizada en el centro de la retina y en ella se encuentra la fovea central, la zona del ojo con mayor agudeza visual. La capa sensorial de la fovea se compone sólo de células con forma de conos, mientras que en torno a ella también se encuentran células con forma de bastones. La mácula posee una capa protectora pigmentada denominada PM, que absorbe la luz azul, evitando que alcance y dañe a las estructuras de la retina.

La densidad de PM parece tener relación con la DMAE<sup>20,21</sup>, una patología degenerativa que es responsable de un importante número de casos de pérdida de visión.

La DMAE puede presentarse como DMAE húmeda (o neovascular) o DMAE seca (o atrófica). En algunos pacientes la forma seca puede degenerar a la forma húmeda de la enfermedad<sup>23</sup>.

- DMAE seca o atrófica: representa el 80% de los casos de DAME. Las lesiones típicas de esta forma son las drusas, pequeñas localizaciones de material de desecho extracelular, de color amarillo brillante cuando se observan con el oftalmoscopio, que se depositan en la mácula. Estos depósitos producen progresivamente áreas de atrofia del epitelio pigmentario de la retina, por isquemia y muerte celular, que conlleva la pérdida de visión irreversible (atrofia geográfica).
- DMAE húmeda o neovascular: representa aproximadamente el 20% de los casos de DMAE, es la forma más grave y produce cerca del 90% de los casos de pérdida de visión severa asociados a esta patología. Se caracteriza por una neoformación de vasos en el espacio subretiniano, que puede provocar exudación y hemorragias, normalmente a partir de la circulación coroidea y a veces de la retiniana.

La DMAE se caracteriza fundamentalmente por producir pérdida de visión, de curso lento y gradual en la forma seca, mientras que la DAME húmeda se caracteriza por una rápida distorsión y pérdida de la visión central que puede conducir a la pérdida total de la visión en semanas o meses. Cuando el problema se presenta únicamente en un ojo, sobre todo en la forma húmeda, existe un riesgo más elevado de desarrollarlo en el otro ojo, y puede pasar desapercibido por mecanismos de compensación hasta estadios avanzados.

La DMAE se ha relacionado con diversos factores de riesgo como son: la edad, el consumo de tabaco, historia familiar, enfermedades cardiovasculares, dieta y cirugía de cataratas<sup>21</sup>, así como la raza blanca y obesidad<sup>22</sup>. Algunos estudios incluyen entre los factores de riesgo los niveles bajos de PM<sup>20</sup>, aunque no ha podido confirmarse con estudios con largo tiempo de seguimiento. Los únicos factores sobre los que prácticamente existe consenso en cuanto a un aumento del riesgo de DMAE son la edad y la enfermedad instaurada en el otro ojo<sup>20</sup>.

En los últimos años se ha sugerido que muchos de estos factores de riesgo de la DMAE están también relacionados con la densidad del PM, lo que sustentaría la supuesta relación de la densidad del PM con el desarrollo de la DMAE<sup>24,25</sup>, pero estas suposiciones deberían permanecer como tales mientras no se vean confirmadas por estudios de calidad.

## Número de pacientes

En Estados Unidos, diversos estudios reflejan cifras de prevalencia entre el 0,22-0,38% a partir de los 50-55 años, hasta del 8,5-13,5% a partir de los 80-85 años<sup>13</sup>. Otros estudios<sup>26</sup> han aportado datos similares, exponiendo cifras de prevalencia que aumentan a medida que lo hace la edad de la población: 0,2% entre lo 55 y 64 años, 0,9% entre los 65 y 74 años, 4,6% entre los 75 y 84 años y 13,1% por encima de los 85 años. El *Eye Diseases Prevalence Reseach Group* estimó una prevalencia global de 1,45%, lo que suponía 1,75 millones de afectados en 2001, haciendo una previsión de cerca de 3 millones de afectados en 2020<sup>27</sup>. En Europa se ha estimado una prevalencia de 3,3% en mayores de 65 años.

En España, un estudio<sup>28</sup> reflejó cifras de 4,2% en mayores de 60 años, y otro estudio<sup>29</sup> aportó datos de 1,2% a los 55-64 años; 3,2% a los 65-74 años y de 4,6% en mayores de 75 años. Se calcula que en 2005 había más de 300.000 personas afectadas de DMAE en mayores de 55 años<sup>13</sup>. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el porcentaje de población total diagnosticada de DMAE en 2008 era de 1,55<sup>30</sup>.

La DMAE representa la primera causa de pérdida de visión en personas mayores, principalmente a partir de los 55 años, en los países desarrollados. Así, la forma húmeda es responsable del 80% de los casos de pérdida severa de visión o ceguera legal (agudeza visual igual o menor a 20/200) en los países desarrollados. El riesgo de ceguera bilateral tras la afectación de un ojo se encuentra en torno al 12% en 5 años<sup>22</sup>.



# Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

La DMAE es una de las patologías que provoca mayor número de casos de ceguera a partir de los 55-60 años en los países desarrollados, por lo que supone un importante problema de salud pública tanto cualitativa como cuantitativamente. Numerosos estudios han relacionado esta enfermedad con diversos factores de riesgo como la edad, el consumo de tabaco, la dieta, factores genéticos, obesidad y la densidad de PM.

En este sentido, y desde hace años, se ha pretendido establecer una relación entre la densidad de PM y el riesgo de desarrollar DMAE, con el objetivo de detectar precozmente el riesgo de desarrollar la enfermedad para poder poner en marcha los mecanismos necesarios para prevenir eficazmente su aparición. Existen numerosos procedimientos basados en diferentes principios físicos que tratan de medir de manera más o menos fiable la densidad de PM. En los últimos años se están desarrollando diferentes dispositivos portátiles basados en la HFP cuyo potencial beneficio radica en la definición de riesgo a los 20-30 años, además de pretender acercar dicha tecnología a la actividad diaria de la asistencia sanitaria.



# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

*¿Son eficaces —en términos de validez diagnóstica y clínica— y seguros, los dispositivos HFP portátiles, para determinar el riesgo de DMAE?*

Los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de los dispositivos HFP portátiles para la detección precoz del riesgo de desarrollar DMAE, valorando si el resultado de sus mediciones son precisos, válidos y pueden predecir de manera fiable el riesgo de desarrollar DMAE.



# Metodología

## Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar estudios de pruebas diagnósticas. Las siguientes bases de datos referenciadas fueron consultadas hasta julio de 2010: MedLine, EMBASE, Scopus, Current Contents, Web of Science, ClinicalEvidence, UptoDate, y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>). Además se buscó en el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>).

Se realizó una revisión manual en los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Política Social, la Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease and Prevention Control* (CDC), *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), Hayes Inc., y *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Se realizó un análisis crítico utilizando las recomendaciones para estudios de pruebas diagnósticas de la escala QUADAS<sup>31</sup>.

## Criterios de selección de los artículos recuperados

### Criterios de inclusión

- Población: sana o con factores de riesgo de DMAE para el cribado.

- Intervención: estudios en los que se utiliza la Fotometría Intermitente Heterocromática como técnica de medición de la densidad del PM.
- Comparación: otros dispositivos y técnicas de medición de la densidad del PM.
- Resultados: eficacia —en términos de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, VP, CP) y precisión— utilidad clínica y seguridad.

## Criterios de exclusión:

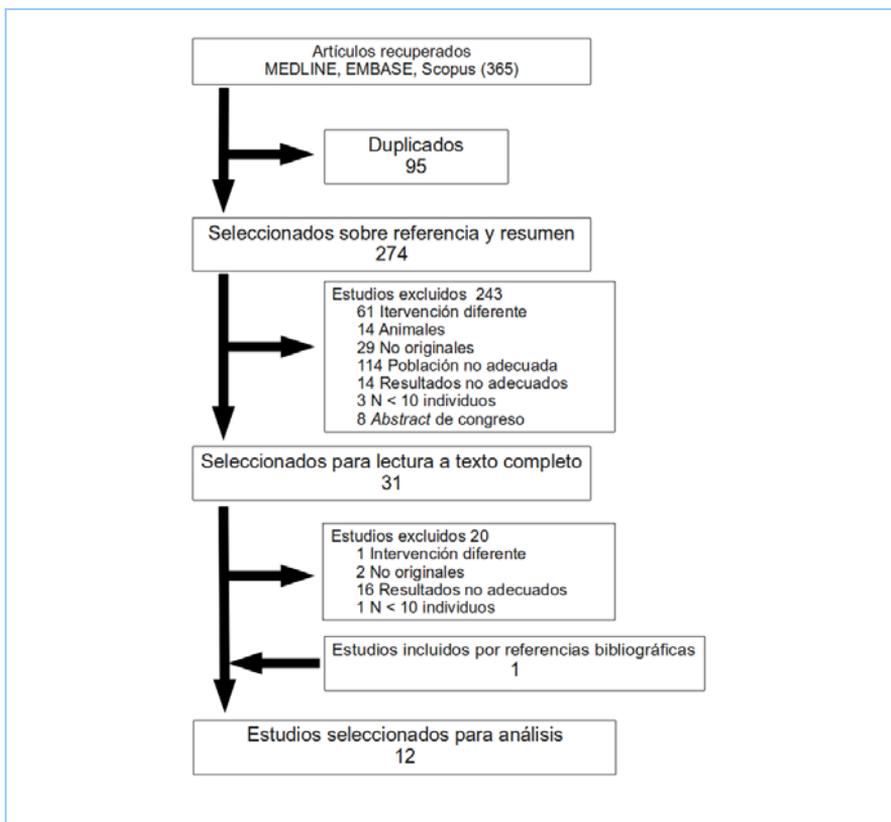
- Estudios no originales: cartas al editor, artículos de opinión, revisiones narrativas.
- Estudios descriptivos o series de casos.
- Estudios realizados en animales o *ex vivo*.
- Estudios con población menor a 10 sujetos.

# Resultados

## Resultado de la búsqueda

Se recuperaron 274 referencias bibliográficas de las fuentes investigadas después de eliminar duplicados. Tras una primera fase de lectura de título y resumen se eliminaron 243 referencias, seleccionándose 31 trabajos para su lectura a texto completo. Se eliminaron aquellos trabajos que no cumplían claramente los criterios de inclusión, y se recuperó un trabajo a partir de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, quedando un total de 12 artículos para su evaluación crítica.

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



# Descripción de los artículos

Se seleccionaron para su evaluación crítica 12 estudios, que cumplían todos los criterios de inclusión anteriormente descritos. De ellos, 11 fueron estudios de pruebas diagnósticas (6 estudiaban la precisión de la prueba diagnóstica<sup>9,10,20,32-34</sup>, 3 precisión y validez<sup>35-37</sup> y 2 estudiaban sólo la validez<sup>38,39</sup>) y 1 estudio de diseño transversal<sup>40</sup> que evaluaba la correlación entre el parámetro estudiado (MPOD) y la enfermedad de interés (DMAE).

## 1. Estudios de pruebas diagnósticas

### 1.1. Estudios que evaluaron la precisión

Se han seleccionado 9 estudios<sup>9,10,20,32-37</sup> que evaluaban la precisión de la técnica en estudio, la HFP. La población de los estudios se encontraba entre 11 sujetos (los estudios con menor población<sup>36-37</sup>) y 55, el estudio con mayor tamaño de muestra<sup>20</sup>.

La edad media de los participantes se encontraba comprendida en un rango de 26 a 68 años. Sólo en 3 de los trabajos<sup>33-35</sup>, la edad media de la población fue igual o superior a 50 años, grupo asociado a una mayor prevalencia de DMAE. Uno de los estudios se realizó sólo sobre población femenina<sup>33</sup>, mientras que los otros 8 estaban compuestos por mujeres y hombres con una distribución diversa: en 3 estudios<sup>9,20,35</sup> la proporción era similar, en 3 predominaban las mujeres<sup>10,32,36</sup> y en 2, los hombres<sup>37,34</sup>.

En todos los trabajos la precisión de la prueba se estudió sobre sujetos sanos y sin patología ocular, excepto en uno<sup>34</sup> en el que la muestra estaba compuesta en la misma proporción por sujetos sanos y con DMAE. En otro trabajo<sup>20</sup> el 17% de los sujetos presentaban DMAE en el ojo contrario al que se realizó la prueba.

Se utilizaron 4 tipos de dispositivos HFP diferentes realizados todos ellos según el procedimiento estándar. Cuatro estudios utilizaron el Macular Densitometer<sup>20,33,34,36</sup>, 2 usaron Macuscope®<sup>9,32</sup>, otros 2 utilizaron MPS 9000<sup>10,37</sup> y 1 estudio empleó Eyemet Maculometer<sup>35</sup>. Se realizaron entre 2 y 5 mediciones, bien en el mismo día o separadas por hasta 4 semanas como máximo para la obtención de los resultados de precisión de la prueba, que fueron expresados como coeficientes de repetibilidad, reproducibilidad, variabilidad entre mediciones o correlación test-retest:

Coefficientes de repetibilidad: los dos estudios de Bartlett *et al*<sup>9,10</sup> y el estudio de Snodderly *et al*<sup>33</sup>, calcularon el coeficiente de repetibilidad como

1,96 por la desviación estándar de la media de las diferencias de las dos series de datos, y lo interpretaron como el valor por debajo del cual, la variación que puede producirse en repetidas mediciones se debe al propio instrumento de medida en un 95% de las veces. Los estudios de Beatty *et al*<sup>20</sup> y Berendschot *et al*<sup>35</sup>, ya que realizaron mas de dos mediciones a cada individuo, lo calcularon como la desviación estándar de todos los sujetos multiplicado por  $2\sqrt{2}$ . La interpretación fue similar a lo anteriormente expuesto. El trabajo de Koh *et al*<sup>34</sup> calculó el coeficiente de repetibilidad como 1,96 por  $\sqrt{2}$  por la desviación estándar al cuadrado. Los autores de dicho estudio no aportaron referencia de la aplicación de esta metodología.

- Coeficientes de reproducibilidad: se aplicó la misma metodología del coeficientes de repetibilidad pero entre dos lecturas realizadas por diferentes operadores (variabilidad inter-observador)
- Porcentaje de variación entre las mediciones: cuatro estudios<sup>32,35-37</sup> analizaban la variabilidad entre mediciones expresando los resultados como un porcentaje de variación.
- Coeficiente de correlación test-retest: dos artículos<sup>33,37</sup> aportaban la correlación entre las diferentes mediciones expresadas a través del coeficiente de correlación de Pearson.

## 1.2. Estudios que evaluaron la validez diagnóstica

Cinco de los estudios seleccionados<sup>35-39</sup> evaluaron la validez de la prueba, tres de ellos, además, evaluaban la precisión. Dos de los estudios<sup>37,38</sup> tenían una población menor a 30 sujetos (N=30, N=26), Berendschot *et al*<sup>35</sup> tenía una población de 53 sujetos y los otros 2 presentaban poblaciones superiores a 100 individuos (N=107, N=120)<sup>36,39</sup>.

Los 5 estudios recogían sujetos en un amplio rango de edad, con valores medios de 39-59 años. Todos los estudios seleccionados habían recogido en su población tanto mujeres como hombres. El mayor predominio de un sexo sobre otro se encontraba en el estudio de Hogg *et al*<sup>36</sup>, que presentaba un 65% de mujeres en su muestra. Todos los estudios estaban compuestos por población sana.

Como dispositivo HFP para la medición de la densidad del PM se utilizó el Macular Densitometer® en dos estudios<sup>36,38</sup>, Eyemet Maculometer® en otros 2 estudios<sup>35,39</sup> y el MPS9000 en 1 estudio<sup>37</sup>. Ante la falta de existencia de un *gold standard* para la medición de la densidad del PM, se utilizaron diferentes pruebas de referencia: espectrometría de autofluorescencia<sup>38</sup>, reflectometría<sup>35,37,38</sup>, *scanner* láser oftalmoscópico<sup>35</sup> y espectroscopía Raman<sup>36,39</sup>.

**Tabla 1. Descripción de los estudios seleccionados que evaluaban la precisión**

Autor Año	Población: N, edad, sexo	Criterios de exclusión	Descripción de pérdidas (n)	Comorbilidad (n)	Dispositivo HFP
Bartlett 2010 <sup>9</sup>	N = 38 Edad media: 25,6±7,6 (rango 19-46) Mujer: 47%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AV &lt; 0,2 logMAR</li> <li>• Enfermedades de la retina</li> <li>• Resultado anormal en el Test de Amsler</li> <li>• Glaucoma</li> <li>• Opacidades lenticulares</li> <li>• Medicación asociada a cambios en la función de la retina</li> </ul>	No constan	No consta	Macuscope®
Bartlett 2010 <sup>10</sup>	N = 40 Edad media: 25,4±8,2 (rango 18-50) Mujer: 80%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AV &lt; 0,2 logMAR</li> <li>• Enfermedades de la retina</li> <li>• Resultado anormal en el Test de Amsler</li> <li>• Glaucoma</li> <li>• Opacidades lenticulares</li> <li>• Medicación asociada a cambios en la función de la retina</li> </ul>	No constan	No consta	MPS9000
Hagen 2010 <sup>32</sup>	N = 26 Edad media: 38,1±10,6 Mujer: 67%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patología ocular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdidas en el seguimiento (2)</li> </ul>	No consta	Macuscope®
Snodderly 2004 <sup>33</sup>	N = 54 Edad media: 66 (rango 50- 79) Mujer: 100%	No constan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imposibilidad para realizar la prueba (1)</li> <li>• Pérdidas en el seguimiento (1)</li> <li>• Problemas vítreos (1)</li> <li>• Incumplimiento de protocolo (3)</li> </ul>	Cataratas (7) Glaucoma (3) DMAE (2)	Macular Densitometer
Beatty 2001 <sup>20</sup>	N = 55 Edad: Sanos (rango 21 - 81); DMAE (rango 58-78)	No constan	No constan	DMAE ojo contralateral (9)	Macular Densitometer

<b>Tabla 1. Descripción de los estudios seleccionados que evaluaban la precisión (Continuación)</b>						
<b>Autor Año</b>	<b>Población: N, edad, sexo</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Descripción de pérdidas (n)</b>	<b>Comorbilidad (n)</b>	<b>Dispositivo HFP</b>	
Berendschot 2005 <sup>35</sup>	N= 53 Edad media: 50±16 (rango 19-76) Mujer: 45%	- Defectos de agudeza visual - Enfermedad ocular	No constan	No consta	Eyemet Maculometer	
Hogg 2006 <sup>36</sup>	N= 11 Edad media: 31,5 (rango 21-50) Mujer: 64%	- AV < 0,1 logMAR - Menores de 20 años - Enfermedad ocular	No constan	No consta	Macular Densitometer	
Van der Veen 2009 <sup>37</sup>	N= 11 Edad media: 39±14 (rango 22-64) * Edad de la población total del estudio (N= 26) Mujer: 38%	- AV < 0,8 - Menores de 18 años - Enfermedad ocular	No constan	No consta	MPS9000	
Koh 2004 <sup>34</sup>	N= 13 Edad: rango 58-81 Mujer: 31%	No constan	No constan	DMAE (7)	Macular Densitometer	

AV: Agudeza visual; DMAE : degeneración macular asociada a la edad; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución

\* El estudio de Van der Veen 2009 constaba en total de 26 sujetos, sólo en 11 de ellos se realizaron mediciones repetidas para evaluar la precisión.

## 2. Estudio transversal

Larowe *et al*<sup>40</sup> evaluaron la relación entre la densidad de PM, medida con el Macular Densitometer® siguiendo el protocolo estándar, y la prevalencia de DMAE. Este trabajo formó parte del proyecto CAREDS (*Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study*), diseñado para estudiar la relación entre la ingesta de carotenoides, la densidad de PM y el desarrollo de enfermedades oculares como DMAE y cataratas<sup>41</sup>, y que a su vez formaba parte integrante del *Women's Health Initiative-Observational Study* (WHI-OS)<sup>1</sup>.

En este estudio se incluyeron 2.005 mujeres seleccionadas de las 93.676 participantes del estudio inicial<sup>a</sup>, aunque sólo se presentaron resultados sobre 1.698. La muestra estuvo compuesta completamente por mujeres con una media de edad de 69 años (rango 54-86 años). A través de fotografías estereoscópicas se clasificó a las participantes, siguiendo los criterios del AREDS<sup>42</sup>, según los cuatro grados de DMAE.

El estudio mostró la distribución por quintiles del PM en población con DMAE intermedia, drusas mayores y anomalías pigmentarias, realizando un análisis ajustando, en primer lugar, por edad y en un segundo paso por edad, historia de diabetes y circunferencia abdominal. El análisis se realizó separadamente para población mayor y menor de 70 años. Los resultados fueron presentados como *Odds Ratio* (OR) para DMAE en los cinco quintiles de densidad de PM de la población de estudio.

---

<sup>1</sup> [www.nhlbi.nih.gov/whi/index.html](http://www.nhlbi.nih.gov/whi/index.html)

Tabla 2. Descripción de los estudios seleccionados que evaluaban la validez						
Autor y Año	Población: N, edad, sexo	Criterios de exclusión	Descripción de pérdidas (n)	Dispositivo HFP	Prueba de referencia	
Delori 2001 <sup>38</sup>	N= 30 Edad media: 59±15 (rango 29-78) Mujer: 53%	- Menores de 16 años - AV < 0,6 - Patología de retina - Patología sistémica (excepto HTA)	No constan	Macular Densitometer	- Espectrometría de autofluorescencia - Reflectometría	
Neelam 2005 <sup>39</sup>	N= 125 Edad media: 40,89±12,08 (rango 20-60) Mujer: 61%	- Menores de 20 años - AV < 0,2 logMAR - Enfermedad macular o cataratas	-Imposibilidad para realizar test (5)	Eyemet Maculometer	- Espectroscopia Raman	
Berendschot 2005 <sup>35</sup>	N= 53 Edad media: 50±16 (rango 19-76) Mujer: 45%	- Defectos de agudeza visual - Enfermedad ocular	No constan	Eyemet Maculometer	- Reflectometría - Escáner laser oftalmoscópico	
Hogg 2006 <sup>36</sup>	N= 107 Edad media: 42 (rango 20-79) Mujer: 64%	- Menores de 20 años - AV < 0,1 logMAR - Enfermedad ocular	- Imposibilidad para realizar test Raman (10) - Imposibilidad para realizar test HFP (4).	Macular Densitometer	- Espectroscopia Raman	
Van der Veen 2009 <sup>37</sup>	N= 26 Edad media: 39 ± 14 (rango 22-64) Mujer: 38%	- Menores de 18 años - AV < 0,8 - Enfermedad ocular	No constan	MPS9000	- Reflectometría	

AV: agudeza visual; HFP: fotometría intermitente heterocromática; HTA: hipertensión arterial; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución

**Tabla 3. Descripción del estudio transversal**

Autor y Año	Población: N, edad, sexo	Criterios de exclusión	Descripción de pérdidas	Comorbilidad	Dispositivo HFP	Medidas de resultado
Larowe 2008 <sup>40</sup>	N= 2005 Edad media: 69 (rango 54- 86) Mujer: 100%	- Sexo masculino - Menores de 50 años	- Pérdidas en el seguimiento (111) - Imposibilidad de realizar el test (89) - Falta de datos relevantes (107)	No constan	Macular Densitometer	OR de DMAE por quintil de densidad de PM

# Calidad de los artículos

En general los estudios seleccionados han seguido una metodología correcta en cuanto al espectro de población (si bien la mayoría de ellos estaban compuestos por voluntarios) y protocolo de realización de las pruebas. El principal problema radicó en que la medición de resultados ha sido heterogénea en los diferentes artículos, lo que dificultó su comparación directa y extrapolación.

Los estudios de precisión que presentaron un coeficiente de repetibilidad y/o reproducibilidad fueron los que aportaron datos más fiables, mientras que los resultados expresados como porcentajes de variación entre mediciones o coeficientes de correlación pueden suponer una metodología escasa o incompleta que dificulta su extrapolación. En los estudios de validez, el problema fue que en cuatro de ellos se realizó simplemente una correlación entre mediciones, metodología insuficiente, y sólo un estudio aportó datos de concordancia entre mediciones.

## 1. Validez interna

### 1.1. Aspectos relacionados con el espectro de pacientes

Dos de los estudios que evaluaron la precisión<sup>33,34</sup> representaban poblaciones mayores de 50 años, edad en la que aumenta el riesgo de DMAE y que podría ser una de las dianas del cribado, mientras que otros dos<sup>9,10</sup> incluían sólo población menor de 50 años. El resto de estudios recogía población en un amplio rango de edad. En cuanto a los estudios de validez, solo Hogg *et al*<sup>36</sup> incluía únicamente población menor de 50 años, el resto incluían población de todas las edades.

Sólo en 3 trabajos que evaluaban la precisión<sup>20,33,34</sup> y en el estudio transversal<sup>40</sup>, parte de la población presentaba patología ocular como DMAE, cataratas o glaucoma. Los estudios realizados exclusivamente sobre población sana pueden perder representatividad de población diana potencial del cribado.

Dos estudios de precisión<sup>32,33</sup>, dos de validez<sup>36,39</sup> y el estudio transversal<sup>40</sup> presentaban pérdidas respecto a la población inicialmente seleccionada para el estudio. Los principales motivos de las pérdidas fueron la imposibilidad de realizar el examen, la no cumplimentación de todas las mediciones o la falta de datos considerados relevantes por los investigadores. En todos ellos se realizó un análisis por protocolo, en el que no se incluyeron las pérdidas.

## 1.2. Aspectos relacionados con la reproducibilidad del estudio

Siete estudios describían correctamente los criterios de inclusión/exclusión de la población seleccionada<sup>9,10,36-40</sup> y cinco no lo hacían con suficiente detalle<sup>20,32-35</sup>.

No obstante, sí se describieron de forma adecuada tanto la realización de la prueba (dispositivo HFP utilizado y protocolo) como la metodología para la medición de resultados, permitiendo así la reproducibilidad de los estudios.

## 1.3. Aspectos relacionados con la prueba de referencia

Todos los estudios sobre validez<sup>35-39</sup> realizaron tanto la prueba de estudio como la prueba de referencia a toda la población seleccionada. No obstante, independientemente de la metodología utilizada, la falta de *gold estándar* no permite asegurar que las mediciones realizadas por los diferentes métodos estén aportando el valor real de la densidad de PM. En la Tabla 4 se expone el análisis QUADAS de los estudios que comparan pruebas diagnósticas.

Debido a esta limitación, los trabajos sólo aportaron resultados de correlación con otras pruebas de medición del PM, valor que puede variar según la escala de medida utilizada y el rango de valores de la muestra, debido al efecto de los valores extremos. Sólo un trabajo<sup>39</sup> estudió el nivel de concordancia, metodología considerada como la más adecuada.

## 2. Validez externa

La población de los estudios se ajustó a la población susceptible de someterse a la prueba, bien como población general, o como población de riesgo representada por mayores de 50 años. La realización de la prueba sería posible en la práctica clínica siguiendo los protocolos e indicaciones descritos en los diferentes estudios y para los diferentes modelos.

La aplicación de esta técnica podría implicar la indicación de un tratamiento en caso de clasificar al paciente como a riesgo de padecer DMAE.

Los estudios de pruebas diagnósticas evaluaban la precisión utilizando diferentes aproximaciones para calcular el resultado, bien como coeficiente de repetibilidad (este a su vez calculado de diferentes maneras), variabilidad entre mediciones o coeficiente de correlación test-

pretest, lo que dificultó su comparación directa y extrapolación de los resultados.

## Principales resultados

### 1. Estudios de pruebas diagnósticas

#### 1.1. Estudios que evaluaron la precisión<sup>9,10,20,32-37</sup>:

Se entiende por precisión de una prueba diagnóstica la capacidad de esta de aportar resultados similares en diferentes mediciones y/o por diferentes observadores si se realiza bajo las mismas condiciones. La precisión puede venir expresada en forma de coeficientes de repetibilidad, reproducibilidad, correlación o variabilidad test-pretest.

#### **Variabilidad intra-observador (repetibilidad)**

Seis artículos<sup>9,10,20,33-35</sup> proporcionaron la variabilidad intra-observador expresada mediante el coeficiente de repetibilidad.

Los resultados mostraron cómo el Macular Densitometer y el Eyemet Maculometer presentaron los mejores resultados de precisión, de modo que todo cambio en la medición superior a 0,09 y 0,21, según el estudio, sería atribuible, con un 95% de confianza, a un verdadero cambio en la densidad del PM y no a fallos en el dispositivo de medición<sup>20,33,35</sup>. Además, el estudio de Koh *et al*<sup>34</sup> aportó un coeficiente de repetibilidad de 0,035 con el Macular Densitometer, pero no ha sido posible verificar la metodología estadística utilizada.

Los resultados para MPS9000<sup>10</sup> oscilaron entre 0,28 y 0,33, mientras que los valores más elevados, y con ello peor coeficiente de repetibilidad, correspondieron al Macuscope®<sup>9</sup>, que presentó un coeficiente de repetibilidad de entre 0,45 y 0,58.

#### **Variabilidad inter-observador (reproducibilidad)**

El Macular Densitometer<sup>20</sup> fue el dispositivo con mayor reproducibilidad, con valores de 0,08, seguido de MPS9000<sup>10</sup> (coeficiente de reproducibilidad 0,25-0,26) y Macuscope® (coeficiente de reproducibilidad 0,36-0,49)<sup>9</sup>.

#### **Porcentaje de variación entre las mediciones**

Dos estudios presentan una variación entre mediciones en torno al 11%, para los dispositivos MPS9000<sup>37</sup> y Macular Densitometer<sup>36</sup>. Berendschot *et*

*al*<sup>35</sup> aportaron como resultado una variación entre las mediciones del 20% para el Eyemet Maculometer y Hagen *et al*<sup>32</sup> presentaron una variación del 23-36,1% para Macuscope® (estudia ambos ojos por separado).

### **Correlación test-retest**

El estudio de Snodderly *et al*<sup>33</sup>, usando Macular Densitometer, realizó sus mediciones a excentricidades de 0,25°, 0,5°, 1° y 1,75° obteniendo unos coeficientes de correlación en cada una de las excentricidades de  $r=0,86$ ,  $r=0,9$ ,  $r=0,86$  y  $r=0,68$ , respectivamente. El otro estudio<sup>37</sup>, con MPS9000, presentó un coeficiente de correlación test-pretest elevado ( $r=0,97$ ).

**Tabla 4. Descripción de los resultados de los estudios seleccionados. Estudios que evaluaban la precisión**

Autor Año	Dispositivo HFP	Repetibilidad		Reproducibilidad	Porcentaje de variación	Correlación Test-Retest (r de Pearson)
		Coefficiente	Cálculo			
Bartlett 2010 <sup>9</sup>	Macuscope®	0,45- 0,58	1,96xDE	0,49- 0,36	ND	ND
Bartlett 2010 <sup>10</sup>	MPS9000	0,33- 0,28	1,96xDE	0,25- 0,26	ND	ND
Snodderly 2004 <sup>33</sup>	Macular Densitometer	0,19; 0,21 *	1,96xDE	ND	ND	0,86; 0,90; 0,86; 0,68**
Beatty 2001 <sup>20</sup>	Macular Densitometer	0,09	DEX $\sqrt{2}$	0,08	ND	ND
Berendschot 2005 <sup>35</sup>	Eyemet Maculometer	0,19	DEX $\sqrt{2}$	ND	20%	ND
Koh 2004 <sup>34</sup>	Macular Densitometer	0,035; 0,041 *	1,96x $\sqrt{2}$ DE	ND	ND	ND
Hagen 2010 <sup>32</sup>	Macuscope®	ND		ND	36,1%-23%	ND
Hogg 2006 <sup>36</sup>	Macular Densitometer	ND		ND	11,5%	ND
Van der Veen 2009 <sup>37</sup>	MPS9000	ND		ND	11,7%	0,97

ND: No datos; DE: Desviación estándar

\* Coeficientes referidos a ojo izquierdo y ojo derecho

\*\* Coeficientes referidos a mediciones realizadas a diferentes excentricidades en fovea: 0,25º; 0,5º; 1º; 1,75º

## 1.2. Estudios que evaluaron la validez:

De los 5 artículos seleccionados, 4 comparaban la medición de las dos técnicas mediante el coeficiente de correlación (R de Pearson)<sup>35-38</sup>, mientras que sólo Neelam *et al*<sup>39</sup> utilizaron las técnicas de comparación de pruebas diagnósticas de Bland-Altman<sup>43</sup>. A continuación se presentan los resultados de los diferentes estudios en función de la prueba de referencia utilizada.

- **Espectrometría de Autofluorescencia:** coeficiente de correlación  $r=0,77$ <sup>38</sup>.
- **Reflectometría:** el coeficiente de correlación fue moderado (entre 0,61 y 0,78) en dos de los trabajos<sup>37,38</sup>. Sin embargo, la correlación fue menor ( $r$  entre 0,42 y 0,51) en el estudio de Berendschot *et al*<sup>35</sup>, que presentó cuatro resultados al realizar la reflectometría con 2 aparatos diferentes y aplicando 2 técnicas para cada uno de ellos.
- **Escáner Láser Oftalmoscópico:** Berendschot *et al*<sup>35</sup> fue el único estudio que utilizó como prueba de referencia el Escáner Láser Oftalmoscópico, aplicando dos métodos diferentes y obteniendo unos coeficientes de correlación de la densidad de PM con respecto a los valores obtenidos mediante HFP de  $r=0,59$  y  $r=0,46$ .
- **Espectroscopía Raman:** el estudio de Neelam *et al*<sup>39</sup> utilizó la metodología de Bland-Altman<sup>43</sup> para obtener el grado de concordancia entre ambos métodos, existiendo una concordancia cercana al 95% entre las mediciones de los dos dispositivos (93,6% en el ojo derecho y 94,4% en el ojo izquierdo). Hogg *et al*<sup>36</sup>, sin embargo, publicó bajos coeficientes de correlación entre las mediciones realizadas con Macular Densitometer y con espectroscopía Raman ( $r=0,163$  y  $r=0,260$ ), midiendo la HFP a una excentricidad de  $0,5^\circ$  y como perfil espacial respectivamente.

## 2. Estudio transversal

El estudio de Larowe *et al*<sup>40</sup> mostró la distribución por quintiles del PM en población con DMAE intermedia, drusas mayores y anomalías pigmentarias, realizando un análisis ajustando, en primer lugar por edad y en un segundo paso por edad, historia de diabetes y circunferencia abdominal.

Los resultados se expresaron mediante la OR entre las mujeres de los 5 quintiles según la densidad de PM medida mediante HFP. Las mujeres

en el 5° quintil de densidad de PM (rango del PM) presentaban mayor proporción de DMAE intermedia frente a aquellas en el primer quintil (rango del PM), así como en sus dos subtipos (drusas mayores y anormalidades pigmentarias). Sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas, excepto para aquellas mujeres, mayores de 70 años, que presentaron anormalidades pigmentarias OR=2,2 (IC95%=1,1-4,3; p=0,04) en el análisis ajustado por edad y OR=2,4 (IC95%=1,2-4,8; p=0,03) en el análisis ajustado por edad, historia de diabetes y circunferencia abdominal.

## Riesgos y seguridad

Los dispositivos que utilizan la HFP para la medición del PM, son una tecnología no invasiva. En los estudios revisados no se han descritos efectos adversos ni riesgos potenciales para los pacientes.

## Estudios en marcha

En el registro de ensayos clínicos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) no se han podido encontrar estudios en marcha sobre la tecnología evaluada en este informe.

Se han localizado 13 estudios en marcha que evalúan la relación entre la DMAE y los carotenoides.

Tabla 5. Descripción de los resultados de los estudios seleccionados. Estudios que evaluaban la validez				
Autor Año	Dispositivo HFP	Prueba de referencia	Coefficiente de correlación (r)	Concordancia de mediciones (Bland-Altman)
Delori 2001 <sup>38</sup>	Macular Densitometer	Espectrometría de Autofluorescencia	0,77	ND
		Reflectometría	0,61	ND
Neelam 2005 <sup>39</sup>	Eyemet Maculometer	Espectroscopía Raman	ND	93,6% mediciones ojo derecho 94,4% mediciones ojo izquierdo
Berendschot 2005 <sup>35</sup>	Eyemet Maculometer	Reflectometría	0,51; 0,47; 0,42; 0,42*	ND
		Escáner Láser Oftalmoscópico	0,59; 0,46**	ND
Hogg 2006 <sup>36</sup>	Macular Densitometer	Espectroscopía Raman	0,163; 0,260***	ND
Van der Veen 2009 <sup>37</sup>	MPS9000	Reflectometría	0,78	ND

ND: No datos  
 \* Realización con dos aparatos diferentes, aplicando dos metodologías  
 \*\* Realización con dos metodologías  
 \*\*\* Realización a 0,5º de excentricidad y como perfil espacial

# Aspectos económicos

## Coste por unidad y precio

Según la información localizada<sup>44</sup>, el precio de los dispositivos oscilaría alrededor de 15.000\$ en el mercado americano, 13.000\$ para Quantifeye® y 17.500\$ para Macuscope®. No se dispone de datos sobre el coste derivado del mantenimiento de los sistemas.

## Estudios de evaluación económica

No se han localizado estudios de evaluación económica que evalúen el impacto que esta tecnología supondría para el sistema sanitario.



# Discusión

En los últimos años se han enumerado una serie de factores que podrían aumentar el riesgo de padecer DMAE, entre ellos la exposición a luz solar, tabaco, color del iris, raza, genética, sexo, enfermedades cardiovasculares, dieta e hipermetropía<sup>20,24,25,40,45</sup>, siendo la edad el factor que con más consenso se presenta como riesgo para desarrollar DMAE<sup>20,35</sup>. A su vez se ha sugerido que la densidad de PM disminuye con la edad<sup>20,46</sup>, presentándose de manera indirecta como factor de riesgo de DMAE, de manera que varios trabajos estudian la relación del PM con el desarrollo de la enfermedad<sup>21,47</sup>, intentando evaluar el aumento de los niveles de PM a través de suplementos de carotenoides para prevenir su aparición o mejorar su evolución<sup>48-52</sup>.

Con estas premisas, sería de gran utilidad un dispositivo que permitiera, de manera fiable, la medición de la densidad del PM y a su vez que fuera capaz de detectar las variaciones de su nivel tras tratamientos con suplementos de carotenoides. La verdadera relación de la densidad de PM como factor de riesgo de la DMAE y la efectividad de los tratamientos dirigidos al aumento de su nivel, como son los suplementos de carotenoides, exceden los objetivos de este estudio.

Como resultado de la revisión sistemática llevada a cabo en este trabajo podemos concluir que la medición de la densidad del PM es técnicamente posible a través de la tecnología de HFP, si bien el dispositivo que ha demostrado mayor precisión, Macular Densitometer, es un aparato enfocado a la investigación, mientras que los dispositivos con una accesibilidad más comercial, Macuscope® y MPS9000, han presentado una menor precisión. No obstante, hay otras consideraciones a tener en cuenta para valorar su utilidad clínica real.

## Implicaciones prácticas

La tecnología HFP se está postulando en los últimos años como un método para la medición de la densidad del PM y a su vez como técnica de cribado del riesgo de desarrollar DMAE a partir de los niveles de pigmento. Sin embargo, para iniciar un programa de cribado deben cumplirse las premisas establecidas por Wilson y Jungner<sup>53</sup>, dirigidas a diferentes aspectos relacionados con la enfermedad, con la prueba de cribado y con el propio programa.

En primer lugar, la enfermedad a cribar debe suponer un importante riesgo para la salud, su historia natural debe ser bien conocida, detectable en estadios precoces y con tratamiento precoz efectivo. En segundo lugar, debe existir un test adecuado y aceptable como prueba de cribado con adecuación de diagnóstico y tratamiento. Por último, los aspectos relacionados con el propio programa de cribado se centran en su efectividad y factibilidad, es decir, debe ser capaz de disminuir la mortalidad o morbilidad, los daños físicos y psicológicos deben ser menores a los beneficios y la intervención debe ser costo-efectiva.

Si bien la enfermedad supone un importante riesgo para la población por su prevalencia y consecuencias, se plantean una serie de dudas en cuanto a la validez, efectividad y utilidad de la HFP como cribado del riesgo de DMAE, pues no se cumplen la mayoría de las premisas sobre la patología a cribar y sobre la prueba a estudio para la implantación de un programa de cribado.

## Aspectos relacionados con la enfermedad

En primer lugar, se desconoce la historia natural de la enfermedad y se desconocen cuales son los mecanismos últimos de la patogénesis de la DMAE, si bien se han postulado, entre otros, factores genéticos, luz, radicales libres y procesos hemodinámicas<sup>20</sup>. Se desconoce del mismo modo, la relación real de los niveles de PM y su potencialidad en el riesgo de desarrollo de DMAE por la falta de estudios de seguimiento a largo plazo, y ni siquiera están bien definidos los valores normales de densidad de PM en la población general<sup>32</sup> y menos aún los rangos para clasificar a la población en un determinado riesgo de sufrir DMAE con respecto al nivel de PM.

Tampoco parece existir evidencia, si bien este no es el objetivo de esta revisión, de la efectividad de los tratamientos con suplementos de carotenoides en la disminución del riesgo de desarrollo de DMAE ni de los posibles riesgos asociados a estos tratamientos.

## Aspectos relacionados con la prueba. Validez y precisión de la técnica

Dentro de los requisitos pertenecientes a la prueba de cribado, la primera de las premisas es que se trate de un test adecuado y aceptable.

Obviamente, por su condición de prueba no invasiva, la aceptación por parte de la población no se considera *a priori* un problema. De hecho, es un dispositivo que podría llegar a ser utilizado fuera de los centros sanitarios, como por ejemplo en las oficinas de farmacia o centros ópticos. No obstante, es cuestionable si es un método adecuado o no en términos de validez y reproducibilidad.

En primer lugar, la validez de las mediciones no ha quedado demostrada, debido a la carencia de un *gold estándar* para la medición de la densidad del PM. Además, las técnicas utilizadas para el estudio de la comparación entre los diferentes dispositivos se han limitado, en su mayoría, a evaluar la correlación entre mediciones, aproximación metodológica que no aporta grado de concordancia entre las mismas<sup>43,54</sup>. En situaciones en las que no existe prueba de referencia, el proceso de validación de una prueba diagnóstica es complejo y requiere estudios de seguimiento a largo plazo o bien aproximaciones metodológicas indirectas, como intentar estudiar la relación entre factores de riesgo conocidos de la enfermedad con el factor de riesgo que trata de medir la prueba a estudio, con las limitaciones que esto conlleva<sup>55</sup>.

En segundo lugar, la mayoría de los estudios de precisión o reproducibilidad han utilizado los coeficientes de repetibilidad<sup>9,10,20,33-35</sup> para evaluar este parámetro, siendo ésta la metodología adecuada<sup>43</sup>. No obstante, los resultados expuestos han aportado un rango muy amplio de valores entre los que oscilaría la verdadera densidad del pigmento, por lo que no se puede asegurar que el valor obtenido en una medición esté reflejando el verdadero valor de dicho pigmento. Del mismo modo, este amplio rango dificultaría la detección de pequeños cambios en los valores obtenidos en sucesivas mediciones, no pudiendo asegurar que los tratamientos establecidos estuvieran resultando efectivos.

Por otro lado los dispositivos HFP de uso más comercial, Macuscope® y MPS9000, han optimizado el tiempo de realización del test y han conseguido que éste pueda realizarse en tan solo 2-3 minutos. El problema es que para ello han seleccionado la medición a una sola excentricidad en la fovea, 0,5-1° aproximaDMAEnte, que si bien es la medición que ha demostrado mayor precisión y validez, provoca una pérdida de información respecto a otros dispositivos que sí pueden realizar mediciones a otras excentricidades. También es importante resaltar que la referencia en parafovea, al ir disminuyendo la densidad de PM conforme se aleja de la fovea, debe presentarse al menos a 7° de excentricidad para evitar zonas en las que aún exista cierta presencia de PM, lo que al relacionar con los valores en fovea infraestimaría los valores reales de PM.

## Aspectos relacionados con el programa de cribado

La implantación de un programa de cribado debe estar precedida de la demostración de la mejora en la reducción de la mortalidad o morbilidad. En este aspecto, no se disponen de estudios con diseños adecuados que muestren una disminución en la incidencia de ceguera como consecuencia del tratamiento en pacientes con disminución de la densidad de PM. Por ello, se desconocen no sólo los beneficios reales que el programa implicaría, sino sus riesgos. Si bien en este caso la prueba parece estar exenta de riesgos directos para la salud, se plantea la problemática de si se estará clasificando correctamente al sujeto sin el factor de riesgo y al sujeto con riesgo y de si a los pacientes clasificados “de riesgo” les estaremos sometiendo a un estado de pre enfermedad. En este caso, se podría suponer para éstos un perjuicio mayor al beneficio que finalmente les proporcionemos por someterles a un tratamiento del cual desconocemos la efectividad real, en un momento que ni siquiera estamos seguros de que finalmente desarrolle la enfermedad y la duración de dichos tratamientos, en ocasiones de por vida.

En cuanto a los costes de esta tecnología, la información disponible ha presentado un precio de cada uno de los dispositivos entre 13.000\$ y 18.000\$ en el mercado americano<sup>44</sup>, sin disponer de datos del precio en el mercado español, a lo que habría que sumarle los costes de mantenimiento y del personal encargado de la realización del test. Además, no se han localizado estudios que valoren el impacto económico de su adquisición ni los beneficios reales que aportaría la introducción de esta tecnología como parte de un programa de cribado de riesgo.

## Implicaciones éticas

Los aspectos éticos suponen un importante parámetro a valorar en los programas de cribado. Por un lado, se debe considerar el efecto de estos programas sobre los tres principios básicos de la bioética: la no maleficiencia, ya que están dirigidos a sujetos sanos; la beneficiencia, donde el beneficio para una persona en particular puede llegar a ser muy improbable aún cuando se sometiera a los tratamientos preventivos durante toda la vida; y la autonomía, ocasionado por la falta de información veraz sobre los beneficios y los riesgos de las intervenciones preventivas y la posibilidad de participar en la decisión sin sufrir presiones<sup>56</sup>.

Además, el cribado de factores de riesgo clasifica a gran parte de la población sana como enfermos, es decir, es una forma de medicalización de la vida que convierte a los sujetos en dependientes de los servicios sanitarios con beneficios mínimos sobre la salud<sup>56</sup>. En la “era del factor de riesgo”, es necesario el concepto de “prevención cuaternaria”, que trata de evitar o atenuar las consecuencias de la actividad innecesaria o excesiva del sistema sanitario. Puesto que el fundamento de la actividad médica es el *primum non nocere*, esta opción debería primar sobre cualquier opción preventiva o curativa<sup>57</sup>.

Por último es importante recordar que estudios en marcha están investigando la influencia del PM en el desarrollo y evolución de la DMAE, la efectividad de los tratamientos preventivos con suplementos de carotenoides, y diferentes técnicas para la medición de los niveles de PM. Por todo ello es importante la revisión de estos estudios cuando sus resultados a medio/largo plazo estén disponibles, para poder aportar una información aún más certera con respecto al cribado del riesgo de DMAE, bien con HFP u otra técnica, a través de la densidad del PM.



# Referencias

1. Macuvision Europe, LTD. Macuscope [Internet]. Solihull: Macuvision Europe, 2010. URL:<http://www.macuscope.com/macuscope.php>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7t3JYv8>)
2. Macuvision Europe, LTD. Macuscope [Internet]. Solihull: Macuvision Europe, 2010. URL:<http://www.macuscope.co.uk/index.html>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7t0RbIS>)
3. Zeavision. Quantifeye [Internet]. Chesterfield: Zeavision, 2010. URL:<http://www.zeavision.com/quantifeye.html>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7u5Oc4D>)
4. Tinsley Ophthalmic. Mpod [Internet]. Redhill, Surrey: Tinsley Ophthalmic, 2010. URL:<http://www.tinsley-ophthalmic.co.uk/products/mpod/index.html>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7tLe3s6>)
5. Macular Metrics. Macular Densitometer [Internet]. Rehoboth: Macular Metrics, 2010. URL:<http://macularmetrics.com/instrumentoverview.html>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7rybq4K>)
6. Mellerio J. Macular pigment. Eyemet Maculometer [Internet]. Essex: Mellerio J, 2010. URL:<http://www.mellerio.org.uk/macpig/macpig2.htm>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7s92mjV>)
7. Beatty S, Boulton M, Henson D, Koh HH, Murray IJ. Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(7):867-877.
8. Bone RA, Landrum JT. Heterochromatic flicker photometry. *Arch Biochem Biophys*. 2004;430(2):137-142.
9. Bartlett H, Acton J, Eperjesi F. Clinical evaluation of the MacuScope macular pigment densitometer. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):328-331.

10. Bartlett H, Stainer L, Singh S, Eperjesi F, Howells O. Clinical evaluation of the MPS9000 macular pigment screener. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(6):753-756.
11. Macuvision Europe. Macuscope [Internet]. Solihull: Macuvision Europe, 2010. URL:<http://www.macuscope.com/faq.php>. Accessed: 2010-11-19. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5uM38BdJp>)
12. U.S. Food and Drugs Administration (FDA) [Internet]. Silver Spring: FDA, 2010. URL:<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=886>. Accessed: 2010-12-09. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5uqTjgqV7>)
13. Damian J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria*. 2006;38(1):51-57.
14. Chakravarthy U, Evans J, Rosenfeld P. Age related macular degeneration. *BMJ*. 2010; 340: c981. doi: 10.1136/bmj.c981.
15. Jain S, Hamada S, Membrey WL, Chong V. Screenin for age-related macular degeneration using nonstereo digital fundus photographs. *Eye*. 2006;20(4):471-475.
16. Pirbhai A, Sheidow T, Hooper P. Prospective evaluation of digital non-stereo color fundus photography as a screening tool in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139(3):455–461.
17. Morris B, Imrei F, Armbrecht AM, Dhillon B. Age-related macular degeneration and recent developments: new hope for old eyes? *Postgrad Med J*. 2007;83:301-307.
18. McConnell V, Silvestri G. Age-related macular degeneration. *Ulster Med J*. 2005;74(2):82-92.
19. Bartlett H, Eperjesi F. Macular Pigment. The role of xanthophylls in preventing AMD [Internet]. United Kingdom: Optometry Today, 2006. URL:[http://www.optometry.co.uk/articles/docs/568e5899781e187875ff6b43f9efb55b\\_Eperjesi\\_19506.pdf](http://www.optometry.co.uk/articles/docs/568e5899781e187875ff6b43f9efb55b_Eperjesi_19506.pdf). Accessed: 2010-12-09. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5uqXDT7f0>)
20. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh HH, Boulton ME. Macular pigment and risk for Age-Related Macular Degeneration in subjects from northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(2):439-446.

21. Nola JM, Stack J, O'Connell E, Beatty S. The relationship between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(2):571–582.
22. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2606-2617.
23. Román Villanueva A, Escassi Pérez C, Flores Moreno S, Márquez Calderón S. Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para la degeneración macular asociada a la edad. Actualización del Informe 10/2007 [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2008. Informe 5/2008 URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>. Accessed: 2010-12-13. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5uwZw00Ap>)
24. Hammond BR, Caruso-Avery M. Macular pigment optical density in a southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1492–1497.
25. Ciulla TA, Hammond BR. Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and Age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):582–587.
26. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Claver CCW, Klein BEK, *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology.* 2001;108(4):697–704.
27. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):564-572.
28. Serrano-Garijo P, Ramírez-Sebastián JM. Detección de las alteraciones visuales en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1991;26:21-28.
29. Casado J. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. *Annals d'Oftalmologia.* 2009;17(5):264-267.
30. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Madrid: INE, 2010. URL:<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>. Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7u2rNp2>)
31. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:25.
32. Hagen S, Krebs I, Glittenberg C, Binder S. Repeated measures of macular pigment optical density to test reproducibility of

- heterochromatic flicker photometry. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(2):207–211.
33. Snodderly DM, Mares JA, Wooten BR, Oxtan L, Gruber M, Ficek T; CAREDS Macular Pigment Study Group. Macular pigment measurement by heterochromatic flicker photometry in older subjects: The Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(2):531-538.
  34. Koh HH, Murray IJ, Nolan D, Carden D, Feather J, Beatty S. Plasma and macular responses to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res.* 2004;79(1):21-27.
  35. Berendschot TTJM, Van Norren D. On the age dependency of the macular pigment optical density. *Exp Eye Res.* 2005;81(5):602-609.
  36. Hogg RE, Anderson RS, Stevenson MR, Zlatkova MB, Chakravarthy U. In vivo macular pigment measurements: a comparison of Raman spectroscopy and heterochromatic flicker photometry. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(4):485–490.
  37. Van der Veen RLP, Berendschot TTJM, Hendrikse F, Carden D, Makridaki M, Murray IJ. A new desktop instrument for measuring macular pigment optical density based on a novel technique for setting flicker thresholds. *Ophthal Physiol Opt.* 2009; 29(2):127–137.
  38. Delori FC, Goger D, Hammond BR, Snodderly DM, Burns SA. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A.* 2001;18(6):1212-1230.
  39. Neelam K, O’Gorman N, Nolan J, O’Donovan O, Wong HB, Eong KGA, *et al.* Measurement of Macular Pigment: Raman Spectroscopy versus Heterochromatic Flicker Photometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3) 1023-1032.
  40. LaRowe TL, Mares JA, Snodderly M, Klein ML, Wooten BR, Chappell R; CAREDS Macular Pigment Study Group. Macular pigment density and Age-Related Maculopathy in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 2008;115(5):876-883.
  41. Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML *et al:* for the CAREDS Macular Pigment Study Group and investigators. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye

- Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1107-1122.
42. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study report number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132(5):668-681.
  43. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;327(8476):307-310.
  44. McGreal JA. Can we do better in AMD? Missouri Eye Associates McGreal Educational Institute [Internet]. St. Louis: Midwest Eyecare Congress, 2010. URL:[http://midwesteyecarecongress.com/mec/handouts/do\\_better.pdf](http://midwesteyecarecongress.com/mec/handouts/do_better.pdf). Accessed: 2010-09-30. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5t7uA2zAm>)
  45. Iannacone A, Mura M, Gallaher KT, Johnson EJ, Todd WA, Kenyon E, *et al*; Health ABC Study. Macular pigment optical density in the elderly: findings in a large biracial midsouth population sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1458-1465.
  46. Nolan JM, Kenny R, O'Regan C, Cronin H, Loughman J, Connolly EE, *et al*. Macular pigment optical density in an ageing Irish population: the Irish longitudinal study on ageing. *Ophthalmic Res* 2010;44(2):131-139.
  47. Kanis MJ, Berendschot TTJM, Van Norren D. Influence of macular pigment and melanin on incident early AMD in a white population. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;245(6):767-773.
  48. Cardinault N, Gorrard JM, Tyssandier V, Grolier P, Rock E, Borel P. Short-term supplementation with lutein affects biomarkers of lutein status similarly in young and elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2003;38(5):573-582.
  49. Bone RA, Landrum JT, Cao Y, Howard AN, Alvarez-Calderon F. Macular pigment response to a supplement containing meso-zeaxanthin, lutein and zeaxanthin. *Nutr Metab.* 2007;4:12.
  50. Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1521-1529.

51. Moeller SM, Voland R, Sarto GE, Gobel VL, Streicher SL, Mares JA. Women's Health Initiative diet intervention did not increase macular pigment optical density in an ancillary study of a subsample of the Women's Health Initiative. *Journal of Nutrition*. 2009;139(9):1692-1699.
52. Connolly EE, Beatty S, Thurnham DI, Loughman J, Howard AN, Stack J, *et al.* Augmentation of macular pigment following supplementation with all three macular carotenoids: an exploratory study. *Current Eye Research*. 2010;35(4):335-351.
53. Wilson JMG, Jungner YG. Principles and practices of screening for disease. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
54. Molinero LM. Errores de medida en variables numéricas: correlación y concordancia [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Hipertensión: Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial, 2001. URL:<http://www.seh-lelha.org/concor1.htm>. Accessed: 2010-12-02. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5ufx7MpQQ>)
55. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess* 2007;11(50):1-72.
56. Marquez-Calderón S. Los efectos negativos de las intervenciones preventivas basadas en el individuo. *Gac Sanit*. 2008;22(Supl 1):205-215.
57. Gervás J. Moderación en la actividad médica preventiva y curativa. Cuatro ejemplos de prevención cauteraria en España. *Gac Sanit*. 2006;20(Supl 1):127-134.

# Anexo 1

## Estrategia de búsqueda.

### **MEDLINE**

- #1 retinal degeneration/ or macular degeneration/ or geographic atrophy/  
or wet macular degeneration/ or exp Macula Lutea/
- #2 (((macular or maculopath\*) and (degeneration\* or dystroph\* or "age  
related")) or AMD).ti,ab.
- #3 1 or 2
- #4 (photometry/ or densitometry/ or luminescent measurements/ or  
Flicker Fusion/) and exp Retinal Pigments/
- #5 ("flicker photometry" or macroscope\* or quantifeye\* or "mps 9000" or  
("macular pigment" and (screener or densitometer)) or MPOD).ti,ab.
- #6 4 or 5
- #7 3 and 6

### **EMBASE**

- #1 'retina macula age related degeneration'/exp OR 'retina macula  
lutea'/de OR 'retina macula degeneration'/de OR 'retina pigmento  
degeneration'/de
- #2 macular:ab,ti OR maculopath\*:ab,ti AND (degeneration\*:ab,ti OR  
dystroph\*:ab,ti OR 'age related':ab,ti) OR amd:ab,ti
- #3 #1 OR #2
- #4 'photometry'/de OR 'densitometry'/de OR 'critical flicker fusion'/de  
OR 'optical density'/exp OR 'macular pigment optical density' AND  
'visual pigment'/exp OR 'pigment'/de
- #5 'flicker photometry':ab,ti OR macroscope\*:ab,ti OR quantifeye\*:ab,ti  
OR 'mps 9000':ab,ti OR ('macular pigment':ab,ti AND (screener:ab,ti  
OR densitometer:ab,ti)) OR mpod:ab,ti
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

# Calidad de los estudios según la herramienta QUADAS

	Delori 2001 <sup>38</sup>	Neelam 2005 <sup>39</sup>	Hogg 2006 <sup>36</sup>	Berends chot 2005 <sup>35</sup>	Van der Veen 2009 <sup>37</sup>
¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba a estudio en la práctica clínica habitual?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?	Si	Si	Si	No claro	Si
¿La prueba de referencia es la correcta para detectar la condición estudiada?	No existe gold estándar	No existe gold estándar	No existe gold estándar	No existe gold estándar	No existe gold estándar
¿El periodo de tiempo transcurrido entre la prueba de referencia y la prueba a estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la prueba de referencia para la confirmación del diagnóstico?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia a pesar de los resultados de la prueba a estudio?	Si	Si	Si	Si	Si
¿La prueba de referencia fue independiente de la prueba a estudio (la prueba a estudio no formó parte de la prueba de referencia)?	Si	Si	Si	Si	Si
¿La ejecución de la prueba a estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Si	Si	Si	Si	Si
¿La ejecución de la prueba de referencia se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los resultados de la prueba a estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba de referencia?	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede
¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba a estudio?	No procede	No procede	No procede	No procede	No procede
¿Cuándo se interpretaron los resultados de la prueba a estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto
¿Se recogieron los resultados no-interpretables/intermedios de la prueba a estudio?	No procede	Si	Si	No procede	No procede
¿Se explicaron las pérdidas del estudio?	No hubo pérdidas	Si	Si	No hubo pérdidas	No hubo pérdidas

