



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

FACULTAD DE FARMACIA
Programa de Doctorado en Farmacia

Tesis Doctoral

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA
RESPUESTA DE RANIBIZUMAB EN
NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A
MIOPIA MAGNA**

Doctorando

David Blázquez Martínez

Directora

Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: David Blázquez Martínez
ISBN: 978-84-1117-870-9
URI: <https://hdl.handle.net/10481/82158>

El doctorando / The *doctoral candidate* [**David Blázquez Martínez**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Cristina Lucía Dávila Fajardo**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

En Granada, a 17 de febrero de 2023

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Firma / Signed

Firma / Signed

ACTIVIDAD CIENTÍFICA

Publicaciones

1. Título: Genetic Variants Affecting Anti-VEGF Drug Response in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Autores: Xando Díaz-Villamarín, David Blánquez-Martínez, Ana Pozo-Agundo, Ana María Pérez-Gutiérrez, José Ignacio Muñoz-Ávila, Alba Antúnez-Rodríguez, Ana Estefanía Fernández-Gómez, Paloma García-Navas, Luis Javier Martínez-González, Cristina Lucía Dávila-Fajardo

Referencia: Díaz-Villamarín X, Blánquez-Martínez D, Pozo-Agundo A, Pérez-Gutiérrez AM, Muñoz-Ávila JI, Antúnez-Rodríguez A, et al. Genetic variants affecting anti-VEGF drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: A systematic review and meta-analysis. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1335

ISSN: 2073-4425

Factor de impacto: 4,096 (2020) (Q2)

DOI: 10.3390/genes11111335

PMID: 33198211

2. Título: Genetic Polymorphisms Affecting Ranibizumab Response in High Myopia Patients

Autores: David Blánquez-Martínez, Xando Díaz-Villamarín, Alba Antúnez-Rodríguez, Ana Pozo-Agundo, José Ignacio Muñoz-Ávila, Luis Javier Martínez-González, Cristina Lucía Dávila-Fajardo

Referencia: Blánquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Muñoz-Ávila JI, Martínez-González LJ, et al. Genetic polymorphisms affecting ranibizumab response in high myopia patients. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1973

ISSN: 1999-4923

Factor de impacto: 6,525 (2021) (Q1)

DOI: 10.3390/pharmaceutics13111973

PMID: 34834388

3. Título: Genetic Polymorphisms in VEGFR Coding Genes (FLT1/ KDR) on Ranibizumab Response in High Myopia and Choroidal Neovascularization Patients

Autores: David Blázquez-Martínez, Xando Díaz-Villamarín, Sonia García-Rodríguez, Alba Antúnez-Rodríguez, Ana Pozo-Agundo, Luis Javier Martínez-González, José Ignacio Muñoz-Ávila, Cristina Lucía Dávila-Fajardo

Referencia: Blázquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, García-Rodríguez S, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Martínez-González LJ, et al. Genetic polymorphisms in VEGFR coding genes (FLT1/KDR) on ranibizumab response in high myopia and choroidal neovascularization patients. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1555

ISSN: 1999-4923

Factor de impacto: 6,525 (2021) (Q1)

DOI: 10.3390/pharmaceutics14081555

PMID: 35893809

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que me han acompañado y apoyado en este largo camino, haciendo posible que me disponga a presentar y defender mi tesis doctoral.

A la Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo, directora de esta tesis doctoral, por su apoyo, su ayuda y su confianza. Su dedicación y contribución a la investigación clínica han hecho posible este estudio.

Al Dr. Xando Díaz Villamarín, por su ayuda desinteresada, compromiso e indispensable colaboración.

A D. José Cabeza Barrera, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, por haberme dado la oportunidad y los medios para realizar esta tesis doctoral.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, que me han acompañado durante gran parte de este proceso.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio, especialmente a los oftalmólogos José Luís y José Ignacio y a las enfermeras Laura y M^a Angustias, por su ayuda, conocimientos y amabilidad.

A los compañeros de GENYO, especialmente a los que componen la Unidad de Genómica: Luís Javier, Alba, Ana y Sonia. Gracias por vuestra simpatía, colaboración y asesoramiento científico.

A María, por su apoyo incondicional y por haberme acompañado a lo largo de este duro camino, que hemos compartido juntos.

A mi familia, especialmente a mis padres, sois el mejor ejemplo de trabajo, esfuerzo y sacrificio que conozco. Si he podido llegar hasta aquí ha sido gracias a vosotros.

Tesis Doctoral

POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA
RESPUESTA DE RANIBIZUMAB EN
NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A
MIOPIA MAGNA



Doctorando

David Blázquez Martínez

Directora

Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo

RESUMEN

La miopía magna (MM) se ha asociado con un aumento del riesgo de sufrir complicaciones. Sin embargo, es la miopía patológica (MP) en la que se produce un aumento excesivo de la longitud axial que conduce a cambios estructurales y degenerativos en la retina, entre otras estructuras oculares. La complicación más importante es la degeneración macular miópica, que se caracteriza por la presencia de estrías lacadas, mancha de Fuchs, neovascularización coroidea (NVC) o atrofia coriorretiniana.

La NVC es una de las principales causas de deterioro de la visión central en la MP. Se han propuesto varias teorías para explicar su patogenia. Una de ellas, la teoría heredodegenerativa, establece que los errores refractivos miopes están predeterminados genéticamente. Hay estudios que han demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en varios genes, como el factor derivado del epitelio pigmentario o el factor I del complemento, están asociados con el desarrollo y la progresión de la neovascularización coroidea miópica (NVCm).

Entre las opciones de tratamiento de la NVCm, la introducción de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) supuso un verdadero avance. De éstos, los únicos que poseen indicación para el tratamiento de la NVCm y que estaban comercializados en España en el momento en el que comenzó este estudio son ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®). Un análisis de subgrupos entre los estudios que han evaluado los factores pronósticos asociados a la respuesta de la terapia anti-VEGF en NVCm mostró que los pacientes asiáticos tratados con ranibizumab obtuvieron una agudeza visual mejor corregida (BCVA) más alta que los caucásicos, con una mediana de inyecciones menor, lo que podría sugerir la existencia de otros factores, como la farmacogenética, que influyan en los resultados del tratamiento de la NVCm con anti-VEGF. También hay estudios que han demostrado que la respuesta a anti-VEGF en la NVC relacionada con la degeneración macular asociada a la edad se debe a las variaciones genéticas en distintos genes. Además existe un estudio en una cohorte japonesa de pacientes con NVCm que relaciona la existencia de polimorfismos en el gen del *VEGF* con el pronóstico de la agudeza visual un año después del tratamiento anti-VEGF.

Por todo ello, el objetivo de esta tesis doctoral ha sido, en primer lugar, evaluar la asociación de variantes genéticas con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm, y, en segundo lugar, caracterizar en nuestra población los polimorfismos genéticos asociados con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm y evaluar su posible asociación como marcadores genéticos de la enfermedad.

Para llevarlo a cabo, se realizó un estudio observacional en pacientes con MM y NVC tratados con ranibizumab. El tiempo de seguimiento fue de 12 meses y se estudió la asociación de polimorfismos genéticos con diferencias en la respuesta al tratamiento a 1, 6 y 12 meses de seguimiento. Además, se reclutó un grupo control con MM pero sin NVC ni otra patología asociada para controlar la posible asociación de los polimorfismos genéticos con la enfermedad y no con la respuesta al fármaco. Se incluyeron los polimorfismos genéticos previamente asociados con la respuesta a fármacos utilizados en pacientes con NVC (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y terapia fotodinámica con verteporfina). También se incluyeron las variantes genéticas en el gen *VEGFA* y sus receptores, *FLT1* y *KDR*. La variable principal fue la BCVA, se midió con el optotipo de Snellen y los resultados obtenidos se convirtieron a la notación logMAR para el análisis estadístico. Según el cambio en logMAR, la evolución se clasificó en mejora (si/no) o empeora (si/no). La mejora se definió como una disminución, de al menos 0,1 en la escala logMAR y el empeoramiento como un aumento, de al menos 0,1. Para evaluar la asociación de cada polimorfismo genético con la NVC se comparó la distribución de genotipos entre los grupos de estudio.

Se reclutaron un total de 99 pacientes y 112 ojos diagnosticados de NVC secundaria a MM en el grupo de tratamiento y 116 pacientes y 219 ojos con MM en el grupo control. Teniendo en cuenta los resultados de la BCVA categorizados en mejora/empeora/no mejora, los resultados fueron los siguientes: en 76 ojos (67,9 %) mejoró, en 8 (7,1 %) empeoró y en 28 (25,0 %) no mejoró al mes de seguimiento; en 80 ojos (71,4 %) mejoró, en 14 (12,5 %) empeoró y en 18 (16,1 %) no mejoró a los 6 meses y, por último, en 81 ojos (72,3 %) mejoró, en 7 (6,3 %) empeoró y en 24 (21,4 %) no mejoró a los 12 meses de seguimiento.

Según nuestros resultados, *ARMS2* (rs10490924) y *CFH* (rs1061170) están asociados con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm. Los polimorfismos genéticos en *VEGFA* incluidos en este estudio no están asociados con la respuesta a ranibizumab en nuestra población, pero según los resultados en la distribución de genotipos entre los grupos de tratamiento y control, podrían estar relacionados con un mayor riesgo de NVCm.

En el estudio de asociación de genotipos con la respuesta a ranibizumab en *FLT1*, se encontró una asociación significativa entre dos variantes de *FLT1* (rs9582036, rs7993418) con la efectividad de ranibizumab a los 12 meses de seguimiento. En cuanto a *KDR*, se encontró que dos variantes de *KDR* (rs2305948, rs2071559) están asociadas con la mejora de la BCVA y otra variante, *KDR* (rs2239702), está asociada con tasas más bajas de empeoramiento de la BCVA también a los 12 meses de seguimiento.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1-33
1. MIOPIA	1
1.1. Definición.....	1
1.2. Tipos de miopía	2
1.3. Bases biológicas de la miopía	3
1.4. Epidemiología	4
2. MIOPIA MAGNA.....	8
2.1. Definición.....	8
2.2. Epidemiología	9
3. MIOPIA PATOLÓGICA	10
3.1. Definición.....	10
3.2. Epidemiología	11
3.3. Cambios estructurales y degenerativos de la MP	11
3.3.1. Estafiloma posterior	11
3.3.2. Neuropatía óptica	13
3.3.3. Degeneración macular miópica	14
4. NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA MIÓPICA.....	22
4.1. Etiopatogenia	22
4.2. Diagnóstico	23
4.3. Tratamiento.....	24
5. RANIBIZUMAB	28
6. FARMACOGENÉTICA	29
6.1. Conceptos generales	29
6.2. Farmacogenética del tratamiento anti-VEGF	31
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	34-35
1. HIPÓTESIS.....	34
2. OBJETIVOS.....	35
2.1. Objetivo primario	35
2.2. Objetivos secundarios	35

MATERIAL Y MÉTODOS	36-53
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	36
2. PACIENTES Y TRATAMIENTO	36
2.1. Criterios de inclusión del grupo de tratamiento	37
2.2. Criterios de exclusión del grupo de tratamiento.....	37
2.3. Criterios de inclusión del grupo control	37
2.4. Criterios de exclusión del grupo control	37
2.5. Reclutamiento	37
3. TAMAÑO MUESTRAL.....	38
4. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	39
4.1. Variables dependientes.....	39
4.2. Variables independientes.....	41
4.2.1. Socio-demográficas.....	41
4.2.2. Relativas a la patología.....	41
4.2.3. Relativas al tratamiento	41
4.2.4. Genéticas.....	42
5. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO	45
5.1. Recogida de muestras	45
5.2. Procesamiento de las muestras	45
5.3. Extracción de ADN y genotipado.....	46
6. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN	50
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	51
8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	52
RESULTADOS	54-88
1. RECLUTAMIENTO	54
2. CARACTERÍSTICAS BASALES	54
3. CARACTERÍSTICAS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO	55
4. VARIABLES GENÉTICAS	56
5. DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA, EQUILIBRIO DE HWE, ASOCIACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS CON NVC Y ANÁLISIS DE LD.....	58
6. ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON LA RESPUESTA	63
6.1. Asociación de alelos con la respuesta	63
6.2. Asociación de genotipos con la respuesta	70
6.3. Asociación de haplotipos con la respuesta	84

DISCUSIÓN	89-101
1. GEN DE LA SUSCEPTIBILIDAD A LA MACULOPATIA TIPO 2 (<i>ARMS2</i> , RS10490924)	90
2. GEN DEL FACTOR H DEL COMPLEMENTO (<i>CFH</i> , RS1061170).....	91
3. GEN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR A (<i>VEGFA</i>)	93
4. GEN DEL RECEPTOR TIROSINA QUINASA 1 RELACIONADO CON FMS (<i>FLT1</i>).....	94
5. GEN DEL RECEPTOR DE DOMINIO DE INSERCIÓN DE QUINASA (<i>KDR</i>).....	96
6. OTROS POLIMORFISMOS GENÉTICOS INCLUIDOS EN ESTE ESTUDIO	97
7. LIMITACIONES	99
8. RELEVANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	100
CONCLUSIONES	102
BIBLIOGRAFÍA.....	103-121
ANEXOS.....	122-130
ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE	122
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO	123
ANEXO III: APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CIM/CEI GRANADA).....	130

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Términos descriptivos utilizados para los diferentes subtipos de miopía.....	2
Tabla 2. Prevalencia de MM en adultos jóvenes del este y centro de Asia	9
Tabla 3. Clasificación de la DMM	15
Tabla 4. Variantes genéticas que afectan a la respuesta farmacológica de los medicamentos anti-VEGF.....	32
Tabla 5. Equivalencia de la AV según el optotipo de Snellen en la escala decimal y logMAR ..	40
Tabla 6. Variantes genéticas consideradas para inclusión en el estudio	44
Tabla 7. Características basales del grupo de tratamiento y del grupo control	55
Tabla 8. Resultados durante el periodo de seguimiento	56
Tabla 9. Variantes genéticas incluidas en el estudio.....	57
Tabla 10. Distribución de genotipos, MAF y análisis de HWE para cada SNP estudiado en nuestra población.....	59-60
Tabla 11. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento	64-65
Tabla 12. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento	66-67
Tabla 13. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento	68-69
Tabla 14. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento.....	72-75
Tabla 15. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento.....	76-79
Tabla 16. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento.....	80-83
Tabla 17. Asociación de haplotipos de <i>VEGFA</i> con la respuesta.....	85-86
Tabla 18. Asociación de haplotipos de <i>FLT1</i> con la respuesta	87
Tabla 19. Asociación de haplotipos de <i>KDR</i> con la respuesta	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Óptica de un ojo miope	1
Figura 2. Prevalencia de miopía por edad para niños y adolescentes caucásicos y de Asia oriental	5
Figura 3. Número estimado de personas con miopía para cada década desde 2000 hasta 2050	6
Figura 4. Prevalencia de miopía estimada entre 2030 y 2050	6
Figura 5. Imagen multimodal de un EP. A. Resonancia magnética (RM) en 3 dimensiones, B. Tomografía de coherencia óptica (OCT), C. Fundoscopia + OCT.....	12
Figura 6. Clasificación de los EP según (35). Tipo I: macular ancho; Tipo II: macular estrecho; Tipo III: peripapilar; Tipo IV: nasal; Tipo V: inferior; Tipo VI: otros tipos	13
Figura 7. Fondo de ojo teselado (Izquierda) y fondo de ojo teselado más pigmentado (Derecha).....	15
Figura 8. Atrofia difusa (las flechas indican el área de atrofia difusa)	16
Figura 9. Atrofia parcheada (Izquierda) y atrofia parcheada con atrofia macular (Derecha)...	18
Figura 10. Atrofia macular.....	19
Figura 11. Estrías lacadas (las puntas de flecha indican estrías lacadas y las flechas sangrado por nueva formación de estrías)	20
Figura 12. NVC activa	21
Figura 13. Mancha de Fuchs.....	21
Figura 14. Mecanismo de acción de ranibizumab sobre los receptores del VEGF	28
Figura 15. Funcionamiento de las sondas TaqMan®	48
Figura 16. Representación general de PCR con sondas TaqMan® MGB y TaqMan® SNP Genotyping Assays	49
Figura 17. Datos de fluorescencia resultado del TaqMan® SNP Genotyping Assay	50
Figura 18. Análisis del LD para el gen <i>VEGFA</i>	61
Figura 19. Análisis del LD de variantes genéticas de <i>FLT1</i>	62
Figura 20. Análisis del LD de variantes genéticas de <i>KDR</i>	62

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIC	Criterio de información de Akaike
Anti-VEGF	Terapia antiangiogénica frente al factor de crecimiento endotelial vascular
AV	Agudeza visual
BCVA	Best corrected visual acuity (Agudeza visual mejor corregida)
BIC	Criterio de información bayesiano
CI	Consentimiento informado
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
D	Dioptría
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DMM	Degeneración macular miópica
DR	Desprendimiento de retina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EE	Equivalente esférico
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EP	Estafiloma posterior
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética)
FCL	Fotocoagulación con láser
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América)
GAA	Glaucoma de ángulo abierto
GENYO	Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica
HUSC	Hospital Universitario Clínico San Cecilio
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg

IC 95 %	Intervalo de confianza al 95 %
IMI	International Myopia Institute
LA	Longitud axial
LD	Linkage disequilibrium (Desequilibrio de ligamiento)
logMAR	Logaritmo del ángulo mínimo de resolución
MAF	Minor allele frequency (Frecuencia del alelo menor)
ml	Mililitros
MM	Miopía magna
mm	Milímetros
mM	Milimolar
MP	Miopía patológica
NUHSA	Número Único de Historia de Salud de Andalucía
NVC	Neovascularización coroidea
NVCm	Neovascularización coroidea miópica
OCT	Optical coherence tomography (Tomografía de coherencia óptica)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
PCV	Polypoidal choroidal vasculopathy (Vasculopatía coroidal polipoidea)
PDT	Photodynamic therapy (Terapia fotodinámica)
PIC	Punctate inner choroidopathy (Coroidopatía punctata interna)
PIO	Presión intraocular
qPCR	Quantitative real-time PCR (PCR en tiempo real)
RM	Resonancia magnética
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography (Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral)

SNP	Single nucleotid polymorphisms (Polimorfismos de un solo nucleótido)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Factor de crecimiento endotelial vascular)
vPDT	Verteporfin photodynamic therapy (Terapia fotodinámica con Verteporfina)

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Miopía

1.1. Definición

Para obtener una visión nítida, el ojo debe enfocar las imágenes en la retina. En un ojo miope las imágenes de objetos lejanos, en lugar de enfocarse en la retina, lo hacen frente a la misma (Figura 1) (1).

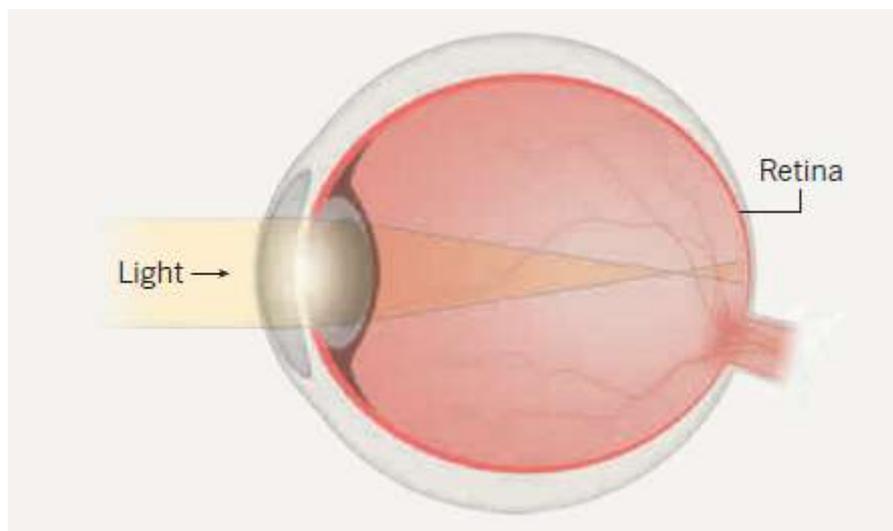


Figura 1. Óptica de un ojo miope (1)

La miopía ha recibido varias definiciones a lo largo de la historia, según su etiología, edad de inicio, patrón de progresión, cantidad de dioptrías (D) y complicaciones estructurales (Tabla 1). Esto ha supuesto una acumulación de términos (2).

Clasificación	Términos descriptivos asociados a los diferentes tipos de miopía
Etiología	Axial, benigna, de curvatura, de índice, lenticular, fisiológica, refractiva, escolar, simple, sindrómica.
Edad de inicio	Infantil, congénita, adquirida, juvenil, escolar, adulta temprana, adulta tardía.
Patrón de progresión	Permanentemente progresiva, progresiva, altamente progresiva, degenerativa altamente progresiva, estacionaria, temporalmente progresiva.
Cantidad de dioptrías	Baja, media, intermedia, moderada, alta, patológica, fisiológica, magna, simple.
Complicaciones estructurales	Degenerativa, altamente degenerativa, maligna, patológica, perniciosa, progresiva, altamente progresiva, degenerativa altamente progresiva.

Tabla 1. Términos descriptivos utilizados para los diferentes subtipos de miopía. Adaptado de (2)

La versión actual de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona la siguiente definición para la miopía:

Error refractivo en el que los rayos de luz que ingresan al ojo paralelos al eje óptico, cuando la acomodación ocular está relajada, se enfocan delante de la retina. Esto generalmente se debe a una elongación del eje antero-posterior del globo ocular, pero también puede ser por un exceso de curvatura en la córnea y/o por una mayor potencia óptica del cristalino (3).

Por tanto, el *status* refractivo es una variable compleja, determinada por el equilibrio entre la potencia óptica de la córnea y el cristalino, y la longitud axial (LA) del globo ocular (4).

1.2. Tipos de miopía

La clasificación de la miopía es fundamental para su adecuado manejo. Se trata de una condición multifactorial, por lo que, una clasificación basada en simples factores etiológicos probablemente lleve a una simplificación excesiva y engañosa. La edad en la que se produce también tiene un valor cuestionable, ya que, los procesos biológicos implicados en su desarrollo en la infancia pueden ser diferentes de los de los jóvenes y adultos. También existe una variación considerable en la edad de inicio y su progresión en diferentes regiones geográficas. Por otro lado, términos que se usan para describir las complicaciones estructurales, en particular la miopía patológica (MP), también se utilizan para describir grados más altos de miopía basados en errores de refracción, incluso en ausencia de complicaciones estructurales (2).

Desde un punto de vista cualitativo la miopía se puede clasificar como miopía axial, por una elongación del eje antero-posterior del globo ocular o como miopía refractiva, en la que existe un exceso de curvatura en la córnea y/o una mayor potencia óptica del cristalino. Por otro lado, la miopía también puede ser secundaria a fármacos, enfermedades de la córnea o enfermedades sistémicas (2).

Si tenemos en cuenta el concepto cuantitativo de miopía, definido como error refractivo con un equivalente esférico (EE) menor o igual a - 0,50 D cuando la acomodación está relajada (2,5,6), se puede clasificar como miopía simple cuando el EE es mayor de - 6 D y como miopía magna (MM) cuando el EE es menor o igual a - 6 D (2,6).

1.3. Bases biológicas de la miopía

Como se ha comentado anteriormente el estado refractivo del ojo viene determinado por el equilibrio entre la potencia óptica de la córnea y el cristalino, y la LA del ojo.

El error refractivo generalmente se cuantifica como el EE, que se define como la refracción esférica más la mitad del cilindro negativo en D. Tiene un valor negativo, expresa el poder refractivo total del ojo y equivale al valor inverso de su distancia focal expresada en metros (4).

La LA se define como la distancia desde la superficie de la cornea hasta un punto de interferencia correspondiente al epitelio pigmentario de la retina/membrana de Bruch medida en milímetros (mm) (7). Los valores medios de LA de un ojo adulto sano son de 22 a 25 mm (7), aunque en algunas personas puede existir un error refractivo de - 0,5 a - 6 D a partir de una LA de 24 mm (8). Existe una fuerte correlación negativa entre la LA y la refracción (8,9). Una elongación de 1 mm de LA, sin otra compensación, equivale a un cambio de miopía de - 2 ó - 2,5 D (8). Por tanto, la MM también puede definirse en función de la LA, así una LA mayor o igual a 26,00 mm se correspondería con este tipo de miopía (10-12).

La LA y la potencia óptica del cristalino y de la córnea juntos, pueden explicar hasta el 96 % de la variación de la refracción del ojo (9).

1.4. Epidemiología

La miopía es una de las principales causas de pérdida de visión en todo el mundo y su prevalencia va en aumento (1).

En los países del este y sureste de Asia, como Singapur, China, Taiwán, Hong Kong, Japón y Corea, la prevalencia de miopía ha aumentado rápidamente en los últimos 50-60 años (4,13). En China, un estudio de 2012 sugirió que la prevalencia entre los estudiantes universitarios llegaba al 95,5 % (14). En 2015 se confirmó que el 90 % de los adolescentes y adultos jóvenes chinos eran miopes y en Seúl el 96,5 % de los jóvenes de 19 años (15). En Taiwán eran miopes el 86,1 % de los jóvenes de 18 a 24 años y Hong Kong el 72,2 % de los menores de 35 años (5). En otras partes del mundo también se ha visto como ha habido un importante aumento, en Estados Unidos y Europa la miopía afecta a alrededor de la mitad de los adultos jóvenes, el doble de prevalencia que hace medio siglo (14). De hecho, en Europa, los datos recopilados por el consorcio *European Eye Epidemiology* entre 1990 y 2013 indican que la prevalencia de miopía en los nacidos entre 1910 y 1939 ha aumentado del 17,8 % al 23,5 % (5).

Históricamente, la prevalencia de miopía en niños menores de 6 años era inferior al 5 % pero estudios recientes han reportado que la incidencia de miopía en este grupo de edad puede estar aumentando, de hecho, la prevalencia de miopía en niños en edad preescolar de Hong Kong (edad media, $4,6 \pm 0,9$ años; rango, 3-6 años) ha aumentado significativamente del 2,3 % al 6,3 % en 10 años (16).

Varios estudios han relacionado el aumento de la incidencia de miopía a partir de los 6 años con el inicio de la educación primaria, y se ha determinado un vínculo entre la intensidad del sistema educativo y su aparición. La incidencia anual del inicio de la miopía entre las edades de 7 y 15 años en las poblaciones chinas es razonablemente constante. Singapur, Hong Kong, Taiwán, Corea del Sur y Japón muestran patrones similares, aunque la incidencia puede ser mayor en Singapur, Taiwán y Hong Kong a edades más jóvenes (16).

En las sociedades occidentales, la incidencia de aparición de la miopía durante la infancia y, por lo tanto, la prevalencia correspondiente, es mucho menor. La Figura 2 muestra la marcada diferencia en la prevalencia entre los niños caucásicos y de Asia oriental (16,17).

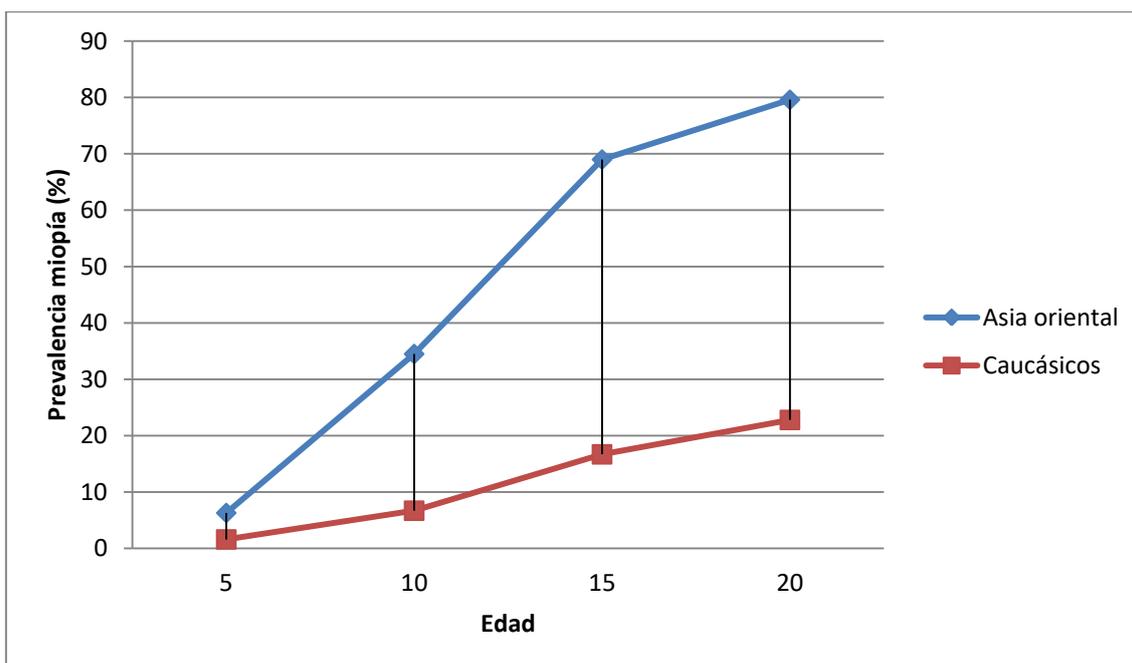


Figura 2. Prevalencia de miopía por edad para niños y adolescentes caucásicos y de Asia oriental. Adaptado de (17)

Una de las características más llamativas es la alta prevalencia acumulada por rango de edad tanto de miopía como de MM en algunos lugares del este y sureste de Asia (47,0 %), que es mucho más alta que en Europa central (27,1 %), Asia central (17,0 %) y África central (7,0 %). En particular, la prevalencia de miopía es más alta en las áreas urbanizadas, mientras que, en regiones con sistemas educativos menos intensivos, como en la República Democrática Popular de Laos, estados del sur de la India y Marruecos, es mucho menor. En algunas regiones asiáticas existen diferencias importantes respecto a los niños de 12 años, con un 53,1 % en Hong Kong y un 49,7 % en Guangzhou, en comparación con un 20,0 % en Estados Unidos y un 11,9 % en Australia, siendo aún más baja en niños de Arabia Saudita (0,7 %), América del Sur (1,4 %), Camboya (6,0 %), India (zona urbana) (9,7 %) y Nepal (16,5 %) (5).

Por el contrario, existe un cambio generacional de prevalencia de miopía en adultos de mediana edad y ancianos, siendo del 19,4 % en adultos mayores de 65 años en Taiwán y del 22,9 % en adultos entre 40 y 90 años en China (16).

La prevalencia mundial de miopía es de casi 2.000 millones de personas (28,3 % de la población mundial) y según las previsiones, para 2050 se estima que aumentará a 4.758 millones de personas (49,8 % de la población mundial) (Figura 3) (5,18).

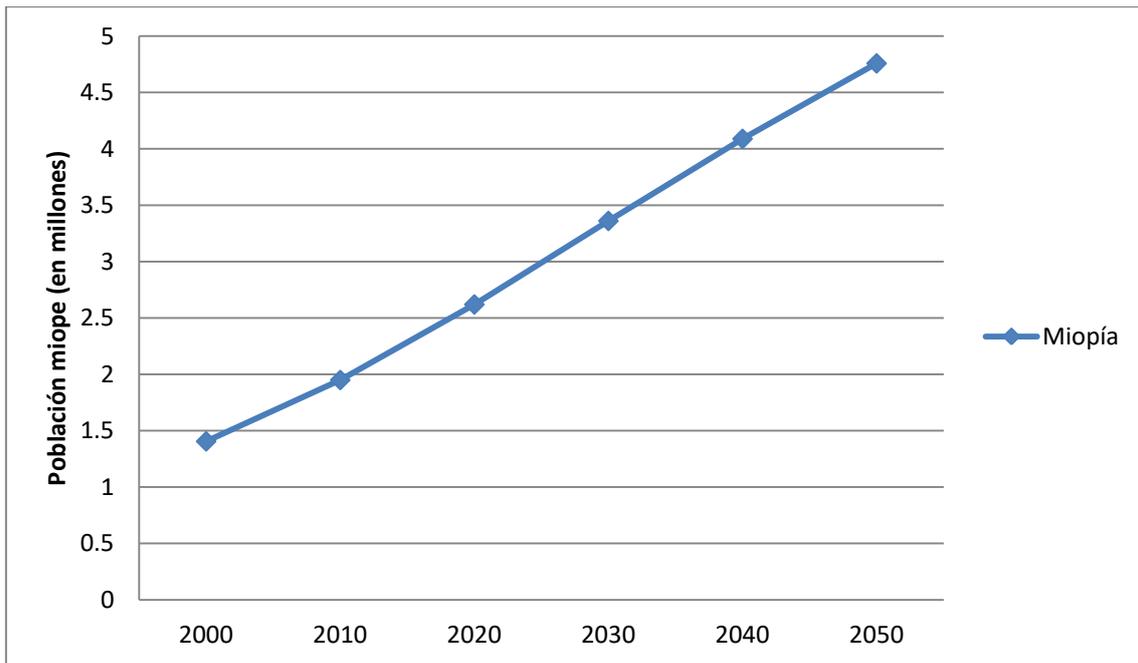


Figura 3. Número estimado de personas con miopía para cada década desde 2000 hasta 2050. Adaptado de (18)

Los datos globales estratificados por zonas y para los años 2030, 2040 y 2050 se muestran en la Figura 4.

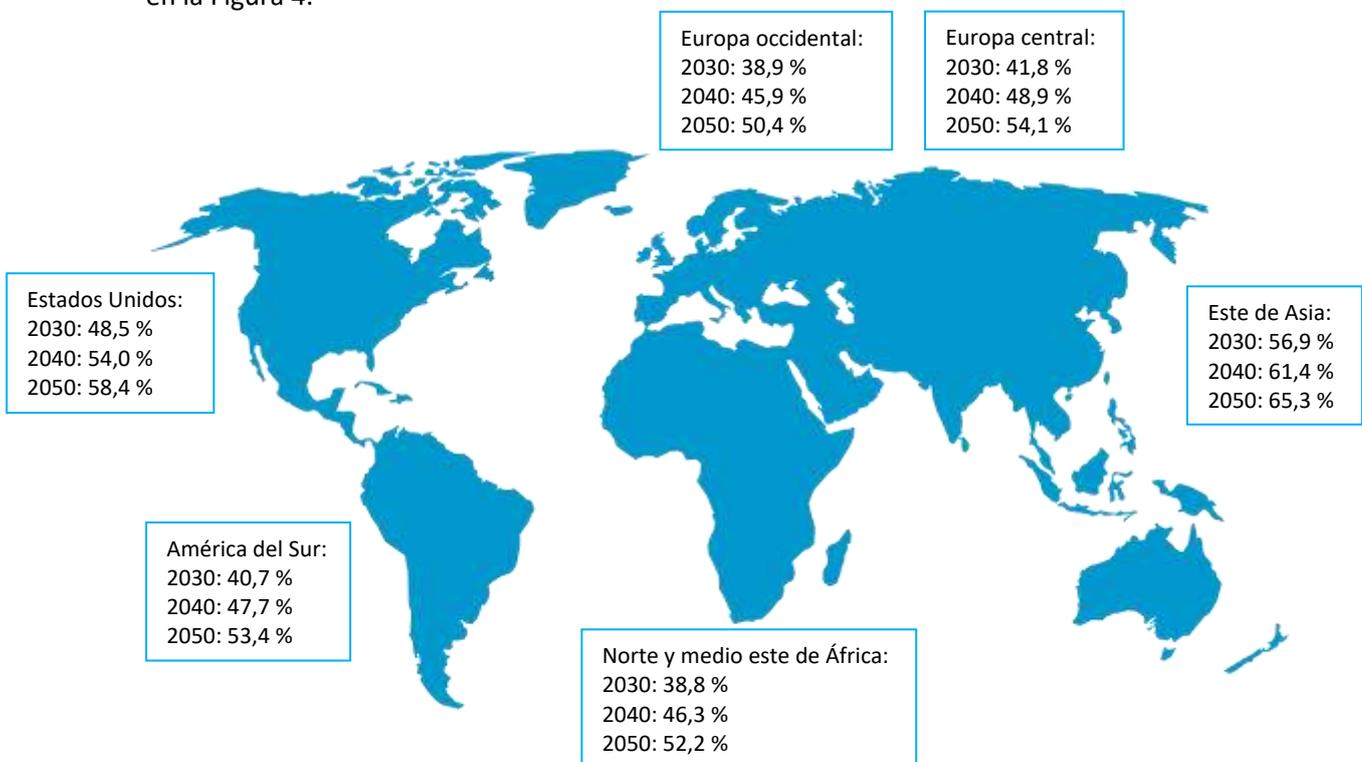


Figura 4. Prevalencia de miopía estimada entre 2030 y 2050. Adaptado de (18)

Epidemiólogos y genetistas coinciden en que la velocidad con la que ha aumentado la prevalencia de la miopía no es compatible con que la miopía se desarrolle predominantemente por determinantes genéticos. Pero esto no significa que los factores genéticos no desempeñen un papel. Se ha demostrado que la variación genética explica al menos el 12 % de la variación en el EE medio en las poblaciones de ascendencia europea (19).

Como hemos visto, un parámetro crítico para el análisis epidemiológico de la miopía es la edad, ya que, se sabe que las tasas de prevalencia aumentan significativamente con la misma. En Finlandia, un total de 240 escolares miopes con un equivalente EE inicial de - 1,43 D fueron seguidos durante 22 años, al final de los cuales, el EE medio del ojo más miope fue de - 5,29 D. Una edad de inicio más temprana de la miopía predijo una mayor prevalencia de MM después de 22 años (20).

Un metaanálisis determinó una progresión más rápida de la miopía en el seguimiento a 1 año entre niños asiáticos de 9 años frente a niños europeos de la misma edad (21), concretamente a una razón de 0,27 D/año. Sin embargo, un estudio australiano que examinó a niños de etnia blanca europea y asiática oriental que vivían en la misma ubicación geográfica encontró que la progresión de la miopía era similar entre los dos grupos, además la tasa de progresión en el grupo de niños asiáticos orientales que vivían en Australia era menor en comparación con los niños que vivían en el este de Asia, lo que sugiere que las diferencias ambientales pueden influir en la progresión de la miopía (6).

En el estudio *Correction of Myopia Evaluation Trial* (COMET) (22), 426 niños miopes de diversas etnias (africanos, asiáticos, hispanos, mestizos y blancos) fueron seguidos anualmente durante al menos 6 y hasta 11 años para evaluar, entre otras cosas, cuándo se estabilizaba la miopía. Casi la mitad (48 %) se estabilizaban a los 15 años, el 77 % a los 18 años y el 90 % a los 21 años. Hay evidencia de que la miopía se ha estabilizado en la mayoría de los individuos miopes a los 24 años, excepto en los MM. Otros estudios muestran una disminución en la tasa de progresión con el aumento de la edad en miopes jóvenes de etnia europea y asiática (6).

En la actualidad, la incidencia de miopía está aumentando en los grupos de edad más jóvenes, lo que significa que las tasas de prevalencia en adultos mayores son generalmente más bajas. Sin embargo, se observó un patrón bimodal en la prevalencia de miopía entre sujetos de etnia afroamericana y en la población de Singapur. En ambos grupos, la prevalencia fue más alta entre las personas de 40 y 70 años. Se encontró un patrón bimodal similar en Francia, pero el pico de prevalencia fue en personas de 20 años y mayores de 80 años. La distribución bimodal probablemente se deba al aumento de la miopía axial entre los más jóvenes, y miopía refractiva secundaria a catarata nuclear en los ancianos (6).

2. Miopía magna

2.1. Definición

El IMI (*International Myopia Institute*) (2) y otros investigadores (1,8,12,23) proponen, según el consenso basado en la evidencia, que la MM se defina como un EE menor o igual a -6,00 D. También se puede definir en función de la LA, considerando como MM una LA mayor a 26,00 mm (10-12).

La MM se ha asociado con un aumento del riesgo de sufrir complicaciones, como desprendimiento de retina (DR), cataratas y glaucoma de ángulo abierto (GAA) (1,12,15,18,23). Estas complicaciones pueden conducir a una discapacidad visual irreversible.

Las lesiones retinianas periféricas más comunes en pacientes con MM son la degeneración pigmentaria, reticular y en adoquín, las cuales pueden producir un DR, lo que representa una seria amenaza a la visión (23).

En cuanto a las cataratas, la relación con la miopía es menos evidente. En particular, la catarata nuclear puede resultar en un cambio miópico, lo que dificulta la determinación del error de refracción original (23).

Además, las personas con MM tienen 2,46 veces más probabilidades de sufrir GAA en comparación con los no miopes. Los pacientes con GAA y MM podrían tener una mayor progresión en la pérdida del campo visual (14).

2.2. Epidemiología

Existe una epidemia de MM paralela a la de miopía, quizás porque la miopía progresa cada vez más antes de estabilizarse (18).

La Tabla 2 describe la prevalencia MM en adultos jóvenes del este y centro de Asia en los últimos años. En consonancia con los datos generales de prevalencia de miopía (24), la prevalencia de MM es mucho mayor en países de Asia oriental y Pacífico. Por otro lado, la tasa de cambio en la prevalencia de la MM parece ser mucho mayor en comparación con la tasa de cambio en la prevalencia de la miopía. Por ejemplo, en la ciudad de Fenghua, China, la prevalencia de miopía entre 2001 y 2015 aumentó del 79,5 % al 87,7 % en jóvenes de 18 años. En comparación, la prevalencia de MM pasó del 7,9 % al 16,6 % (24).

Región	Ciudad/País	Medio urbano/rural	Edad (años)	Año	Prevalencia MM (%)
Este de Asia	Fenghua/China	Urbano	17-19	2001	7,9
	Sur de Corea	Urbano	19	2010	21,6
	Sur de Corea	Rural	19	-	6,8
	Sur de Corea	Ambos	20-29	2009	10,9
	Sur de Corea	Ambos	20-29	2013	11,1
	Taiwán	Urbano	18-24	2010	21,2
	Taiwán	Urbano	Estudiantes de primer año de Universidad	1988	23,5
	Taiwán	Urbano		2005	38,4
	Singapur	Urbano	17-29	2009	14,7
Asia central	Israel	-	16-22	2002	2 H / 2,3 M

MM: Miopía magna; H: Hombres; M: Mujeres

Tabla 2. Prevalencia de MM en adultos jóvenes del este y centro de Asia. Adaptado de (24)

La prevalencia mundial de MM es de casi 277 millones de personas (4,0 % de la población mundial) y se estima que aumentará a casi 1.000 millones (9,8 % de la población mundial) para 2050 (18).

Entre los pacientes con una LA mayor o igual a 26,00 mm, uno de cada tres presenta riesgo de desarrollar baja visión bilateral con el aumento de la edad. El aumento en el riesgo acumulado comenzó a los 55 años para los pacientes con un EE menor o igual a - 10 D y a los 65 años para los que tiene entre - 6 D y - 10 D (23).

3. Miopía patológica

3.1. Definición

La MP se define como un aumento excesivo de la LA que conduce a cambios estructurales y degenerativos en la retina, el epitelio pigmentario, la membrana de Bruch, la coroides, el área peripapilar, el nervio óptico y la esclera (4). Dichos cambios son: estafiloma posterior (EP), degeneración macular miópica (DMM) y neuropatía óptica, que pueden llevar a la pérdida de agudeza visual mejor corregida (BCVA) (25). El término MP a menudo se confunde con MM. La MM se define como un alto grado de error refractivo, mientras que la MP se caracteriza por la presencia de lesiones típicas en el polo posterior del ojo.

La complicación más importante de la MP es la DMM, que se caracteriza por la presencia de estrías lacadas, mancha de Fuchs, neovascularización coroidea (NVC) o atrofia coriorretiniana. El EP a veces se considera un tipo específico de DMM, mientras que otros lo consideran un factor de riesgo para desarrollar DMM (23).

No se han establecido unos valores de corte del error refractivo y/o LA porque hay casos en los que se desarrolla un EP en ojos con LA normal o menor de 26,00 mm, aunque una LA mayor a 26,00 mm sea uno de los factores de riesgo para las complicaciones del polo posterior de ojo (25).

La CIE-11 de la OMS no recoge el término MP como tal, pero sí lo incluye dentro de la definición de MM degenerativa, que es la siguiente:

Lesiones maculares que se producen en personas con miopía, normalmente MM, que provocan una disminución de la BCVA y que comprenden atrofia coriorretiniana miópica, neovascularización coroidea miópica (NVCm) y retinosquiasis miópica (26).

3.2. Epidemiología

La MP afecta hasta al 3 % de la población mundial, con diferencias raciales en cuanto a la prevalencia de la enfermedad (25). Se estima en alrededor del 1 % en caucásicos y un 1-3 % en asiáticos. Además la incidencia anual de ceguera por MP es de 1 a 5 por 100.000 en la población caucásica y de 5 a 10 por 100.000 en la población asiática (13).

En Asia, concretamente en Taiwán, Japón y China la MP es la principal causa de ceguera irreversible. En Taiwán, es la segunda causa principal de discapacidad visual en personas con 65 años o más. En Japón, es la tercera causa principal de baja visión bilateral y la causa principal de ceguera monocular en personas con 40 años o más. En China, es la principal causa de ceguera y baja visión en personas de 40 a 49 años. En los países occidentales, es la tercera causa de ceguera (25). En España, la MP es la 4ª causa de ceguera legal, solo superada por la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma y la retinopatía diabética. Se estima que aproximadamente 900.000 personas (2-3 % de la población) tienen MP (28).

3.3. Cambios estructurales y degenerativos de la MP

3.3.1. Estafiloma posterior

Fue descrito por primera vez en 1801 por Antonio Scarpa, un anatomista (29). Según Spaide, un EP es una evaginación de una zona del polo posterior del globo ocular, circunscrita y con un radio de curvatura que es más pequeño que el radio de curvatura de la pared ocular adyacente (Figura 5) (30).

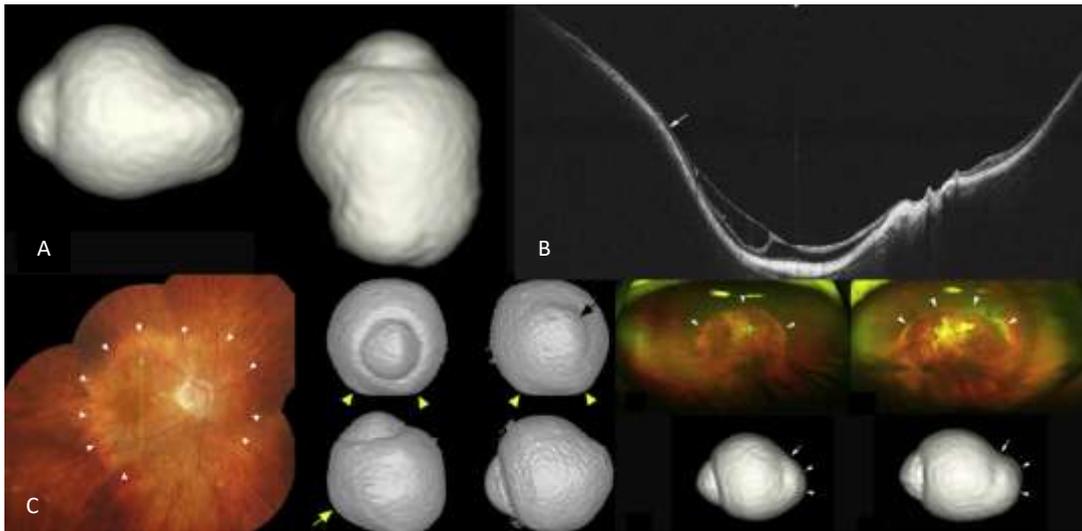


Figura 5. Imagen multimodal de un EP. A. Resonancia magnética (RM) en 3 dimensiones, B. Tomografía de coherencia óptica (OCT), C. Fundoscopia + OCT. Adaptado de (30)

Mientras que el alargamiento axial en la miopía se origina principalmente en la región ecuatorial del fondo y por lo general no induce cambios en la curvatura escleral del polo posterior, un EP se asocia con un adelgazamiento, alargamiento y deformación de la esclerótica del polo posterior. Aunque los estafilomas posteriores ocurren con mayor frecuencia en ojos con MP, estudios anteriores informaron que también ocurrían en otras enfermedades, como el síndrome del disco inclinado (30,31) y la retinosis pigmentaria (32).

Son característicos de la MP y son una de las principales causas del desarrollo de DMM. También se ha asociado con otras complicaciones maculares, como NVCm y retinosquiasis macular miópica (33). Además se relacionan directa o indirectamente con el glaucoma asociado a MM (30).

Hay estudios que sitúan la prevalencia del EP en ojos miopes entre el 12 y el 51 % (34). Esta amplia variación en la prevalencia puede deberse a diferencias en las características de los pacientes y en los métodos de diagnóstico. Los ojos con EP también tienen una mayor prevalencia de atrofia coriorretiniana miópica grave y de una BCVA baja (30). En un estudio de Ohno-Matsui (35) de un total de 198 ojos (105 pacientes; edad media, $64,3 \pm 11,5$ años; LA media, $30,0 \pm 2,3$ mm) que cumplían criterios de inclusión de MP, 100 ojos (50,5 %) tenían EP.

Basándose en la clasificación de Ohno-Matsui *et al.* (36), el propio Ohno-Matsui (35) clasificó los estafilomas en 6 categorías (Figura 6).

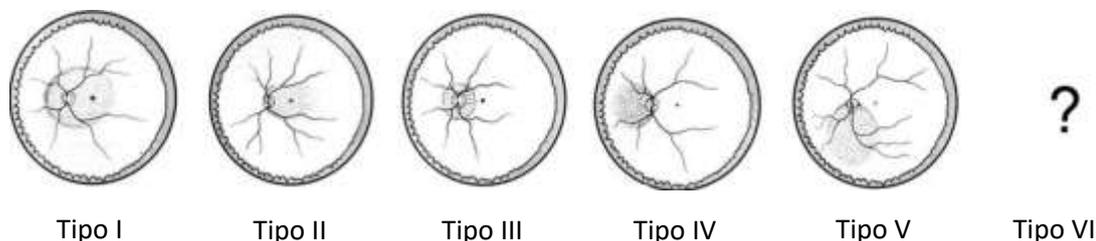


Figura 6. Clasificación de los EP según (35). Tipo I: macular ancho; Tipo II: macular estrecho; Tipo III: peripapilar; Tipo IV: nasal; Tipo V: inferior; Tipo VI: otros tipos. Adaptado de (25)

3.3.2. Neuropatía óptica

Es relativamente frecuente que en ojos con MP el daño del nervio óptico coexista con maculopatías, y suele ser una causa adicional de defectos del campo visual y deterioro de la visión (25).

El excesivo alargamiento axial conduce a una serie de cambios en el nervio óptico y la región peripapilar. Estos incluyen: atrofia peripapilar, papilas inclinadas y megalopapilas adquiridas (37). Dichos cambios, en particular el agrandamiento de la papila y el desarrollo y agrandamiento de la zona delta peripapilar, se han relacionado con el aumento de la tasa de daño del nervio óptico similar al glaucoma (2). Estos hallazgos indican que una papila grande y/o una zona delta grande deben hacernos sospechar de un daño del nervio óptico (25).

El IMI propone la siguiente definición para la neuropatía óptica que se produce en la MP: neuropatía óptica caracterizada por la pérdida del borde neurorretiniano y agrandamiento de la papila que ocurre en ojos altamente miopes con una megalopapila secundaria o una zona delta peripapilar con una presión intraocular (PIO) normal (2).

La prevalencia de neuropatía óptica glaucomatosa varía en función de la LA. De esta forma las prevalencias son de un 12,0 % en ojos con una LA menor a 26,50 mm, un 28,5 % con LA mayor o igual a 26,5 y menor a 28 mm, un 32,6 % con LA mayor o igual a 28,00 mm y menor a 29,00 mm, un 36,0 % con LA mayor o igual a 29 mm y menor a 30 mm y un 42,1 % en ojos con una LA mayor o igual a 30 mm (38).

3.3.3. Degeneración macular miópica

También conocida como maculopatía miópica (25), fue descrita por primera vez por Curtis *et al.* (39) y se caracteriza, como se ha comentado anteriormente, por la presencia de estrías lacadas, atrofia coriorretiniana (maculopatía atrófica), mancha de Fuchs o NVC (maculopatía neovascular) y/o cambios traccionales que pueden originar patologías como el agujero macular o la foveosquiasis miópica (maculopatía traccional). El EP es considerado por algunos investigadores como un tipo específico de DMM, mientras que otros lo consideran un factor de riesgo para desarrollar DMM (23).

La etiología de la DMM no está clara. Estudios recientes han demostrado una asociación entre el adelgazamiento coroideo y la DMM, aunque no está claro si el adelgazamiento coroideo es el antecedente primario de la DMM, o si la DMM puede ser una degeneración retiniana o del epitelio pigmentario con efectos sobre la coroides (40). Además, tampoco está claro si el adelgazamiento coroideo afecta a la capa coriocalpilar o si afecta principalmente a los vasos coroideos más grandes. En la DMAE, uno de los procesos patológicos que afectan a la retina es la atrofia geográfica y una de sus características es la disminución de la perfusión en la capa coriocalpilar, que se correlaciona con la pérdida de fotorreceptores, lo que sugiere que la perfusión reducida de la capa coriocalpilar contribuye al desarrollo de atrofia macular (41).

Según un estudio de Haarman *et al.* (23), después de la estratificación por grado de miopía, la prevalencia de DMM osciló entre el 0,1 % y el 7 % en miopías con un EE menor a - 0.5 y mayor a - 3.00 D, entre el 0,3 % y el 10 % en miopías con un EE entre - 3.00 y - 6.00 D y entre el 13 % y el 65 % en MM (EE menor o igual a - 6.00 D).

Ohno-Matsui *et al.* proponen un sistema de clasificación de la DMM para distinguir la gravedad de la enfermedad. Clasificaron las lesiones en 5 categorías (Tabla 3) (42).

	Degeneración macular miópica	Lesiones añadidas
Categoría 0	Sin daño macular	Estrías lacadas Mancha de Fuchs Neovascularización coroidea
Categoría 1	Fondo teselado	
Categoría 2	Atrofia coriorretiniana difusa	
Categoría 3	Atrofia coriorretiniana en parches	
Categoría 4	Atrofia macular	

Tabla 3. Clasificación de la DMM. Adaptado de (42)

Además propusieron definiciones simplificadas de cada lesión:

- Categoría 1 (Fondo teselado): Vasos coroideos bien definidos que se pueden observar claramente alrededor de la fóvea y arcadas vasculares (42). La mayor visibilidad de los grandes vasos coroideos se debe a la elongación axial. La teselación comienza a desarrollarse alrededor del papila, especialmente en el área entre la papila y la fóvea central. Un fondo de ojo teselado por sí solo no afecta la visión central, a diferencia de las otras lesiones características de la DMM (25). Hayashi *et al.* (43) demostraron que solo el 13,4 % de los ojos con fondo de ojo teselado progresaban después de un período de seguimiento de 5 a 32 años. De los que progresaban, el 10,1 % lo hacía a atrofia coriorretiniana difusa, el 2,9 % a estrías lacadas y el 0,4 % a NVC (43).



Figura 7. Fondo de ojo teselado (Izquierda) y fondo de ojo teselado más pigmentado (Derecha). Adaptado de (42)

- Categoría 2 (Atrofia coriorretiniana difusa): Lesiones mal definidas, de apariencia granular y color blanco-amarillento en el polo posterior. El color del fondo de ojo puede verse diferente según el grado de pigmentación que existe entre las diferentes razas. Aparece principalmente alrededor de la papila y aumenta con la edad, llegando a cubrir todo el polo posterior. Se puede usar el tamaño de la papila como unidad de medida del tamaño y la extensión. De esta forma, la atrofia coriorretiniana difusa se puede subclassificar en atrofia coriorretiniana difusa peripapilar y atrofia coriorretiniana difusa macular (25,42).

Aunque la coroides se adelgaza en ojos con fondo teselado, el grado de adelgazamiento corioideo es mucho más grave en ojos con atrofia coriorretiniana difusa (25).

La frecuencia de atrofia difusa aumenta con la edad, así como con el aumento de la LA. Generalmente ocurre alrededor de los 40 años, con una prevalencia del 30-40 % en pacientes mayores de 40 años (25). En un estudio de Liu *et al.* (44) sobre una cohorte china con MM, la proporción de atrofia corioidea difusa en los grupos de edad de 7 a 11, 12 a 18, 19 a 39 y más de 40 años fue del 20,9 %, 9,2 %, 23,1 % y 52,9 %, respectivamente. La incidencia aumentó conforme lo hacía la LA, pasaba del 3,6 % en ojos con una LA menor a 26,50 mm al 62,8 % con una LA mayor o igual a 28,50 mm (25).

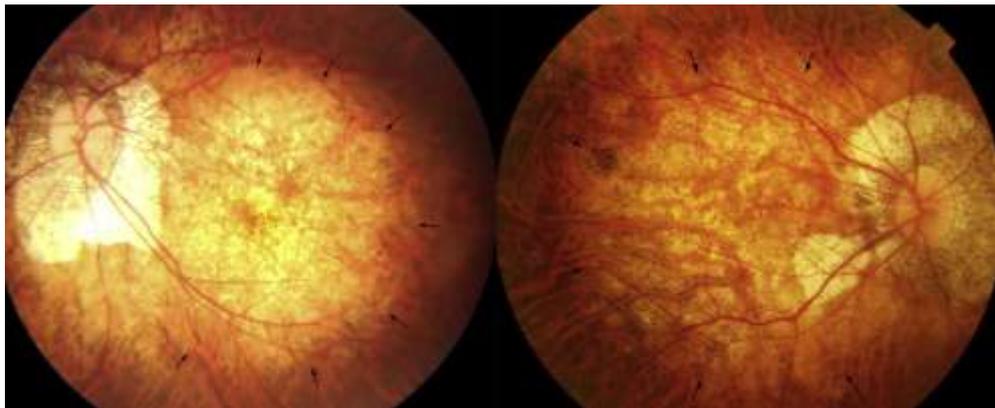


Figura 8. Atrofia difusa (las flechas indican el área de atrofia difusa). Adaptado de (42)

- Categoría 3 (Atrofia coriorretiniana parcheada): Lesiones bien definidas de color blanco-grisáceo en el área macular o peripapilar (42). La acumulación del pigmento se observa dentro del área de atrofia parcheada, especialmente a lo largo del margen de la atrofia o a lo largo de los grandes vasos coroideos y los vasos que emergen, se suelen observar dentro o cerca del borde de la atrofia parcheada, especialmente en aquellos de gran tamaño (45). En imágenes obtenidas por Tomografía de coherencia óptica (OCT) se puede observar que la atrofia parcheada se caracteriza por la falta de epitelio pigmentario de la retina y pérdida de la mayor parte de la coroides en la retina externa. Por lo tanto, las capas retinianas internas tienen contacto directo con la superficie escleral interna. También se observaron discontinuidades de la membrana de Bruch en el área de la atrofia parcheada. Todo ello lleva a pensar que la atrofia parcheada podría considerarse como una ruptura de la membrana de Bruch, no solo como una atrofia (46,47).

La atrofia coriorretiniana parcheada se subclasifica en tres tipos: atrofia parcheada que se desarrolla a partir de estrías lacadas, atrofia parcheada que se desarrolla dentro del área de una atrofia coriorretiniana difusa avanzada y atrofia parcheada que se puede ver a lo largo del borde de un EP (43). La forma de la atrofia parcheada puede ayudar a diferenciar el subtipo. La que se desarrolla dentro del área de una atrofia coriorretiniana difusa avanzada suele ser circular o elíptica y la que se desarrolla a partir de estrías lacadas suele ser ovalada (25).

En una cohorte japonesa con MM el 10,5 % tenía atrofia coriorretiniana parcheada (46). El porcentaje de atrofia parcheada aumenta linealmente con la edad, alcanzando el 32,5 % después de los 60 años (25). La prevalencia es del 3,3 % en ojos con una LA entre 27,00 y 27,90 mm, supera el 25 % en LA entre 31,00 y 31,90 mm y el 50 % si la LA es mayor de 32 mm (25). Con el tiempo, la atrofia en parches aumenta de tamaño y se fusionan entre sí (25).

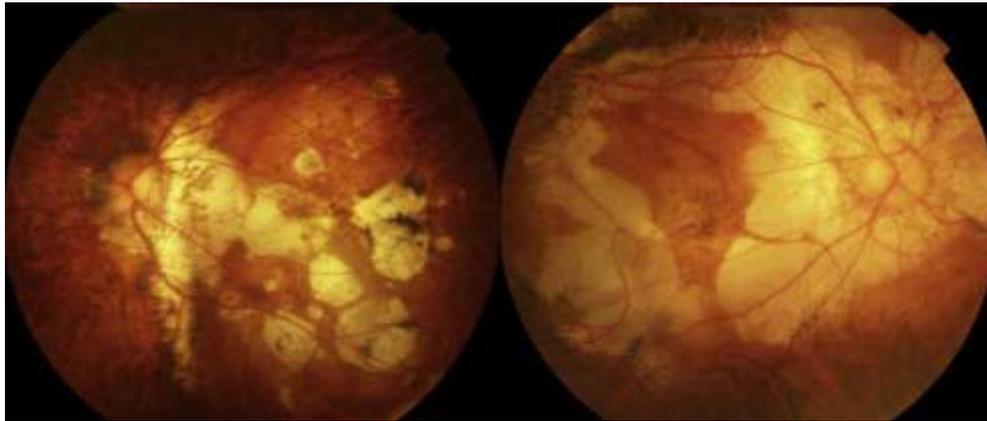


Figura 9. Atrofia parcheada (Izquierda) y atrofia parcheada con atrofia macular (Derecha). Adaptado de (42)

- Categoría 4 (Atrofia macular): Lesión atrófica coriorretiniana redondeada, bien delimitada, de color blanco-grisáceo o blanquecino, en la región foveal; puede aparecer alrededor de una NVC regresiva (mancha de Fuchs) (42).

Las características visuales son similares a las de la atrofia coriorretiniana parcheada, la principal diferencia su ubicación en relación con la fóvea. La atrofia macular podría subclasificarse en atrofia macular relacionada con la NVC y atrofia macular relacionada con atrofia coriorretiniana parcheada. La atrofia macular relacionada con la NVC se desarrolla en la fóvea y se agranda hacia la periferia, y la atrofia macular relacionada con la atrofia coriorretiniana parcheada se desarrolla fuera del área foveal y se agranda, o se fusiona con otras atrofas parchadas, hacia la fóvea (48). La mayoría de las atrofas maculares son una etapa atrófica de las NVC, y en muy pocos casos se relacionan con la afectación foveal secundaria por agrandamiento de la atrofia parcheada (25).

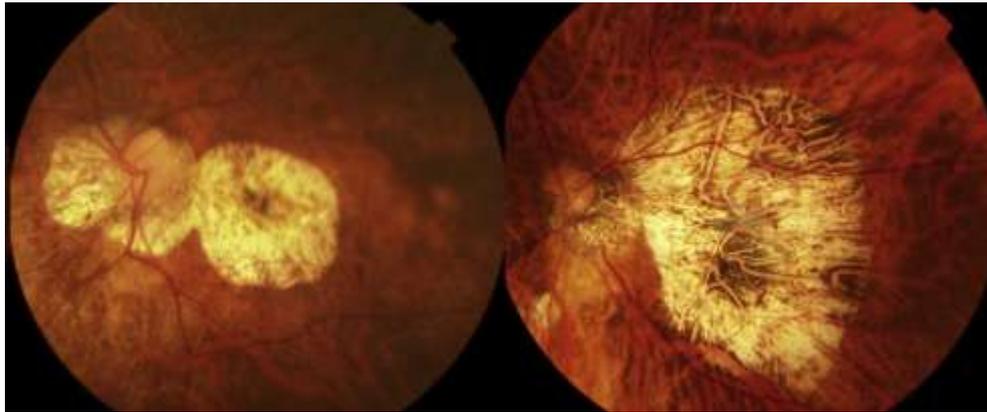


Figura 10. Atrofia macular. Adaptado de (42)

- Lesiones añadidas:
 - Estrías lacadas: Lesiones lineales amarillentas en la mácula que se suelen entrecruzar sobre los vasos coroideos subyacentes. Cuando aparece una nueva estría lacada se puede desarrollar una NVC y a través de la ruptura de la membrana de Bruch se puede producir una hemorragia en el área macular (42) pero de forma general se considera que representan roturas curadas y mecánicas del epitelio pigmentario de la retina, la membrana de Bruch y la capa coriocapilar (49,50).

Se suelen observar estrías lacadas en las proximidades de las NVC (51) pero no es normal que las NVC se desarrolle de manera secundaria a las estrías lacadas existentes (25).

Es raro que se desarrollen estrías lacadas a través de la fóvea. Por lo tanto, las estrías lacadas no afectan generalmente la visión central; sin embargo, el sangrado subretiniano que se desarrolla al inicio de la ruptura de la membrana de Bruch podría causar el deterioro de la visión central incluso después de la absorción de la hemorragia (25).

Según varios estudios la prevalencia de las estrías lacadas osciló entre el 4,2 % y el 15,7 % en ojos con MM (49,50,52-54). Klein y Curtin (54) informaron que la edad promedio de los pacientes con estrías lacadas fue de 32 años en un rango de 14 a 52 años. Estudios previos también indicaron que las estrías lacadas se producen con mayor frecuencia en ojos con una LA entre 29,00 mm y 32,00 mm (49,50,52-57).

Xu *et al.* (58) informaron que el 53,7 % de los ojos con estrías lacadas progresaron tras un seguimiento medio de 3,5 años. Se encontraron tres patrones de progresión: aumento en número (43,9 %), elongación (9,8 %) y progresión a atrofia parcheada (14,6 %), como se puede observar, el patrón más común fue un aumento en el número de estrías lacadas. Las nuevas estrías lacadas tienden a producirse perpendicularmente o en paralelo a las existentes. Por otro lado, las existentes aumentan su anchura y progresan hasta convertirse en parches de atrofia. En algunos ojos, esta progresión no es un ensanchamiento uniforme, sino que primero se desarrollan pequeñas áreas circulares de atrofia parcheada a lo largo de las líneas de las estrías lacadas, y luego estas áreas circulares se agrandan y se fusionan entre sí (25).

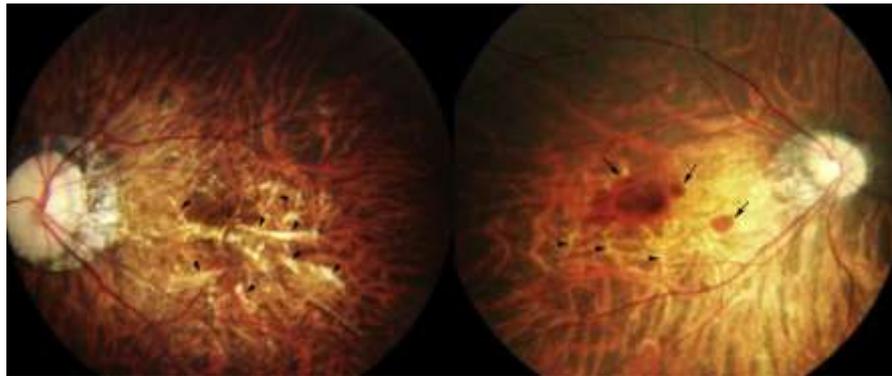


Figura 11. Estrías lacadas (las puntas de flecha indican estrías lacadas y las flechas sangrado por nueva formación de estrías). Adaptado de (42)

- NVC: Área grisácea con bordes hiperpigmentados que se debe a una lesión neovascular exudativa, a hemorragias o a un desprendimiento seroso de retina en el polo posterior (42).

La NVC es una de las principales causas de deterioro de la visión central en la MP. Su desarrollo incluye tres fases: la fase activa con proliferación de una membrana fibrovascular que incluye a la NVC, exudación y hemorragia; la fase de cicatrización ejemplificada por una mancha de Fuchs; y la fase atrófica representada por la atrofia macular (25).



Figura 12. NVC activa. Adaptado de (42)

- Mancha de Fuchs: Mancha pigmentada de color blanco-grisáceo asociada a la cicatrización de una NVC sin exudación asociada (42).



Figura 13. Mancha de Fuchs. Adaptado de (42)

4. Neovascularización coroidea miópica

4.1. Etiopatogenia

Históricamente se pensaba que la NVCm solo se presentaba en ojos con MP, ahora se sabe que puede darse en cualquier grado de miopía y en ojos sin los cambios degenerativos típicos del fondo de ojo miópico (59,60).

Se han propuesto varias teorías para explicar la patogenia de la NVCm (61) como la teoría mecánica y la teoría heredodegenerativa (25,51,61-63). Se cree que los cambios en el fondo de ojo de pacientes con MP contribuyen a la patogénesis de la NVCm. Estos cambios involucran a varias capas del ojo, incluido el epitelio pigmentario de la retina, la membrana de Bruch, la coriocapilar y la coroides, así como la esclerótica, y en su mayoría son impulsados por el alargamiento axial (25).

La teoría mecánica se basa en la suposición de que el alargamiento progresivo y excesivo del eje antero-posterior provoca un estrés mecánico en la retina, lo que conduce a un desequilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos, resultando en una NVCm (64). Por otro lado, este alargamiento axial progresivo provoca un adelgazamiento de la coroides y la pérdida de grandes vasos coroideos, provocando una perfusión coroidea alterada, lo que puede contribuir al desarrollo de atrofia progresiva en una mácula miópica (53).

La teoría heredodegenerativa establece que los errores refractivos miopes están predeterminados genéticamente (1,60,61). Hay estudios que han demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en varios genes (como el factor derivado del epitelio pigmentario o el factor I del complemento) están asociados con el desarrollo y la progresión de la NVCm (60,65,66).

La incidencia y prevalencia de la NVCm varían mucho. La probabilidad de NVC en pacientes con MM es 9 veces mayor que en personas sin MM. La tasa de prevalencia va del 5,2 al 11,3 % en pacientes con MM (67).

4.2. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, y en la mayoría de los pacientes, la sintomatología inicial es la metamorfopsia, que puede ir o no acompañada de la precepción de un escotoma y visión borrosa (68).

La NVCm generalmente aparece como una lesión subretiniana grisácea, pequeña y plana debajo de la fovea o muy cerca de ella, con o sin hemorragia (51,61-63). Se han descrito dos tipos de hemorragias, la no asociada a la NVCm (simple o espontánea) y la asociada a la NVCm (69,70). Las hemorragias simples no se asocian a neovasos y pueden estar asociadas o no a estrías lacadas, son redondeadas, poco densas y pueden aparecer en cualquier zona del polo posterior (69).

Las NVCm se suelen localizar en los bordes de las áreas de atrofia y en las estrías lacadas, por lo que, los pacientes que presentan estas lesiones tienen más riesgo de desarrollar NVC (53,71).

La Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es una herramienta útil de detección porque no es invasiva y se puede realizar rápidamente. En la SD-OCT, las NVCm se presentan como un área altamente reflectante contigua o por encima del epitelio pigmentario de la retina (NVC tipo 2 o clásicas), generalmente con mínimo líquido subretiniano. El diagnóstico se suele confirmar por angiofluoresceingrafía, que muestra la presencia de neovascularización, la cual, aparece como una hiperfluorescencia bien definida en la fase temprana con fuga en la fase tardía en un patrón clásico de NVC (25).

Durante la fase activa, las NVCm aparecen como una elevación hiperreflectante en forma de cúpula por encima del epitelio pigmentario de la retina con bordes mal definidos. Además, la falta de cobertura del epitelio pigmentario de la retina también puede ayudar a diferenciar una NVC activa de otra inactiva o cicatrizada (72).

Los diagnósticos diferenciales a considerar para la NVCm incluyen las hemorragias maculares simples o espontáneas, que a menudo se asocian con estrías lacadas. En una angiofluoresceingrafía, la hemorragia macular simple aparece como una fluorescencia estática y no hay señal de alto flujo. En las SD-OCT, los sangrados simples aparecen como una proyección de la hemorragia a lo largo de la capa de fibras de Henle (73). También es útil

realizar una angiografía con verde de indocianina, ya que, en la fase tardía se puede confirmar la ausencia de NVC y detectar estrías lacadas coexistentes como hipofluorescencias lineales.

Existen varios cuadros inflamatorios con signos que pueden confundirse con la NVCm. Los más comunes son la coroiditis multifocal aguda y la panuveítis, así como la corioidopatía punctata interna (PIC) con o sin NVC secundaria (63,74). La PIC, en su fase aguda, se caracteriza por pequeñas lesiones de color blanco-amarillento que aparecen como pequeños parches de atrofia del epitelio pigmentario y la coroides, similar a lo que se observa en la coroiditis multifocal pero de menor tamaño y localizados en el polo posterior (75,76). Por otro lado, en personas miopes mayores de 50 años, la DMAE neovascular puede confundirse con la NVCm (25). En este sentido, la vasculopatía coroidal polipoidea (PCV), descrita originalmente por Yannuzzi en 1982 como una variante de la DMAE exudativa, es una enfermedad coriorretiniana con lesiones vasculares aneurísmicas similares a pólipos con o sin una red vascular ramificada asociada, muy probablemente con origen en la coroides interna. Esta vasculopatía conduce a la protrusión, a través de la membrana de Bruch, hacia el espacio del epitelio pigmentario de la retina con exudación sub y neurorretinal. Se han descrito tres subtipos clínicos de PCV: tipo A, que está fenotípica y fisiopatológicamente más asociada con la DMAE exudativa y las drusas; tipo B, que se asocia a una red vascular ramificada de neovascularización sin drusas; y tipo C, en la que los pacientes tienen una lesión similar a un pólipo sin una red vascular ramificada y sin signos asociados DMAE. Muchos casos también se presentan con hemorragia subretiniana. El *gold standard* del diagnóstico incluye la angiografía con verde de indocianina, que muestra las estructuras subretinianas en detalle, revelando posibles lesiones vasculares coroides similares a pólipos y, en muchos casos, una red vascular ramificada asociada (77).

Finalmente, también hay que distinguir la NVCm del desprendimiento seroso con o sin neovascularización, que puede ocurrir en ojos con maculopatía en forma de cúpula (25).

4.3. Tratamiento

La evolución natural de la NVCm sin tratamiento es generalmente mala (78-80). En un estudio de seguimiento a 10 años que evaluó el resultado visual de la NVCm sin tratamiento, la agudeza visual (AV) disminuyó significativamente, con una proporción del 29,6 % de ojos con una AV de 20/200 o menos en la escala de Snellen, aumentando al 88,9 % y al 96,3 % a los 5 y 10 años adicionales, respectivamente (79).

Las opciones de tratamiento son las siguientes:

- Fotocoagulación con láser (FCL) de Argón: Se utilizaba en NVC yuxta o extrafoveal. Las longitudes de onda utilizadas fueron, inicialmente la azul, para después pasar al verde, mas tarde al amarillo y finalmente al rojo kriptón. Se obtenían buenos resultados inmediatos pero a largo plazo daba lugar a recidivas y crecimiento de la atrofia corioretiniana (81-83), lo que provocó que se dejara de usar el láser como tratamiento.
- Cirugía: Tras los malos resultados a largo plazo de la FCL, el siguiente paso fue tratar la NVCm con cirugía. En un trabajo publicado por Uemura *et al.* (84) se extrajo quirúrgicamente la membrana neovascular a un grupo de 23 pacientes. La AV mejoró en 16 ojos (64 %), se mantuvo estable en 4 (16 %) y se deterioró en 5 (20 %), con un seguimiento medio de 18 meses. Hubo recurrencia en 13 pacientes (57 %). Ruiz-Moreno *et al.* (85) tampoco obtuvieron buenos resultados, 22 ojos de 22 pacientes con MM fueron tratados mediante extracción de la NVCm. La BCVA antes de la operación fue de 0,09 (0,07) en la escala decimal y después de la cirugía de 0,12 (0,10), una diferencia sin significación estadística. Además hubo recidivas en 4 casos, en 3 casos se desarrolló catarata que requirió extracción y en 1 caso se produjo un DR en el postoperatorio temprano.
- Terapia fotodinámica (PDT): Consiste en administrar por perfusión intravenosa un colorante fotosensibilizante (verteporfina) que es captado por las proteínas más abundantes en el endotelio de las NVCm. Después, para su activación lumínica, se aplica una radiación con un láser de diodo a una longitud de onda de 689 nanómetros mediante una lámpara de hendidura con un dispositivo con fibra óptica y una lente de contacto adecuada a una energía de 50 J/cm², con una intensidad de 600 mW/cm² durante 83 segundos. La zona de tratamiento debe incluir toda la neovascularización, sangre y/o toda la zona afectada con fluorescencia. La intensidad utilizada no tiene capacidad para producir daño térmico y la energía es liberada a las proteínas previamente unidas a la verteporfina y, a través de reacciones fotoquímicas, se produce necrosis y microtrombosis de los neovasos (86,87).

En base a los resultados del estudio VIP (87), publicados en 2001, la terapia fotodinámica con verteporfina (vPDT) se convirtió en el primer tratamiento aprobado para la NVCm, ya que mostraban que ésta era capaz de mantener la AV

a los 12 meses y tenían una mejor BCVA media en comparación con el placebo. Sin embargo, la vPDT no pudo resultar en una ganancia en la AV media a los 2 años (88). Además, la vPDT también resultó en un desarrollo más frecuente de atrofia coriorretiniana y una AV peor en comparación con la terapia antiangiogénica frente al factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) (89,90).

- Terapia antiangiogénica: La introducción de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF para el tratamiento de la NVCm supuso un verdadero avance. De los tratamientos anti-VEGF disponibles en el momento en el que se inició este estudio, ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®) son los únicos que poseen indicación para el tratamiento de la NVCm y están comercializados en España. De los dos, ranibizumab fue el primero en obtener indicación para el tratamiento de la NVCm, en 2013 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y en 2017 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA).

La eficacia y seguridad de la terapia intravítrea anti-VEGF para el tratamiento de la NVCm se evaluó en una serie de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, multicéntricos, internacionales y de fase III: RADIANCE (91,92), BRILLIANCE (93) y MYRROR (94). Los estudios RADIANCE y BRILLIANCE evaluaron el uso intravítreo de 0,5 mg de ranibizumab frente a vPDT, mientras que MYRROR comparó el uso intravítreo de 2 mg de aflibercept frente a placebo. Los resultados de todos los ensayos demostraron de manera concluyente que el ranibizumab y aflibercept producían ganancias significativas en la AV media en pacientes con NVCm con un excelente perfil de seguridad. Estos hallazgos llevaron a la aprobación de estos agentes anti-VEGF para el tratamiento de la NVCm.

En comparación con el tratamiento anti-VEGF para la NVC secundaria a la DMAE, el número de administraciones es considerablemente menor. La estrategia de tratamiento recomendada en el tratamiento de la NVCm es de una inyección inicial seguida de una inyección según sea necesario en función de un control regular mediante SD-OCT para evaluar la actividad de la enfermedad, lo que se conoce como "*pro re nata*" (95,96). Esta estrategia se basa en los protocolos de tratamiento utilizados en los brazos de tratamiento con ranibizumab de los estudios RADIANCE y BRILLIANCE (91-93) y en el brazo de aflibercept del estudio MYRROR (94). En el estudio LUMINOUS con datos de la vida real se demostró que el uso de ranibizumab para la NVCm produjo una mejora visual media de 9,7 letras

en la escala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) en ojos sin tratamiento previo y 1,5 letras en ojos tratados previamente, con un número medio de 3,0 inyecciones en ojos sin tratamiento previo y 2,6 inyecciones en ojos previamente tratados al cabo de 1 año de seguimiento (97). En otro estudio, también con datos de la vida real, que evaluó el uso de ranibizumab para la NVCm en Japón también se demostró una mejora media en la BCVA, medida en la notación logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR), de 0,19 unidades y un número medio de 2,0 inyecciones durante 1 año de seguimiento (98). Los resultados a largo plazo del estudio RADIANCE también confirmaron resultados visuales favorables y un número bajo de retratamientos (el 83 % de los pacientes no necesitaron retratamiento a lo largo de un periodo de hasta 48 meses de seguimiento) con una ganancia media de AV de 16,3 letras (99).

Varios estudios han evaluado los factores pronósticos asociados a la respuesta de la terapia anti-VEGF en NVCm (92,100,101). Un análisis de subgrupos del estudio RADIANCE mostró que el tratamiento con ranibizumab resultó en una ganancia significativa de la AV en un grupo de pacientes con características basales diferentes. Sin embargo, se observó que los pacientes asiáticos mostraron una BCVA más alta que los caucásicos, con una mediana de inyecciones menor, lo que podría sugerir la existencia de otros factores, como la farmacogenética, que influyan en los resultados del tratamiento de la NVCm con anti-VEGF. Por otro lado, se encontró que los pacientes con un área de lesión inicial más grande requirieron más inyecciones durante el período de estudio en comparación con aquellos con un área más pequeña (92). En el estudio MYRROR un análisis *post hoc* también mostró que el grado de DMM no influía en los resultados (100).

Otro estudio mostró que los mejores resultados de AV tras el tratamiento con ranibizumab o bevacizumab podrían estar asociados con una duración más corta de los síntomas, una mejor BCVA basal y el patrón de autofluorescencia del fondo de ojo (101).

Uno de los principales problemas de la terapia anti-VEGF relacionado con los resultados visuales a largo plazo es el desarrollo de atrofia macular, que puede resultar en una pérdida gradual de la AV obtenida inicialmente (102).

5. Ranibizumab

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el VEGF-A humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la DMAE, la MP y la NVC o a la alteración visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (103).

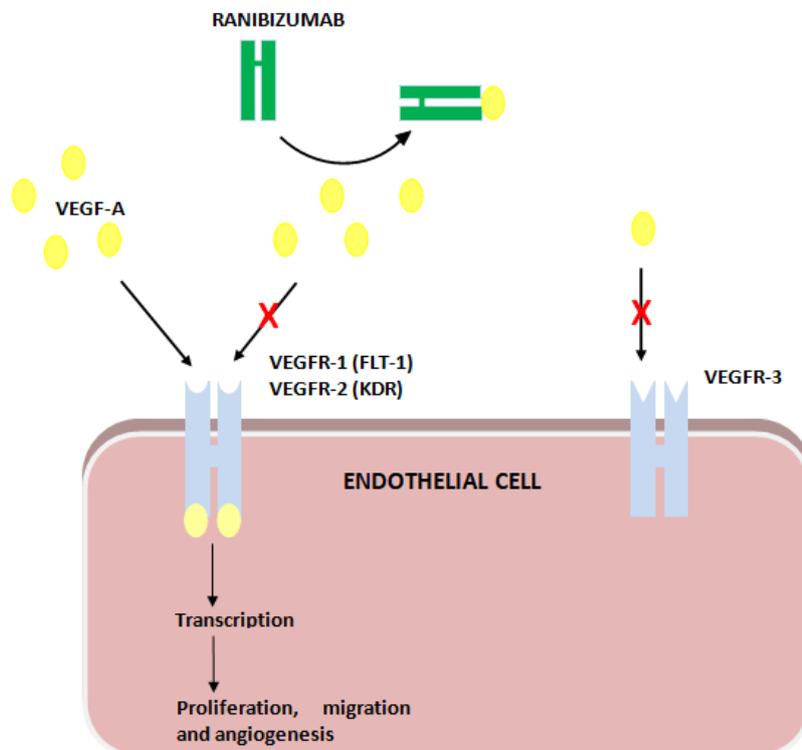


Figura 14. Mecanismo de acción de ranibizumab sobre los receptores del VEGF (104)

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ranibizumab, las indicaciones aprobadas en ficha técnica incluyen el tratamiento de la DMAE exudativa, del edema macular diabético, de la retinopatía diabética proliferativa, del edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana) y de la NVC (103).

La dosis recomendada de ranibizumab es de 0,5 mg administrada en forma de inyección intravítrea única. Esto corresponde a un volumen de inyección de 0,05 mililitros (ml). El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas (103).

Como reacciones adversas se han observado aumentos transitorios de la PIO en los 60 minutos siguientes a la inyección de ranibizumab. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO. Tanto la PIO como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente (103).

Como reacciones adversas de clase terapéutica se encuentran las hemorragias no oculares. En los ensayos fase III en DMAE exudativa, la frecuencia global de estas hemorragias no oculares fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón consistente entre las distintas hemorragias. Además, tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. En los ensayos clínicos se observó una baja incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales en pacientes con DMAE, edema macular diabético, retinopatía diabética proliferativa, oclusión de la vena retiniana y NVC y no hubo ninguna diferencia destacable entre los grupos tratados con ranibizumab comparado con el grupo control (103).

6. Farmacogenética

6.1. Conceptos generales

La farmacogenética es la ciencia que estudia el efecto de la variabilidad genética individual en la respuesta a los fármacos (105). Su objetivo es que cada paciente reciba el medicamento adecuado en función de su perfil genético, y así conseguir el mejor efecto terapéutico con el menor efecto tóxico posible. Para ello es fundamental comprender el funcionamiento del genoma humano y la influencia que puede tener en la efectividad de los fármacos (106).

Las variaciones genéticas, debidas a la existencia de múltiples alelos, entendiéndose por alelo a las diferentes variantes en la secuencia de nucleótidos para cada lugar del genoma, de un gen en una población, se denominan polimorfismos genéticos. Por tanto, los polimorfismos son variaciones en la secuencia genética de un lugar determinado del ácido desoxirribonucleico (ADN) entre los individuos de una población. Los diferentes polimorfismos

existentes explican aproximadamente el 15-30 % de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos (107). Para que un polimorfismo pueda considerarse como tal, la variación debe aparecer en, al menos, el 1 % de la población.

Los polimorfismos pueden ser por:

- Sustitución de una única base nitrogenada, lo que da origen a lo que se conoce como SNP.
- Inserción o deleción de una base nitrogenada.
- Inserción o deleción de un conjunto (cientos a miles) de bases nitrogenadas.
- Inserción o deleción de una o más bases repetidas varias veces, dando lugar a lo que se conoce como microsatélites.

El genotipo es la combinación de alelos que porta un individuo para un determinado lugar del genoma que muestra una variación (marcador genético) en función de la herencia recibida, así, en función del genotipo se pueden clasificar a los individuos en heterocigotos, si portan dos alelos diferentes, y en homocigotos si son iguales. El fenotipo se refiere a las características observables de un individuo y que vienen determinadas por su genotipo.

La variabilidad fenotípica de cada individuo y la susceptibilidad o la resistencia individual a distintas enfermedades tienen su origen principalmente en los SNPs, y con mucha menos frecuencia, en las inserciones, deleciones, secuencias repetidas y microsatélites. La mayoría de los SNPs están localizados en regiones no codificantes del ADN, por lo que no afectan al fenotipo, pero cuando se localizan en regiones codificantes dan lugar a cambios. Estos cambios pueden ser:

- Silenciosos: hay un cambio en las bases nitrogenadas que forma el triplete de aminoácidos, de forma que éste se modifica pero sigue codificando el mismo aminoácido.
- En sentido equivocado: hay un cambio en las bases nitrogenadas que forma el triplete de aminoácidos, de forma que éste se modifica y codifican un aminoácido diferente.
- Sin sentido: hay un cambio en las bases nitrogenadas que forma el triplete de aminoácidos, de forma que éste se modifica y codifican una señal de fin de la cadena de aminoácidos.

Existen aproximadamente 10 millones de SNPs, la mayoría tiene dos alelos que están representados por una sustitución de una base por otra. Este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o *wild type* (salvaje), que es el más común, y mutante. Los humanos somos diploides, de modo que un individuo puede tener uno de estos 3 genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto u homocigoto para el alelo menos frecuente (108).

6.2. Farmacogenética del tratamiento anti-VEGF

Hay estudios que han demostrado que la respuesta a inhibidores del VEGF en NVC asociada a la DMAE se debe a las variaciones genéticas en distintos genes (109).

También existe un estudio (110) en una cohorte japonesa de pacientes con NVCm que relaciona la existencia de polimorfismos en el VEGF con el pronóstico de la AV un año después del tratamiento anti-VEGF.

Por otro lado, y como se ha comentado anteriormente, la PCV fue descrita originalmente como una variante de la DMAE exudativa. A pesar de estar asociada con la DMAE exudativa, la PCV muestra diferencias, también relacionadas con la respuesta al tratamiento, siendo significativamente relevantes (111-114). El tratamiento anti-VEGF ha mostrado resultados no concluyentes en pacientes con PCV, con una peor respuesta y mayor resistencia al tratamiento que la DMAE exudativa. Entre estos pacientes, el uso de fármacos anti-VEGF intravítreos no se ha asociado con una mejoría significativa de las lesiones vasculares y polipoideas (115-118). Sin embargo, se ha demostrado que mejoran la hemorragia y la exudación típicas que los caracterizan (115,119,120).

Dependiendo del fármaco anti-VEGF y/o patología, muchas variantes genéticas, especialmente los SNPs, han sido relacionadas significativamente con la respuesta variable a estos fármacos (Tabla 4).

rs	Gen	Medicamento	Tipo	Enfermedad
rs4073	<i>CXCL8</i>	Bevacizumab	Eficacia	DMAE
rs699947	<i>VEGFA</i>	Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs3025000	<i>VEGFA</i>	Bevacizumab, Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs2070296	<i>NRP1</i>	Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs10490924	<i>ARMS2</i>	Bevacizumab	Eficacia	DMAE
rs1061170	<i>CFH</i>	Bevacizumab	Dosis	DMAE
rs1061170	<i>CFH</i>	Bevacizumab, Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs800292	<i>CFH</i>	Bevacizumab, Ranibizumab	Eficacia	DMAE, PCV
rs833069	<i>VEGFA</i>	Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs11200638	<i>HTRA1</i>	Bevacizumab, Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs2010963	<i>VEGFA</i>	Bevacizumab, Pegaptanib, Ranibizumab	Eficacia	NVC
rs7993418	<i>FLT1</i>	Ranibizumab	Eficacia	DMAE
rs2071559	<i>KDR</i>	Ranibizumab	Eficacia	DMAE

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia

Tabla 4. Variantes genéticas que afectan a la respuesta farmacológica de los medicamentos anti-VEGF. Adaptado de (104,121,122)

El genotipo *CXCL8-251AA* (rs4073) y el alelo minoritario (A) se asociaron con la falta de respuesta al tratamiento con bevacizumab en pacientes europeos con DMAE exudativa (109).

En el gen *VEGFA*, el alelo *VEGFA-2578A/C* se ha relacionado con una mayor respuesta a ranibizumab en pacientes con DMAE que no habían sido tratados previamente (123). Además ser portador del SNP *VEGFA-c.232-28C>T* se ha asociado con una mayor respuesta a bevacizumab o ranibizumab en personas con DMAE, en comparación con el genotipo CC después de 3, 6 y 12 meses de tratamiento (124).

En el gen *CFH*, el SNP *CFH Y402H* se relacionó con dosis significativamente más altas de bevacizumab en pacientes con DMAE (125). El genotipo TT para este SNP se asoció con una mejoría en la AV media ($p = 0,009$) en pacientes con DMAE tratados con ranibizumab (125), mientras que el genotipo CC se asoció con una respuesta menor al tratamiento con bevacizumab (126).

El alelo *T* de *NRP1* (rs2070296) (127) y el genotipo *ARMS2* (rs10490924) *TT* (128) se han asociado con una disminución de la respuesta a bevacizumab y ranibizumab en pacientes con DMAE, respectivamente. Finalmente, la variante *HTRA1-625A/G* (rs11200638) se asoció con una menor respuesta a bevacizumab en personas con DMAE (AA frente a GG; $p = 0,006$) (128).

Muchos polimorfismos genéticos en el gen *VEGFA* se asociaron con diferencias interindividuales en las respuestas a fármacos anti-VEGF en pacientes con DMAE (123-125). Entre los pacientes con NVC y/o PCV, también hay SNP asociados con una respuesta variable a ranibizumab y/o bevacizumab, como *HTRA1-625A/G* (rs11200638), *CFH I62V* (rs800292), *CFH Y402H* (rs1061170) y, especialmente, *ARMS2 A69S* (rs10490924) (122).

Cobos *et al.* (129) encontraron que *FLT1* (gen codificador de VEGFR-1) rs7993418 está asociado con la respuesta al tratamiento con ranibizumab en pacientes con DMAE. Además, Beuselinck *et al.* (130,131) y Dornbusch *et al.* (132) encontraron que para sunitinib, utilizado en el tratamiento de patologías neoplásicas como el cáncer renal metastásico mediante la inhibición de procesos neoangiogénicos, que *FLT1* (rs9582036) es un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento.

Lazzeri *et al.* (133) encontraron que el genotipo *KDR* (gen codificador de VEGFR-2) rs2071559 puede ser un factor predictivo determinante para los resultados funcionales y anatómicos a corto y largo plazo en pacientes con DMAE tratados con ranibizumab. Además, Hermann *et al.* (134) concluyeron que los polimorfismos en *KDR* influyen significativamente en el resultado visual en pacientes con DMAE exudativa tratados con ranibizumab.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Los tratamientos disponibles para la NVCm tienen como objetivo inhibir el crecimiento de las neovascularizaciones coroideas que destruyen la retina y de este modo reducir la pérdida de AV. Hasta hace pocos años estos pacientes o no se trataban, evolucionando a un mal resultado visual, o se trataban con FCL, lo cual, era más efectivo que la simple observación pero tenía malos resultados visuales y frecuentes recidivas (hasta un 60 % tras el primer año), además existía un importante riesgo de fotocoagulación de la fóvea. La vPDT supuso un importante avance al estabilizar la lesión y disminuir la pérdida de AV. Más tarde, la aparición de los inhibidores del VEGF supuso un nuevo avance, pues demostraron estabilización y, por primera vez, mejoría de la AV tras el tratamiento de la mayoría de los casos, siendo actualmente el tratamiento recomendado (81-83,86,87,91-102).

Existen factores clave en la determinación del resultado visual final, entre los que podrían encontrarse polimorfismos genéticos (61) que afecten a la eficacia de los inhibidores del VEGF. Un estudio en NVCm (66) y varios estudios en NVC asociada a DMAE, han demostrado que la respuesta a inhibidores VEGF se debe a variaciones genéticas en distintos genes (109,124,134).

Las razones de los fracasos terapéuticos en tratamientos con inhibidores de VEGF son multifactoriales en cada paciente. La realidad y los datos de los ensayos clínicos manifiestan un alto porcentaje de terapias que no ejercen el efecto deseado y cuya toxicidad es elevada. La evaluación del valor predictivo y pronóstico de la evolución de la enfermedad, y la predicción de la eficacia del fármaco, empleando la farmacogenética, tienen un impacto clínico, asistencial y económico de gran importancia. El entorno hospitalario tiene que ser receptor y actor de los avances en farmacogenética, ya que, posee características óptimas para el desarrollo coordinado de proyectos multidisciplinarios cuyos beneficios repercutirán en el propio sistema de salud. Conseguir predecir la respuesta a inhibidores VEGF en cada paciente permitirá hacer un mejor uso de estos medicamentos, por tanto, el genotipado de los polimorfismos en *VEFG* y otros genes puede ser una herramienta útil para predecir la eficacia de inhibidores de VEGF en pacientes con NVCm.

2. Objetivos

2.1. Objetivo primario

Evaluar la asociación de variantes genéticas con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm.

2.2. Objetivos secundarios

1. Caracterizar en nuestra población los polimorfismos genéticos asociados con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm mediante:
 - Descripción de las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes genéticas estudiadas.
 - Evaluación de los posibles fenómenos de ligamiento entre variantes genéticas en los genes estudiados.
 - Evaluación del grado de equilibrio de Hardy-Weinberg de las variantes genéticas estudiadas.
2. Evaluar la posible asociación de las variantes genéticas estudiadas con el riesgo de NVCm como interferencia en los resultados.
3. Describir las características clínicas basales de los pacientes tratados con ranibizumab en nuestra población.

METERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio observacional de casos y controles.

2. Pacientes y tratamiento

El estudio se realizó en pacientes con MM y NVC tratados con ranibizumab entre enero de 2014 y enero de 2019 en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio (HUSC) (Granada, España). El tiempo de seguimiento fue de 12 meses y se estudió la asociación de polimorfismos genéticos con diferencias en la respuesta al tratamiento a 1, 6 y 12 meses de seguimiento.

Además, se reclutó un grupo control con MM pero sin NVC ni otra patología asociada y, por tanto, no tratados con ranibizumab, para controlar la posible asociación de los polimorfismos genéticos con la enfermedad y no con la respuesta al fármaco.

Se consideraron miopes magnos a aquellos pacientes con una LA mayor o igual a 26,00 mm o un error refractivo con un EE menor o igual a - 6,0 D en ojos fáquicos. La NVC se diagnosticó mediante OCT o angiografía por OCT. Además, si los pacientes se sometieron a tratamiento con ranibizumab bilateral por desarrollo de NVCm en los dos ojos, se eligieron ambos para el análisis.

Todos los pacientes del grupo de tratamiento recibieron una dosis intravítrea de 0,5 mg de ranibizumab. Todas las inyecciones se realizaron en condiciones estériles y se aplicaron antibióticos tópicos profilácticos desde el día de la inyección hasta una semana después. La terapia anti-VEGF se inició con una sola inyección. Al inicio y después de la primera inyección, se realizaron exámenes oftalmológicos, incluida la medición de la BCVA, oftalmoscopia indirecta, biomicroscopia con lámpara de hendidura con lente de contacto y OCT en visitas programadas con intervalos de un mes. Los criterios de reinyección incluyeron cualquiera de los siguientes hallazgos: presencia o recurrencia de líquido indicativo de NVC activa en imágenes de OCT, nueva hemorragia subretiniana y empeoramiento de síntomas subjetivos, como metamorfopsia, escotoma central, escotoma paracentral o pérdida de AV (junto con imágenes de OCT).

2.1. Criterios de inclusión del grupo de tratamiento

1. Diagnóstico de MM y NVC
2. Tratamiento con ranibizumab prescrito por oftalmólogos del HUSC
3. Tratados en el HUSC
4. Al menos 12 meses de seguimiento con revisiones al 1, 6 y 12 mes y con historia médica digital disponible
5. Edad mayor o igual a 18 años

2.2. Criterios de exclusión del grupo de tratamiento

1. Historia de cirugía intraocular excepto cirugía de cataratas
2. Cirugía de cataratas durante el período de seguimiento
3. Tratamiento previo con anti-VEGF
4. Presencia de otra patología ocular que pueda influir en la BCVA

2.3. Criterios de inclusión del grupo control

1. Diagnóstico de MM
2. Sin tratamiento con anti-VEGF
3. Edad mayor o igual a 18 años

2.4. Criterios de exclusión del grupo control

1. Presencia de cualquier otra patología ocular excepto cataratas

2.5. Reclutamiento

El reclutamiento se realizó siguiendo varios métodos. Por un lado, para el grupo de tratamiento, se solicitó al Servicio de Documentación Clínica que realizase una búsqueda entre todos los pacientes con historia clínica en el HUSC utilizando los términos "miopía magna" o "miopía patológica", con el fin de evitar posibles sesgos en cuanto a la definición de grandes miopes, y "ranibizumab". Para el grupo control se utilizaron los términos "miopía magna" o "miopía patológica". La información obtenida debía de contener, al menos, el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) de cada paciente, de tal forma que se pudiera usar para localizar la historia clínica digital. Por otra parte, se revisaron diariamente las agendas,

proporcionadas por el Servicio de Oftalmología, con todos los pacientes citados en dicho servicio en busca de candidatos al grupo de tratamiento o al grupo control.

Por último, se comunicó al Servicio de Oftalmología que si atendían en consulta o en el Servicio de Urgencias a algún paciente candidato al grupo de tratamiento o al grupo control se pusieran en contacto con el Servicio de Farmacia para proceder a su reclutamiento.

Todos los pacientes fueron reclutados aprovechando una revisión en el Servicio de Oftalmología del HUSC.

A todos los pacientes se les proporcionó una hoja de información del estudio (Anexo I) y un consentimiento informado (CI) (Anexo II), además de ser informados verbalmente sobre el objetivo del estudio, el tratamiento de sus datos y el procedimiento de toma de muestras antes de proceder al reclutamiento. El CI cumple los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

3. Tamaño muestral

No hay datos previos publicados sobre la asociación entre polimorfismos genéticos y la respuesta a ranibizumab en NVCm. En un trabajo de Miyake *et al.* (110) se estudió la asociación entre un polimorfismos del gen *VEGF* y la respuesta al tratamiento anti-VEGF en pacientes japoneses con NVCm. Dicho tratamiento anti-VEGF incluía ranibizumab, bevacizumab y pegaptanib, que no está comercializado en España, y el número total de pacientes reclutados en el Hospital Universitario de Kyoto entre septiembre de 2005 y abril de 2011 fue de 83 pacientes. Teniendo en cuenta esto, el cálculo del tamaño muestral se basó en estudios que evaluaron la influencia de las variantes de *VEGF*, *CFH*, *CFB*, *ARMS2*, *HTRA1*, *SERPINF1*, *VEGFR1* y *VEGFR2* en la respuesta al tratamiento anti-VEGF en diferentes patologías oculares (122-126,128,129,133,134), todos con periodos de reclutamiento entre 1 y 4 años. Por lo tanto, se reclutó el número total de pacientes con NVCm asociada a MM y tratados con ranibizumab en el HUSC durante 5 años, para asegurar que el número total de pacientes reclutados fuera representativo de la práctica clínica y de la prevalencia de la enfermedad.

4. Descripción de variables

4.1. Variables dependientes

- Agudeza visual mejor corregida (BCVA)
 - Variable categórica nominal
 - Valores que toma: Mejora Si / No ; Empeora Si / No

La BCVA, variable principal del estudio, se midió con el optotipo de Snellen, que es un estándar para la medición de la AV en la práctica clínica por su disponibilidad, rapidez y sencillez. Se basa en un gráfico compuesto por letras de diferentes tamaños dispuestas desde la más grande en la parte superior hasta la más pequeña en la parte inferior, que se leen, con un ojo a la vez, a una distancia de 6 metros. El método de puntuación utilizado es el de asignación de líneas, donde un paciente obtiene una determinada puntuación por las líneas, no por las letras leídas. La AV del optotipo de Snellen generalmente se expresa como una fracción en la que el numerador es igual a la distancia desde el gráfico (6 metros) y el denominador es la puntuación obtenida según la línea más pequeña que se puede leer. El recíproco de la fracción es igual al ángulo, en minutos de arco, que subtiende el trazo de la letra sobre el ojo del paciente y se denomina ángulo mínimo de resolución. En Japón y muchos países europeos, la AV se expresa como un decimal que es igual al valor numérico de la fracción de Snellen o el recíproco del ángulo visual en minutos. Para el análisis estadístico, las puntuaciones de AV se pueden convertir en notación logMAR (Tabla 5), que es el logaritmo en base 10 del subtiempo angular de los anchos de trazo a 6 metros o logMAR. Es importante señalar que logMAR no es un optotipo, sino un término que se refiere a una notación geométrica utilizada para expresar la AV. En la notación logMAR, las puntuaciones más bajas corresponden a una mejor visión y, a medida que la AV empeora, el valor de logMAR aumenta. Por cada línea de cambio logMAR hay 0,1. En el optotipo de Snellen, la visión 6/6 corresponde a logMAR = 0 (135).

Snellen (metros)	Decimal	logMAR
6/192	0,03	1,5
6/152	0,04	1,4
6/120	0,05	1,3
6/96	0,063	1,2
6/76	0,08	1,1
6/60	0,10	1
6/48	0,125	0,9
6/38	0,16	0,8
6/30	0,20	0,7
6/24	0,25	0,6
6/20	0,32	0,5
6/15	0,40	0,4
6/12	0,50	0,3
6/10	0,63	0,2
6/7,5	0,80	0,1
6/6	1,00	0
6/5	1,25	- 0,1
6/3,75	1,60	- 0,2
6/3	2,00	- 0,3

**Tabla 5. Equivalencia de la AV según el optotipo de Snellen en la escala decimal y logMAR.
Adaptado de (135)**

Para medir la BCVA, se representó la carta de Snellen con un proyector (Nikon Chart Projector NP-3S; Nikon, Melville, Nueva York) con una bombilla halógena (6 voltios, 20 vatios, 480 lúmenes; Osram-Sylvania). Se usó una distancia de 6 metros para la prueba, y ésta comenzó con la parte superior del gráfico y continuó hasta que se alcanzó una línea en la que más de la mitad de las letras (por ejemplo 2 de 4, 3 de 5, etc) se leyeron incorrectamente o el paciente leyó todas las letras del gráfico.

La evolución de los pacientes se clasificó, según el cambio en logMAR, en mejora (si/no) o empeora (si/no). La mejora fue una disminución, de al menos 0,1 en la escala logMAR y el empeoramiento fue un aumento, de al menos 0,1 en la escala logMAR.

Además, se recogió la presencia de líquido subretiniano en OCT (si/no) con el fin de corroborar un empeoramiento unido a retratamiento pese a que pudiera mantenerse la AV.

4.2. Variables independientes

4.2.1. Socio-demográficas

- Edad al diagnóstico
 - Variable cuantitativa discreta medida en años
- Sexo
 - Variable categórica nominal
 - Valores que toma: Hombre / Mujer

4.2.2. Relativas a la patología

- Error refractivo al diagnóstico
 - Variable cuantitativa continua medida en D mediante biometría óptica (ZEISS IOLMaster 700)
- Longitud axial
 - Variable cuantitativa continua medida en mm mediante biometría óptica (ZEISS IOLMaster 700) o ultrasonografía
- Ojo afectado
 - Variable categórica nominal
 - Valores que toma: Derecho / Izquierdo
- Localización de la neovascularización
 - Variable categórica nominal
 - Valores que toma: Subfoveal / Yuxtafoveal / Extrafoveal

4.2.3. Relativas al tratamiento

- Tratamientos previos
 - Variable categórica nominal
 - Valores que toma: Ninguno / FCL / PDT

4.2.4. Genéticas

Para incluir las variantes genéticas que pudieran afectar a la respuesta a ranibizumab, se consideró incluir las que previamente habían sido asociadas con la respuesta a tratamientos utilizados en pacientes con alguna patología oftálmica (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y PDT). Para ello, se hizo una búsqueda en PharmGKB (136), que se trata de una base *on-line* de acceso público de conocimientos de farmacogenómica, que abarca información clínica que incluye pautas de dosificación e información de medicamentos, asociaciones gen-fármaco potencialmente procesables y relaciones genotipo-fenotipo. PharmGKB recopila, selecciona y difunde conocimientos sobre el impacto de la variación genética humana en las respuestas a los medicamentos a través de las siguientes actividades: anotando variantes genéticas y relaciones gen-fármaco-enfermedad a través de revisiones de la literatura; resumiendo genes importantes, asociaciones entre variantes genéticas y fármacos, y vías farmacológicas; seleccionando información farmacogenómica de medicamentos de la FDA; seleccionando y participando en la redacción de pautas de dosificación de medicamentos basadas en la farmacogenómica; contribuyendo en proyectos de implementación clínica para farmacogenómica a través de colaboraciones y publicando pautas de dosificación de medicamentos basadas en farmacogenómica, resúmenes de "farmacogenes" importantes y vías centradas en medicamentos. PharmGKB es una marca registrada del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América, cuenta con el respaldo financiero del Instituto Nacional de Salud (NIH) / Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) / Instituto Nacional de Salud infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD), y es administrada desde la Universidad de Stanford.

La búsqueda se hizo utilizando los siguientes términos: ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y PDT. Luego se consideró para su inclusión todas las interacciones fármaco-SNP reportadas como anotaciones clínicas con fenotipos relacionados con oftalmología, excluyendo así aquellas interacciones fármaco-SNP asociadas con fenotipos relacionados con otras patologías como, por ejemplo, oncológicas. Dado que ranibizumab es un fármaco anti-VEGF, también se consideró incluir cualquier variante genética en el gen *VEGFA* previamente asociada con la respuesta a cualquier otro fármaco. Para hacer esto, también se buscó en PharmGKB el término "*VEGFA*" (gen), y se consideró para su inclusión

todas las interacciones entre fármacos y genes resultantes informadas como anotaciones clínicas.

También se consideró para la inclusión aquellas variantes genéticas en los genes que codifican los receptores del VEGF, es decir, los genes *VEGFR-1* y *VEGFR-2* (*FLT1* y *KDR* respectivamente) que previamente se había demostrado que afectaban a la eficacia o a la toxicidad del fármaco. Para ello, se buscó en PharmGKB información sobre ambos genes. Se consideró para su inclusión aquellas variantes genéticas con una anotación que informase sobre la asociación de la variante con respuestas a fármacos (eficacia o toxicidad) en, al menos, una publicación.

La Tabla 6 muestra todas las variantes genéticas encontradas después de esta búsqueda y consideradas para su inclusión en este estudio. Entre las diferentes variantes de cada uno de los genes considerados, se estudiaron posibles desequilibrios de ligamiento (*linkage disequilibrium*, LD). Entre aquellas variantes que presentaban alguna vinculación, se eligió la de mayor frecuencia en nuestra población. Finalmente, se excluyeron las variantes genéticas con una frecuencia del alelo menor (*Minor Allele Frequency*, MAF) inferior al 10 % o ligadas a otras posiciones.

Gen	Variación nucleotídica mas importante	rs	MAF	Fármaco relacionado con la respuesta
<i>CXCL8</i>	A > T	rs4073	42/58	Bevacizumab
<i>NRP1</i>	C > T	rs2070296	84/16	Ranibizumab
<i>ARMS2</i>	G > T	rs10490924	81/19	Bevacizumab
<i>CFH</i>	C > T	rs1061170	36/64	Bevacizumab/ Ranibizumab/ PDT
<i>HTRA1</i>	G > A	rs11200638	81/19	Bevacizumab/ Ranibizumab/ Otro
<i>F13A1</i>	C > A	rs5985	76/24	PDT
<i>VEGFA</i>	G > A	rs1570360	32/68	Bevacizumab/ Ranibizumab/ Otro
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025039	88/12	Bevacizumab/ Ranibizumab/ Otro
<i>VEGFA</i>	> G	rs35864111	50/50	Otro
<i>VEGFA</i>	T > C	rs9369421	91/9	Otro
<i>VEGFA</i>	A > G	rs879825	91/9	Otro
<i>VEGFA</i>	T > C	rs833061	50/50	Otro
<i>VEGFA</i>	C > T	rs6900017	91/9	Otro
<i>VEGFA</i>	-	rs144854329	50/50	Otro
<i>VEGFA</i>	G > A	rs13207351	50/50	Otro
<i>VEGFA</i>	T > C	rs833069	69/31	Bevacizumab/ Ranibizumab/ Otro
<i>VEGFA</i>	G > C	rs2010963	31/69	Bevacizumab/ Ranibizumab
<i>VEGFA</i>	C > T	rs25648	83/17	Otro
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025000	71/29	Bevacizumab/ Ranibizumab
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025040	88/12	Otro
<i>VEGFA</i>	C > A	rs699947	50/50	Ranibizumab
<i>KDR</i>	G > A	rs2239702	74/26	Otro
<i>KDR</i>	C > T	rs2305948	90/10	Otro
<i>KDR</i>	T > C	rs7667298	50/50	Otro
<i>KDR</i>	A > G	rs34231037	97/3	Otro
<i>KDR</i>	T > A	rs1870377	76/24	Otro
<i>KDR</i>	C > T	rs2071559	50/50	Otro
<i>FLT1</i>	C > T	rs664393	89/11	Otro
<i>FLT1</i>	A > G	rs7993418	80/20	Otro
<i>FLT1</i>	C > A	rs9554320	57/43	Otro
<i>FLT1</i>	A > C	rs9582036	71/29	Otro

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; MAF: Frecuencia del Alelo Menor

Tabla 6. Variantes genéticas consideradas para inclusión en el estudio

5. Descripción del procedimiento

5.1. Recogida de muestras

Una vez definido el procedimiento de reclutamiento y detallado en el apartado 3.5 se procedió a la toma de muestras, que se realizó en una consulta separada del resto de consultas de facultativos del Servicio de Oftalmología y destinada a la toma de medidas biométricas. En el caso de que el Servicio de Oftalmología comunicase al Servicio de Farmacia que disponía de un posible candidato al grupo de tratamiento o al grupo control en consulta o en el Servicio de Urgencias se apuntaron los datos del paciente y se comprobó en el programa de citación del Servicio Andaluz de Salud (SAS), Diraya Citación®, la próxima cita más cercana en el Servicio de Oftalmología para así proceder al reclutamiento y toma de muestra.

Previo a la toma de muestras y firma del CI se procedió a informar verbalmente a cada paciente a cerca del propósito del estudio, de la voluntariedad de su participación, de la naturaleza observacional del mismo y de que este no supondría ninguna variación respecto a su actual y posibles futuros tratamientos. A continuación, se le preguntó a cada paciente si tenía alguna duda sobre el estudio. Finalmente, se le proporcionó el CI a cada paciente para que lo firmase y se le recordó que podía revocar su consentimiento en cualquier momento. El CI firmado se archivó en un armario bajo llave en el Servicio de Farmacia del HUSC.

La muestra elegida para realizar el análisis genético fue la saliva y la toma de dicha muestra se realizó con hisopos estériles sin medio de cultivo con capucha de algodón y bastón de plástico por ser indoloro, mínimamente invasivo y no requerir condiciones especiales de conservación. Se utilizaron 4 hisopos por paciente con el fin de disponer de material genético suficiente. De los 4 hisopos, 2 se frotaron por la cara interna de la mejilla derecha y los otros 2 por la izquierda.

5.2. Procesamiento de las muestras

Una vez recogida la muestra, ésta se anonimizó asignándole a cada paciente un número correlativo y un código para identificar el estudio y si se trataba del grupo de tratamiento (código NCT) o el grupo control (código NC). La relación código-paciente se guardó en una base de datos cifrada y de acceso restringido a los miembros del equipo investigador.

Las muestras anonimizadas y codificadas se enviaron al centro *Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica* (GENYO).

5.3. Extracción de ADN y genotipado

Una vez que GENYO recibía los hisopos, en menos de 48 horas se procedía a la extracción del ADN. Dicha extracción se hizo mediante procedimientos orgánicos y, el genotipado, que se realizó por duplicado para garantizar la fidelidad de los resultados gracias a que se disponía de 4 hisopos por paciente, mediante sondas TaqMan®, como se describe más adelante.

El procedimiento para la obtención del material genético y su posterior extracción se hizo siguiendo el método descrito por Freeman *et al.* (137) con las modificaciones de Gómez-Martín A *et al.* (138). Dicho procedimiento es el siguiente: del algodón del hisopo utilizado para arrastrar las células de la mucosa oral se corta una pequeña porción que se introduce en un tubo de plástico de 15 ml junto con 2,5 ml del tampón de extracción [NaCl 100 milimolar (mM), Tris-HCl 10 mM a pH 8, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 10 mM a pH 8 y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % p/v] con proteinasa K (0,2 mg/ml). Esto permite almacenar las muestras hasta el momento de la extracción del ADN y así conseguir acumular un número de muestras suficientes para que la extracción resulte coste-eficiente. Cuando se recoge un número adecuado de muestras, los tubos que contienen la porción de algodón de los hisopos se centrifugan durante 4 minutos a 300 g av. para recoger todo el líquido en la base. A continuación, se incuban en un baño de agua a 65 °C durante 2 horas para activar la proteinasa k y, posteriormente, se vuelven a centrifugar a 300 g av. durante 4 minutos para recuperar la condensación derivada de la incubación. Los tubos de 15 ml se vierten en tubos más grandes de 50 ml y se vuelven a centrifugar a 300 g av. durante 4 minutos. Luego se retiran las porciones de algodón y se desechan. Se agrega acetato de amonio 2 M a cada tubo para eliminar las proteínas y se agita manualmente durante aproximadamente 30 segundos. Los desechos desnaturalizados y la mezcla orgánica restante se compactan por centrifugación a 5.000 g av durante 25 minutos. Luego el sobrenadante se vierte en un tubo nuevo de 15 ml y se agrega de nuevo acetato de amonio 2 M. A continuación, se repite el mezclado y la centrifugación y se recoge el sobrenadante en un tubo nuevo. Luego se agregan 1,2 ml de alcohol isopropílico a temperatura ambiente; después de mezclar suavemente durante 1 minuto, el ADN se recoge por centrifugación a 5.000 g av. durante 25 minutos. A continuación, se decanta la mezcla de alcohol isopropílico y se re-suspende la muestra suavemente en 500 µl de Tris-EDTA y se almacena a - 20 °C hasta que se proceda al genotipado.

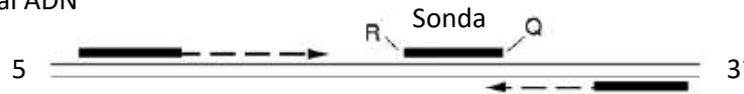
El genotipado es el proceso para analizar una secuencia concreta del genoma de un individuo con el fin de identificar nucleótidos o bases específicas que permiten determinar la presencia de ciertas variantes.

El genotipado de los polimorfismos propuestos en este estudio se realizó mediante discriminación alélica mediante una reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) cuantitativa a tiempo real (*Quantitative real-time PCR*, qPCR) y para ello se utilizaron sondas de hibridación específicas TaqMan® MGB de la marca comercial ThermoFisher Scientific® (Waltham, Massachusetts, USA). Este método permite la detección de una variación genética mediante la unión de un fragmento de ADN complementario marcado con un fluorocromo que se libera tras la unión al lugar donde se encuentra el polimorfismo. Esta técnica utiliza la actividad exonucleasa 5' → 3' de la Taq DNA polimerasa (*Thermus aquaticus* DNA polimerasa) degradando así la sonda de hibridación durante la amplificación del ADN por PCR (139).

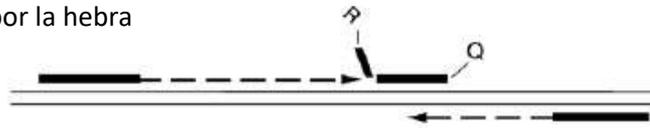
Las sondas de hibridación TaqMan® son oligonucleótidos de origen sintético unidos a un fluorocromo en el extremo 5' (*Reporter*). En el extremo 3' (no extensible) se encuentra unido un inhibidor de dicho fluorocromo (*Quencher*). Están diseñadas para hibridar por complementariedad de bases con el resultado de la PCR sobre el ADN del paciente que contiene el polimorfismo a estudiar. Así, al aplicar las sondas sobre el ADN, en el caso de que el polimorfismo en cuestión esté presente, ésta hibridará con el ADN durante la PCR, la Taq DNA polimerasa hidrolizará la cadena híbrida por su actividad exonucleasa liberando el fluorocromo y, por tanto, emitiendo fluorescencia.

1. Polimerización:

La sonda se une al ADN



2. Desplazamiento por la hebra



3. Escisión



R: Reporter
Q: Quencher

4. Polimerización completada:

Reporter emite fluorescencia

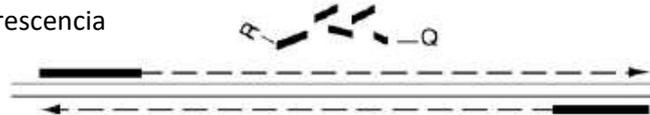


Figura 15. Funcionamiento de las sondas TaqMan®. Adaptado de (140)

Además de determinar la presencia de un determinado polimorfismo, también se quería saber si era homocigoto dominante, recesivo o heterocigoto y para ello se utilizó el TaqMan SNP Genotyping Assay for Life Technologies® (Figura 16).

Este ensayo se basa en el uso de 2 sondas TaqMan® diferentes, FAM® dye y VIC® dye capaces de emitir fluorescencia en un espectro diferente. Cada sonda hibridará con cada uno de alelos posibles del polimorfismo estudiado. Además de las sondas marcadas FAM® y VIC®, el ensayo requiere de 2 sondas TaqMan® MGB que contienen un ligando de unión al surco menor (*Minor groove binder*, MGB), lo que permite el uso de sondas más cortas.

Las sondas FAM® y VIC® son complementarias a cada uno de los 2 alelos del SNP a estudiar y cada una tiene un *reporter* en el extremo 5' y un *quencher* en el 3'. La fluorescencia solo se produce si la secuencia diana es complementaria a la sonda y se amplifica durante la PCR. Debido a esto, no se detecta la amplificación no específica y la señal de fluorescencia indica qué alelos hay en la muestra.

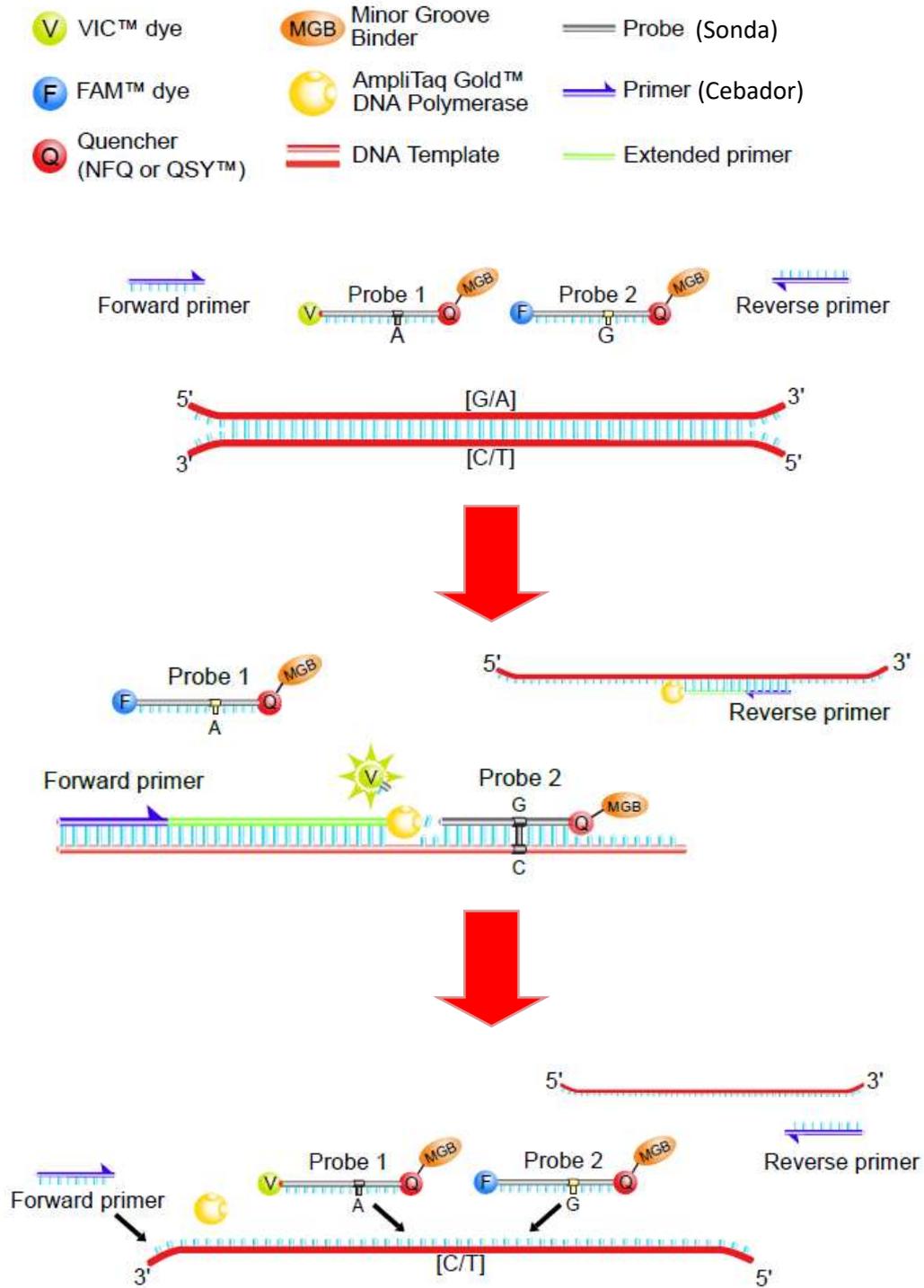


Figura 16. Representación general de PCR con sondas TaqMan® MGB y TaqMan® SNP Genotyping Assays. Adaptado de (141)

Finalmente, se lleva a cabo la lectura de la fluorescencia, y con ella la discriminación alélica y genotipado mediante el sistema ABI PRISM 7500 Sequence Detection System (SDS r2.3).

Según la fluorescencia detectada se obtiene un gráfico bidimensional con puntos de diferentes colores que representan las diferentes muestras de ADN analizadas. El eje de abscisas (X) representa la emisión de fluorescencia VIC® y el eje de ordenadas (Y) la de FAM®, de manera que los puntos cercanos a los ejes indicarán que el individuo es homocigoto (dominante o recesivo) para ese SNP y los puntos entre FAM® y VIC® indicarán que es heterocigoto (Figura 17).

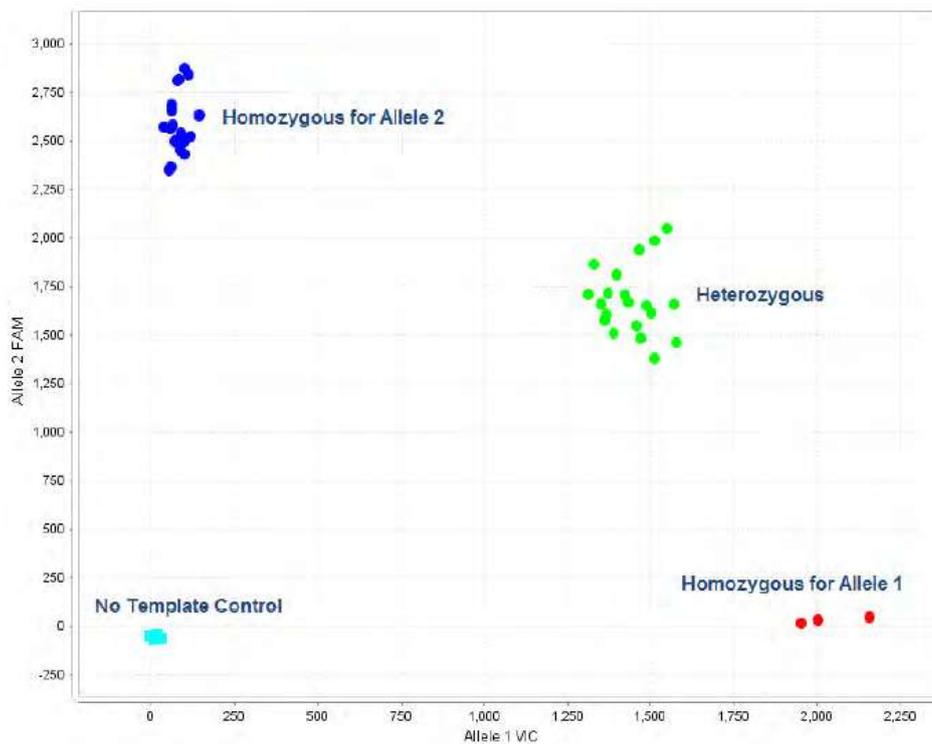


Figura 17. Datos de fluorescencia resultado del TaqMan® SNP Genotyping Assay. Adaptado de (141)

6. Obtención de la información

Todas las variables del estudio (BCVA, presencia de líquido subretiniano en OCT, edad al diagnóstico, sexo, error refractivo al diagnóstico, LA, ojo afectado, localización de la neovascularización y tratamientos previos) se recogieron consultando la historia clínica electrónica a través del programa corporativo del SAS, Diraya de Atención Especializada (DAE®). En la historia clínica electrónica se consultaron los informes del Servicio de

Oftalmología tanto de consulta como de Urgencias (si el paciente había sido valorado por el oftalmólogo en Urgencias) y se obtuvieron las variables en el momento del diagnóstico de la NVCm (*baseline*), al mes, a los seis y a los doce meses de iniciar el tratamiento con ranibizumab.

7. Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables de ambas poblaciones incluidas en el estudio. Se calcularon las medias y desviaciones estándar (media \pm DS) de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) de las variables cualitativas. Luego se calculó la distribución (número de pacientes y porcentaje) de genotipos y las MAF de cada variante genética para el número total de pacientes del grupo en tratamiento y del grupo control.

Para cada polimorfismo genético de cada grupo y del total de pacientes se estudió el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), el cual, es un principio fundamental de la genética de poblaciones, que establece que "en una población las frecuencias genotípicas permanecen constantes entre generaciones en ausencia de distorsiones por factores externos". Según el HWE, para un *locus* con dos alelos A y a con las correspondientes frecuencias p y q, son posibles tres genotipos AA, Aa y aa con las frecuencias esperadas p^2 , $2pq$ y q^2 , respectivamente. Sin embargo, varios factores, incluidos las mutaciones, la selección natural, el apareamiento no aleatorio, la deriva genética y el flujo de genes pueden causar desviaciones del HWE (142).

También se comparó la distribución de genotipos entre los grupos de estudio y control. Esta comparación permitió evaluar la asociación de cada SNP con la NVCm.

Como resultado principal, se estudió la asociación entre cada polimorfismo genético y la mejoría o empeoramiento de la BCVA, convertida a la notación logMAR, a 1, 6 y 12 meses de seguimiento. Se realizó un análisis de comparación de alelos y un análisis de genotipo utilizando cada modelo genético (recesivo, dominante, codominante, sobredominante y acción génica aditiva) mediante un estudio de asociación de haplotipos.

Para la comparación de la distribución de genotipos entre el grupo control y de estudio, el HWE y principales resultados, se utilizó la prueba de comparación de proporciones o Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher en el caso de que la frecuencia fuera inferior a 5. Se calcularon la razón de posibilidades u Odds Ratio (OR) para los que se obtuvieron los intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %) y los valores de p . Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. También se calculó el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC) para cada modelo genético y estudio de asociación de SNP con la respuesta. El AIC es una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, para un conjunto dado de datos, proporcionando un medio para la selección del modelo. El BIC es un criterio para la selección de modelos entre un conjunto finito de modelos. Un determinado modelo genético es mejor que otro cuanto menor sea el AIC o BIC, por lo que, para los principales resultados se eligieron los modelos genéticos que mostraban los AIC y BIC más bajos (143). En caso de que dos modelos tuvieran un AIC y/o BIC similares u opuestos entre ambos modelos, se escogió aquel modelo que tuviera el AIC o BIC con un valor más bajo.

El análisis descriptivo de los parámetros clínicos, MAF, distribución genotípica y su comparación entre grupos se realizó mediante el entorno estadístico R Commander, y el programa R statistics, versión 3.6.2. El análisis del HWE, el LD en *VEGFA*, el estudio de asociación de los haplotipos de *VEGFA* con la respuesta y los principales resultados se realizaron utilizando la herramienta en línea SNPstats (144).

8. Aspectos éticos y legales

Este estudio se llevó a cabo tras la aprobación por parte del Comité de ética de la investigación biomédica de la provincia de Granada (CIM/CEI Granada) (0085-N14) (Anexo III) y de acuerdo con los requerimientos expresados en:

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica que tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica.

- Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano y que tiene por objeto establecer las condiciones para la evaluación, realización y seguimiento de los estudios observacionales con medicamentos de uso humano que se realicen en España y que deroga a la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
- Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales que tiene por objeto adaptar el ordenamiento jurídico español al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de sus datos personales y a la libre circulación de estos datos, y completar sus disposiciones y garantizar los derechos digitales de la ciudadanía conforme al mandato establecido en el artículo 18.4 de la Constitución.
- Declaración de Helsinki (última revisión de Fortaleza, Brasil, 2013) en la que se definen los principios básicos que deben ser respetados en toda investigación con seres humanos.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Reclutamiento

Durante el periodo que duró el estudio, entre enero de 2014 y enero de 2019, un total de 100 pacientes cumplieron con los criterios inclusión del grupo de tratamiento. De los 100 pacientes, 13 desarrollaron la enfermedad en ambos ojos en distintos tiempos, por lo que, un total de 113 ojos fueron elegibles para el estudio. Entre los 100 pacientes (113 ojos) candidatos a la inclusión en el estudio, 1 paciente (1 ojo) no se incluyó por no poder obtener material genético suficiente para el genotipado. Finalmente se incluyeron un total de 99 pacientes y 112 ojos.

En cuanto al grupo control un total de 123 pacientes (226 ojos) cumplieron con los criterios de inclusión. De éstos, 7 pacientes (7 ojos) no pudieron incluirse en el estudio debido a las siguientes causas: la concentración de ADN de 4 pacientes (4 ojos) no fue suficiente para realizar el genotipado, no se localizaron las muestras de saliva de 2 pacientes (2 ojos) y un paciente (1 ojo) fue diagnosticado de NVCm un mes después de ser reclutado, por lo que pasó del grupo de control al grupo de tratamiento. Finalmente se incluyeron un total de 116 pacientes y 219 ojos.

2. Características basales

Todas las variables en el momento del diagnóstico (basales) del grupo de tratamiento o en el momento del reclutamiento en el caso del grupo control, a excepción de las genéticas que se verán con más detalle más adelante, se detallan en la Tabla 7.

Entre los 99 pacientes y 112 ojos reclutados en el grupo de tratamiento la edad media fue de $57,5 \pm 13,9$ años, con un 75 % de mujeres. Dos de cada tres ojos presentaron NVCm de localización yuxtafoveal, 30 ojos (26,8 %) subfoveal y 8 ojos (7,1 %) extrafoveal. La mayoría de ojos (92 %) eran *naive* a tratamientos previos con FCL o PDT, mientras que 8 (7,1 %) y 1 (0,9 %) habían sido tratados con FCL y PDT respectivamente. El error refractivo con un EE medio medido en D fue de $12,1 \pm 5,4$, la LA media fue de $28,8 \pm 2,1$ mm y la BCVA media medida en logMAR de $0,62 \pm 0,48$.

RESULTADOS

En cuanto a los 116 pacientes y 219 ojos reclutados en el grupo control, la edad media fue de $57,5 \pm 15,1$ años, con un 68 % de mujeres. El error refractivo con un EE medio medido en D fue de $12,3 \pm 4,9$ y la LA media fue de $28,3 \pm 1,9$ mm. Datos muy similares al grupo de tratamiento.

Variable	Resultado	
	Grupo de tratamiento	Grupo control
Total ojos (n)	112	219
Media edad (años \pm DS)	$57,5 \pm 13,9$	$57,5 \pm 15,1$
Sexo (Hombre:Mujer, %)	25:75	32:68
Media EE (Dioptrías \pm DS)	$12,1 \pm 5,4$	$12,3 \pm 4,9$
Media LA (Milímetros \pm DS)	$28,8 \pm 2,1$	$28,3 \pm 1,9$
Ojo afectado		
Derecho (%)	61 (54,5)	
Izquierdo (%)	51 (45,5)	
Localización de la NVC		
Subfoveal (%)	30 (26,8)	
Yuxtafoveal (%)	74 (66,1)	
Extrafoveal (%)	8 (7,1)	
Tratamientos previos		
Ninguno (%)	103 (92,0)	
FCL (%)	8 (7,1)	
PDT (%)	1 (0,9)	
BCVA (logMAR \pm DS)	$0,62 \pm 0,48$	

EE: Equivalente esférico; LA: Longitud axial; NVC: Neovascularización coroidea; FCL: Fotocoagulación con láser; PDT: Terapia fotodinámica; BCVA: Agudeza visual mejor corregida

Tabla 7. Características basales del grupo de tratamiento y del grupo control

3. Características durante el periodo de seguimiento

Entre los ojos tratados, la BCVA al mes de seguimiento fue de $0,42 \pm 0,41$, a los 6 meses de $0,36 \pm 0,36$ y a los 12 meses $0,34 \pm 0,38$. En cuanto al cambio de BCVA los resultados fueron de $-0,21 \pm 0,28$ al mes de seguimiento respecto a la BCVA basal, de $-0,26 \pm 0,35$ a los 6 meses de seguimiento respecto de la BCVA al mes y de $-0,28 \pm 0,37$ a los 12 meses de seguimiento respecto a los 6 meses de seguimiento (Tabla 8).

Teniendo en cuenta los resultados de la BCVA categorizados en mejora/empeora/no mejora, los resultados fueron los siguientes: en 76 ojos (67,9 %) mejoró, en 8 (7,1 %) empeoró y en 28 (25,0 %) no mejoró al mes de seguimiento; en 80 ojos (71,4 %) mejoró, en 14 (12,5 %) empeoró y en 18 (16,1 %) no mejoró a los 6 meses y, por último, en 81 ojos (72,3 %) mejoró, en 7 (6,3 %) empeoró y en 24 (21,4 %) no mejoró a los 12 meses de seguimiento (Tabla 8).

Variable	Resultado			
	Grupo de tratamiento			
	Basal	1 mes de seguimiento	6 meses de seguimiento	12 meses de seguimiento
BCVA (logMAR \pm DS)	0,62 \pm 0,48	0,42 \pm 0,41	0,36 \pm 0,36	0,34 \pm 0,38
Cambios en BCVA (logMAR \pm DS)		- 0,21 \pm 0,28	- 0,26 \pm 0,35	- 0,28 \pm 0,37
BCVA (%)				
Mejora		76 (67,9)	80 (71,4)	81 (72,3)
No mejora		28 (25,0)	18 (16,1)	24 (21,4)
Empeora		8 (7,1)	14 (12,5)	7 (6,3)
BCVA: Agudeza visual mejor corregida				

Tabla 8. Resultados durante el periodo de seguimiento

4. Variables genéticas

De entre todas las variantes genéticas resultantes de la búsqueda inicial (Tabla 6), como se comentó en material y métodos, se descartaron aquellas que presentaban alguna vinculación, eligiendo la de mayor frecuencia en nuestra población. También se excluyeron las variantes con una MAF inferior al 10 %.

Teniendo en cuenta esto, la Tabla 9 muestra las variantes genéticas que finalmente se incluyeron en este estudio.

RESULTADOS

Gen	Variación nucleotídica mas importante	rs	MAF	Fármaco relacionado con la respuesta	Criterio de exclusión	Incluido
<i>CXCL8</i>	A > T	rs4073	42/58	Bevacizumab	-	Si
<i>NRP1</i>	C > T	rs2070296	84/16	Ranibizumab	-	Si
<i>F13A1</i>	C > A	rs5985	76/24	PDT	-	Si
<i>ARMS2</i>	G > T	rs10490924	81/19	Bevacizumab	-	Si
<i>CFH</i>	C > T	rs1061170	36/64	Bevacizumab/ Ranibizumab/PDT	-	Si
<i>HTRA1</i>	G > A	rs11200638	81/19	Bevacizumab/ Ranibizumab/Otro	Ligado a: rs10490924 (<i>ARMS2</i>)	No
<i>VEGFA</i>	G > A	rs1570360	32/68	Bevacizumab/ Ranibizumab/Otro	-	Si
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025039	88/12	Bevacizumab/ Ranibizumab/Otro	Ligado a: rs3025040	No
<i>VEGFA</i>	> G	rs35864111	50/50	Otro	Ligado a: rs699947	No
<i>VEGFA</i>	T > C	rs9369421	91/9	Otro	Ligado a: rs879825	No
<i>VEGFA</i>	A > G	rs879825	91/9	Otro	MAF < 10	No
<i>VEGFA</i>	T > C	rs833061	50/50	Otro	Ligado a: rs699947	No
<i>VEGFA</i>	C > T	rs6900017	91/9	Otro	MAF < 10	No
<i>VEGFA</i>	*	rs144854329	50/50	Otro	Ligado a: rs699947	No
<i>VEGFA</i>	G > A	rs13207351	50/50	Otro	Ligado a: rs699947	No
<i>VEGFA</i>	T > C	rs833069	69/31	Bevacizumab/ Ranibizumab/Otro	Ligado a: rs2010963	No
<i>VEGFA</i>	G > C	rs2010963	31/69	Bevacizumab/ Ranibizumab	-	Si
<i>VEGFA</i>	C > T	rs25648	83/17	Otro	-	Si
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025000	71/29	Bevacizumab/ Ranibizumab	-	Si
<i>VEGFA</i>	C > T	rs3025040	88/12	Otro	-	Si
<i>VEGFA</i>	C > A	rs699947	50/50	Ranibizumab	-	Si
<i>FLT1</i>	C > T	rs664393	89/11	Otro	-	Si
<i>FLT1</i>	A > G	rs7993418	80/20	Otro	-	Si
<i>FLT1</i>	C > A	rs9554320	57/43	Otro	-	Si
<i>FLT1</i>	A > C	rs9582036	71/29	Otro	-	Si
<i>KDR</i>	G > A	rs2239702	74/26	Otro	-	Si
<i>KDR</i>	C > T	rs2305948	90/10	Otro	-	Si
<i>KDR</i>	T > C	rs7667298	50/50	Otro	-	Si
<i>KDR</i>	A > G	rs34231037	97/3	Otro	MAF < 10	No
<i>KDR</i>	T > A	rs1870377	76/24	Otro	-	Si
<i>KDR</i>	C > T	rs2071559	50/50	Otro	-	Si

* GGTCCTACTCTCCACAGG>GG
rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; MAF: Frecuencia del Alelo Menor

Tabla 9. Variantes genéticas incluidas en el estudio

5. Distribución genotípica, equilibrio de HWE, asociación de variantes genéticas con NVC y análisis de LD

Entre las todas las variantes genéticas incluidas en el estudio, *FLT1* C > T (rs664393) fue la única que mostró una MAF inferior a 0,1, sin pacientes portadores del genotipo homocigoto recesivo en el grupo de tratamiento (Tabla 10).

La variante genética en *CXCL8* rs4073, mostró una desviación del equilibrio HWE ($p = 0,01$) en el grupo control con 32 (27,6 %) individuos portadores del genotipo AA (*wildtype*), 43 (37,1 %) del genotipo AT (heterocigoto) y 41 (35,3 %) del genotipo TT (homocigoto). También se encontró una tendencia de asociación ($p = 0,075$) en la comparación entre la distribución genotípica del grupo de control y el grupo de tratamiento (Tabla 10).

Con respecto a *NRP1* rs2070296, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos entre los grupos control y de tratamiento ($p = 0,011$), pero sin mostrar desviaciones del equilibrio HWE (Tabla 10).

En cuanto a las variantes genéticas en *VEGFA*, si observamos la distribución genotípica en los grupos de control o de tratamiento (Tabla 10), se puede ver que en el grupo de tratamiento se producen desviaciones del equilibrio HWE, en concreto en los SNP rs699947, rs3025000 y rs2010963, y no se encuentran diferencias significativas en el grupo control. Si atendemos al total de pacientes, los SNP rs2010963 y rs3025000 también presentan una desviación del HWE. Además, el polimorfismo genético rs3025000 mostró un valor de $p = 0,063$ en la comparación de la distribución genotípica entre el grupo de tratamiento y control. Por otro lado, el SNP rs699947 fue el único que mostró un MAF distinto en el grupo control respecto al grupo de tratamiento.

Como podemos ver, *F13A1* (rs5985), *ARMS2* (rs10490924), *CFH* (rs1061170) y *VEGFA* (rs3025040) son los únicos SNP que no muestran diferencias significativas ($p > 0,05$) o cercanas a la significación ($p < 0,1$) en su distribución de genotipos entre los grupos de control y de tratamiento o desviaciones del HWE (Tabla 10).

En cuanto a las variantes genéticas en *KDR* y *FLT1*, ninguno de los SNP estudiados mostró diferencias significativas en el análisis de equilibrio HWE, y el genotipo *FLT1* C > A (rs9554320) fue el único que mostró diferencias en la comparación de la distribución genotípica entre los grupos control y de tratamiento ($p = 0,035$) (Tabla 10).

RESULTADOS

SNP	Total n = 215					Grupo control n = 116					Grupo de tratamiento n = 99					Control vs. Tto
	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	p
	Wt	Het	Hom			Wt	Het	Hom			Wt	Het	Hom			
CXCL8 A > T rs4073	52 (24,2)	95 (44,2)	68 (31,6)	A: 0,463	0,10	32 (27,6)	43 (37,1)	41 (35,3)	A: 0,461	0,01	20 (20,2)	52 (52,5)	27 (27,3)	A: 0,465	0,69	0,075
NRP1 C > T rs2070296	132 (61,4)	73 (34,0)	10 (4,6)	T: 0,216	1,00	61 (52,6)	47 (40,5)	8 (6,9)	T: 0,272	1,00	71 (71,7)	26 (26,3)	2 (2,0)	T: 0,152	1,00	0,011
F13A1 C > A rs5985	133 (61,9)	71 (33,0)	11 (5,1)	A: 0,216	0,69	72 (62,1)	36 (31,0)	8 (6,9)	A: 0,224	0,28	61 (61,6)	35 (35,4)	3 (3,0)	A: 0,207	0,56	0,394
ARMS2 G > T rs10490924	123 (57,2)	77 (35,8)	15 (7,0)	T: 0,248	0,58	67 (57,8)	42 (36,2)	7 (6,0)	T: 0,241	1,00	56 (56,6)	35 (35,4)	8 (8,1)	T: 0,258	0,44	0,842
CFH C > T rs1061170	23 (10,7)	83 (38,6)	109 (50,7)	C: 0,300	0,26	12 (10,3)	41 (35,3)	63 (54,3)	C: 0,280	0,17	11 (11,1)	42 (42,4)	46 (46,5)	C: 0,323	0,82	0,504
VEGFA C > T rs25648	156 (72,5)	50 (23,3)	9 (4,2)	T: 0,158	0,07	85 (73,3)	27 (23,3)	4 (3,4)	T: 0,151	0,29	71 (71,7)	23 (23,2)	5 (5,1)	T: 0,167	0,14	0,841
VEGFA A > C rs699947	60 (27,9)	94 (43,7)	61 (28,4)	A: 0,498	0,08	32 (27,6)	57 (49,1)	27 (23,3)	C: 0,478	0,85	28 (28,3)	37 (37,4)	34 (34,3)	A: 0,470	0,02	0,135
VEGFA C > T rs3025000	122 (56,8)	68 (31,6)	25 (11,6)	T: 0,274	<0,01	70 (60,3)	38 (32,8)	8 (6,9)	T: 0,233	0,43	52 (52,5)	30 (30,3)	17 (17,2)	T: 0,323	<0,01	0,063
VEGFA A > G rs1570360	29 (13,5)	87 (40,5)	99 (46,0)	A: 0,337	0,17	16 (13,8)	53 (45,7)	47 (40,5)	A: 0,366	0,84	13 (13,1)	34 (34,3)	52 (52,5)	A: 0,303	0,06	0,184
VEGFA C > T rs3025040	164 (76,3)	48 (22,3)	3 (1,4)	T: 0,126	1,00	87 (75,0)	27 (23,3)	2 (1,7)	T: 0,134	1,00	77 (77,8)	21 (21,2)	1 (1,0)	T: 0,116	1,00	0,839
VEGFA C > G rs2010963	26 (12,1)	76 (35,3)	113 (52,6)	C: 0,298	0,03	64 (55,2)	43 (37,1)	9 (7,8)	C: 0,263	0,63	49 (49,5)	33 (33,3)	17 (17,2)	C: 0,338	0,01	0,108

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido y frecuencia de alelos mayoritario > minoritario para la población general; Wt: Genotipo de tipo salvaje; Het: Genotipo heterocigoto; Hom: Genotipo homocigoto; MAF: Frecuencia del Alelo Menor en la población estudiada; HWE: Valor de p para el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg; En negrita: Resultados significativos

Tabla 10. Distribución de genotipos, MAF y análisis del HWE para cada SNP estudiado en nuestra población

Tabla 10 (continuación). Distribución de genotipos, MAF y análisis del HWE para cada SNP estudiado en nuestra población

SNP	Total n = 215					Grupo control n = 116					Grupo de tratamiento n = 99					Control vs. Tto
	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	Genotipos n (%)			Alelo MAF:	HWE	p
	Wt	Het	Hom			Wt	Het	Hom			Wt	Het	Hom			
FLT1 C > T rs664393	183 (85,1)	31 (14,4)	1 (0,4)	T: 0,077	1,00	96 (82,8)	19 (16,4)	1 (0,9)	T: 0,091	1,00	87 (87,9)	12 (12,1)	0 (0,0)	T: 0,061	1,00	0,430
FLT1 A > G rs7993418	128 (59,5)	80 (37,2)	7 (3,2)	G: 0,219	0,23	68 (58,6)	43 (37,1)	5 (4,3)	G: 0,228	0,79	60 (60,6)	37 (37,4)	2 (2,0)	G: 0,207	0,23	0,639
FLT1 C > A rs9554320	73 (33,9)	103 (47,9)	39 (18,1)	A: 0,421	0,78	33 (28,4)	65 (56,0)	18 (15,5)	A: 0,435	0,19	40 (40,4)	38 (38,4)	21 (21,2)	A: 0,404	0,06	0,035
FLT1 A > C rs9582036	100 (46,5)	98 (45,5)	17 (7,9)	C: 0,307	0,34	51 (44,0)	56 (48,3)	9 (7,8)	C: 0,319	0,29	49 (49,5)	42 (42,4)	8 (8,1)	C: 0,293	1,00	0,684
KDR G > A rs2239702	114 (53,0)	90 (41,8)	11 (5,1)	A: 0,261	0,29	59 (50,9)	51 (44,0)	6 (5,2)	A: 0,272	0,35	55 (55,6)	39 (39,4)	5 (5,1)	A: 0,247	0,79	0,783
KDR C > T rs2305948	166 (77,2)	48 (22,3)	1 (0,4)	T: 0,116	0,32	92 (79,3)	24 (20,7)	0 (0,0)	T: 0,103	0,61	74 (74,7)	24 (24,2)	1 (1,0)	T: 0,131	1,00	0,445
KDR C > T rs7667298	52 (24,1)	115 (53,4)	48 (22,3)	T: 0,491	0,34	26 (22,4)	66 (56,9)	24 (20,7)	T: 0,491	0,19	26 (26,3)	49 (49,5)	24 (24,2)	T: 0,490	1,00	0,555
KDR T > A rs1870377	125 (58,1)	79 (36,7)	11 (5,1)	A: 0,235	0,85	63 (54,3)	45 (38,8)	8 (6,9)	A: 0,263	1,00	62 (62,6)	34 (34,3)	3 (3,0)	A: 0,202	0,76	0,289
KDR C > T rs2071559	51 (23,7)	116 (53,9)	48 (22,3)	T: 0,493	0,28	25 (21,6)	68 (58,6)	23 (19,8)	T: 0,491	0,10	26 (26,3)	48 (48,5)	25 (25,3)	T: 0,495	0,84	0,329

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido y frecuencia de alelos mayoritario > minoritario para la población general; Wt: Genotipo de tipo salvaje; Het: Genotipo heterocigoto; Hom: Genotipo homocigoto; MAF: Frecuencia de Alelos Menores en la población estudiada; HWE: Valor de p para el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg; En negrita: Resultados significativos

En el análisis de LD la mayoría de los SNP estudiados en el gen *VEGFA* (rs25648, rs699947, rs3025000, rs1570360 y rs2010963) estaban casi completamente ligados ($p < 1 \times 10^{-5}$; $D' > 0,95$; $r > 0,25$) (Figura 18). En cuanto a las variantes de *FLT1*, encontramos que rs664393 no estaba vinculado a ninguna otra variante; sin embargo, otras tres variantes incluidas se vincularon entre ellas ($D' > 0,97$; $p < 0,001$) (Figura 19). Entre las variantes de *KDR*, rs2305948 no se vinculó con ninguna otra variante y las otras cuatro variantes se vincularon entre ellas ($p < 0,01$) (Figura 20).

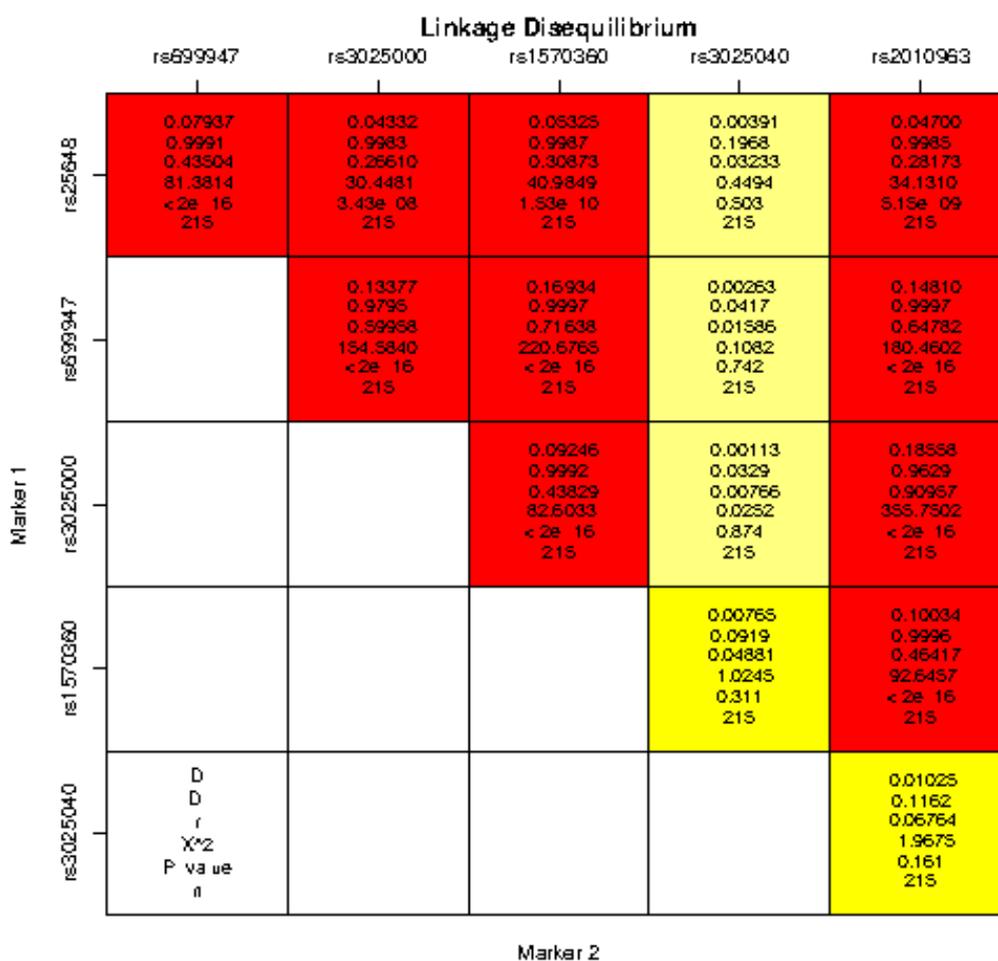


Figura 18. Análisis del LD para el gen *VEGFA*

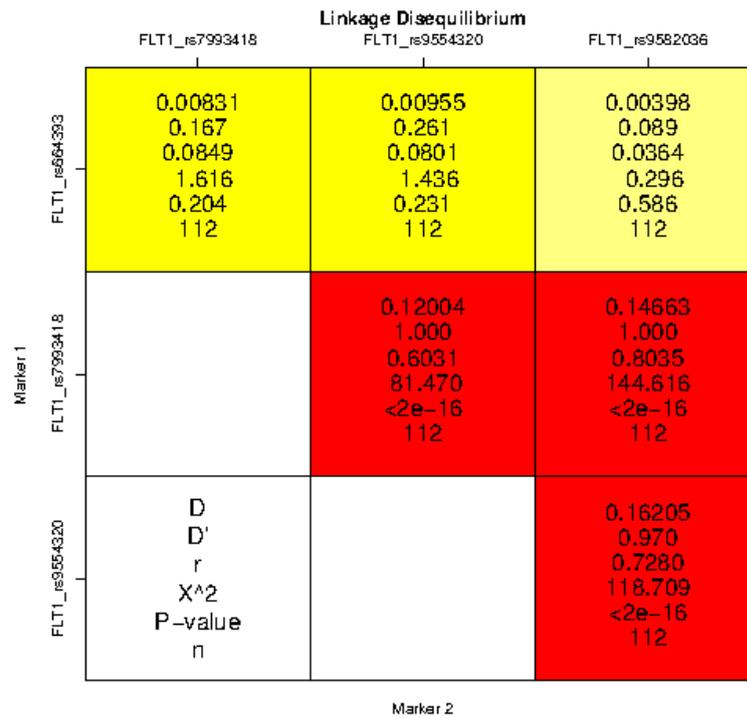


Figura 19. Análisis del LD de variantes genéticas de *FLT1*

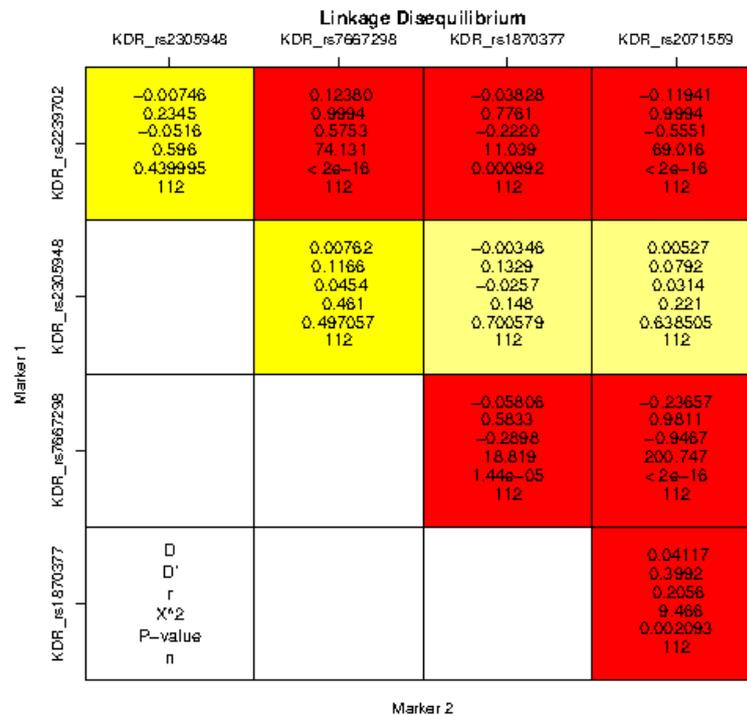


Figura 20. Análisis del LD de variantes genéticas de *KDR*

6. Asociación de polimorfismos genéticos con la respuesta

6.1. Asociación de alelos con la respuesta

En el estudio de asociación de alelos con la respuesta al mes de seguimiento (Tabla 11), el SNP *CFH* (rs1061170) fue el único que mostró resultados significativos. Se encontró que el alelo C actúa como protector contra el empeoramiento de la BCVA (OR = 0,13; IC 95 % = 0-0,91; p = 0,025) en comparación con el alelo T.

A los 6 meses de seguimiento (Tabla 12), se encontró que el alelo *ARMS2* (rs10490924) G está asociado con una mayor mejora de la BCVA (OR = 1,95; IC 95 % = 0,98-3,83; p = 0,037) y además mostró una tendencia de asociación como protector frente al empeoramiento (OR = 0,47; IC 95 % = 0,19-1,21; p = 0,073) en comparación con el alelo T.

Con respecto al *CFH* (rs1061170), también a los 6 meses de seguimiento, el alelo C mostró resultados cercanos a la significación para la asociación con una mayor mejora de la BCVA (OR = 1,82; IC 95 % = 0,9-3,8; p = 0,075) en comparación con el alelo T.

El SNP *FLT1* (rs9582036) en el mismo periodo de seguimiento, 6 meses, mostró resultados cercanos a la significación para la asociación del alelo A como protector contra el empeoramiento de la BCVA (OR = 0,38; IC 95 % = 0,13-1,14; p = 0,078) en comparación con el alelo C.

A los 12 meses de seguimiento (Tabla 13), se encontró que el alelo *VEGFA* (rs3025040) C estaba asociado con una mayor mejora de la BCVA (OR = 2,14; IC 95 % = 1,02-4,49; p = 0,041) en comparación con el alelo T. Además, también se encontró que el alelo C del SNP *CFH* (rs1061170) actúa como protector contra el empeoramiento de la BCVA (OR = 0,13; IC 95 % = 0-0,91; p = 0,025) en comparación con el alelo T, coincidiendo con los resultados obtenidos a un 1 mes de seguimiento en el mismo SNP.

También a los 12 meses de seguimiento, el alelo *KDR* (rs2239702) A se asoció con tasas más altas de empeoramiento de la BCVA (OR = 3,33; IC 95 % = 1,03-10,78; p = 0,035). Por otro lado, el alelo *KDR* (rs2305948) T y el alelo (rs1870377) A, mostraron resultados cercanos a la significación (p = 0,073 y p = 0,097, respectivamente) para la asociación con el tratamiento con ranibizumab y la mejoría de la BCVA.

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
CFXCL8 A > T rs4073	A	70 (46,7)	34 (45,9)	1,03 (0,57-1,87)	0,919	9 (56,2)	95 (45,7)	1,53 (0,49-5,02)	0,414
	T	80 (53,3)	40 (54,1)			7 (43,8)	113 (54,3)		
NRP1 C > T rs2070296	T	22 (14,7)	12 (16,2)	0,89 (0,39-2,11)	0,761	1 (6,2)	33 (15,9)	0,35 (0,01-2,46)	0,302
	C	128 (85,3)	62 (83,8)			15 (93,8)	175 (84,1)		
F13A1 C > A rs5985	C	118 (78,7)	58 (78,4)	1,02 (0,48-2,09)	0,961	11 (68,8)	165 (79,3)	0,57 (0,17-2,23)	0,320
	A	32 (21,3)	16 (21,6)			5 (31,2)	43 (20,7)		
ARMS2 G > T rs10490924	G	113 (75,3)	54 (73,0)	1,13 (0,57-2,22)	0,703	13 (81,2)	154 (74,0)	1,52 (0,40-8,61)	0,523
	T	37 (24,7)	20 (27,0)			3 (18,8)	54 (26,0)		
CFH C > T rs1061170	C	52 (34,7)	18 (24,3)	1,65 (0,85-3,3)	0,116	1 (6,2)	69 (33,2)	0,13 (0,00-0,91)	0,025
	T	98 (65,3)	56 (75,7)			15 (93,8)	139 (66,8)		
VEGFA C > T rs3025040	C	130 (86,7)	68 (91,9)	0,57 (0,18-1,57)	0,251	14 (87,5)	184 (88,5)	0,91 (0,19-8,77)	0,908
	T	20 (13,3)	6 (8,1)			2 (12,5)	24 (11,5)		
FLT1 A > G rs7993418	G	29 (19,3)	17 (23,0)	0,80 (0,41-1,58)	0,526	2 (12,5)	44 (21,2)	0,53 (0,12-2,43)	0,535
	A	121 (80,7)	57 (77,0)			14 (87,5)	164 (78,8)		
FLT1 C > A rs9554320	A	60 (40,0)	33 (44,6)	0,83 (0,47-1,45)	0,512	5 (31,2)	88 (42,3)	0,62 (0,21-1,85)	0,387
	C	90 (60,0)	41 (55,4)			11 (68,8)	120 (57,7)		
FLT1 A > C rs9582036	C	39 (26,0)	25 (33,8)	0,69 (0,38-1,26)	0,225	2 (12,5)	62 (29,8)	0,34 (0,07-1,52)	0,164
	A	111 (74,0)	49 (66,2)			14 (87,5)	146 (70,2)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

Tabla 11. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

RESULTADOS

Tabla 11 (continuación). Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
<i>KDR G > A</i> <i>rs2239702</i>	A	35 (23,3)	20 (27,0)	0,82 (0,43-1,55)	0,546	6 (37,5)	49 (23,6)	1,95 (0,67-5,63)	0,212
	G	115 (76,7)	54 (73,0)			10 (62,5)	159 (76,4)		
<i>KDR C > T</i> <i>rs2305948</i>	T	22 (14,7)	7 (9,5)	1,65 (0,67-4,05)	0,275	2 (12,5)	27 (13,0)	0,96 (0,21-4,45)	1,000
	C	128 (85,3)	67 (90,5)			14 (87,5)	181 (87,0)		
<i>KDR C > T</i> <i>rs7667298</i>	C	79 (52,7)	34 (45,9)	1,31 (0,75-2,29)	0,344	7 (43,8)	106 (51,0)	0,75 (0,27-2,08)	0,578
	T	71 (47,3)	40 (54,1)			9 (56,2)	102 (49,0)		
<i>KDR T > A</i> <i>rs1870377</i>	A	34 (22,7)	11 (14,9)	1,68 (0,80-3,54)	0,171	2 (12,5)	43 (20,7)	0,55 (0,12-2,50)	0,745
	T	116 (77,3)	63 (85,1)			14 (87,5)	165 (79,3)		
<i>KDR C > T</i> <i>rs207559</i>	C	74 (49,3)	41 (55,4)	0,78 (0,45-1,37)	0,392	9 (56,2)	106 (51,0)	1,24 (0,44-3,45)	0,683
	T	76 (50,7)	33 (44,6)			7 (43,8)	102 (49,0)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
CFXCL8 A > T rs4073	A	74 (46,8)	30 (45,5)	1,06 (0,57-1,96)	0,850	13 (46,4)	91 (46,4)	1,00 (0,41-2,39)	1,000
	T	84 (53,2)	36 (54,5)			15 (53,6)	105 (53,6)		
NRP1 C > T rs2070296	T	27 (17,1)	7 (10,6)	1,74 (0,69-4,99)	0,218	3 (10,7)	31 (15,8)	0,64 (0,12-2,30)	0,482
	C	131 (82,9)	59 (89,4)			25 (89,3)	165 (84,2)		
F13A1 C > A rs5985	C	125 (79,1)	51 (77,3)	1,11 (0,52-2,32)	0,760	23 (82,1)	153 (78,1)	1,29 (0,44-4,61)	0,623
	A	33 (20,9)	15 (22,7)			5 (17,9)	43 (21,9)		
ARMS2 G > T rs10490924	G	124 (78,5)	43 (65,2)	1,95 (0,98-3,83)	0,037	17 (60,7)	150 (76,5)	0,47 (0,19-1,21)	0,073
	T	34 (21,5)	23 (34,8)			11 (39,3)	46 (23,5)		
CFH C > T rs1061170	C	55 (34,8)	15 (22,7)	1,82 (0,90-3,80)	0,075	7 (25,0)	63 (32,1)	0,70 (0,24-1,84)	0,446
	T	103 (65,2)	51 (77,3)			21 (75,0)	133 (67,9)		
VEGFA C > T rs3025040	C	140 (88,6)	58 (87,9)	1,07 (0,38-2,77)	0,877	23 (82,1)	175 (89,3)	0,55 (0,18-2,06)	0,270
	T	18 (11,4)	8 (12,1)			5 (17,9)	21 (10,7)		
FLT1 A > G rs7993418	G	33 (20,9)	13 (19,7)	1,08 (0,53-2,21)	0,841	3 (10,7)	43 (21,9)	0,43 (0,12-1,48)	0,216
	A	125 (79,1)	53 (80,3)			25 (89,3)	153 (78,1)		
FLT1 C > A rs9554320	A	64 (40,5)	29 (43,9)	0,87 (0,49-1,55)	0,635	8 (28,6)	85 (43,4)	0,52 (0,22-1,24)	0,137
	C	94 (59,5)	37 (56,1)			20 (71,4)	111 (56,6)		
FLT1 A > C rs9582036	C	46 (29,1)	18 (27,3)	1,10 (0,58-2,08)	0,781	4 (14,3)	60 (30,6)	0,38 (0,13-1,14)	0,078
	A	112 (70,9)	48 (72,7)			24 (85,7)	136 (69,4)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

Tabla 12. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

RESULTADOS

Tabla 12 (continuación). Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
<i>KDR G > A rs229702</i>	A	41 (25,9)	14 (21,2)	1,30 (0,65-2,59)	0,453	6 (21,4)	49 (25,0)	0,82 (0,31-2,13)	0,681
	G	117 (74,1)	52 (78,8)			22 (78,6)	147 (75,0)		
<i>KDR C > T rs2305948</i>	T	22 (13,9)	7 (10,6)	1,36 (0,55-3,37)	0,500	3 (10,7)	26 (13,3)	0,78 (0,22-2,78)	1,000
	C	136 (86,1)	59 (89,4)			25 (89,3)	170 (86,7)		
<i>KDR C > T rs7667298</i>	C	80 (50,6)	33 (50,0)	1,03 (0,58-1,82)	0,931	13 (46,4)	100 (51,0)	0,83 (0,38-1,84)	0,649
	T	78 (49,4)	33 (50,0)			15 (53,6)	96 (49,0)		
<i>KDR T > A rs1870377</i>	A	34 (21,5)	11 (16,7)	1,37 (0,65-2,90)	0,409	6 (21,4)	39 (19,9)	1,10 (0,42-2,89)	0,850
	T	124 (78,5)	55 (83,3)			22 (78,6)	157 (80,1)		
<i>KDR C > T rs2071559</i>	C	80 (50,6)	35 (53,0)	0,91 (0,51-1,61)	0,744	16 (57,1)	99 (50,5)	1,31 (0,59-2,90)	0,511
	T	78 (49,4)	31 (47,0)			12 (42,9)	97 (49,5)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
CFH C > T rs1061170	A	78 (48,1)	26 (41,9)	1,29 (0,71-2,32)	0,404	7 (43,8)	97 (46,6)	1,14 (0,39-3,38)	0,824
	T	84 (51,9)	36 (58,1)			9 (56,2)	111 (53,4)		
NRP1 C > T rs2070296	T	25 (15,4)	9 (14,5)	1,07 (0,47-2,45)	0,864	1 (6,2)	33 (15,9)	0,35 (0,01-2,46)	0,302
	C	137 (84,6)	53 (85,5)			15 (93,8)	175 (84,1)		
F13A1 C > A rs5985	C	126 (77,8)	50 (80,6)	0,84 (0,40-1,74)	0,640	12 (75,0)	164 (78,8)	0,80 (0,25-2,62)	0,718
	A	36 (22,2)	12 (19,4)			4 (25,0)	44 (21,2)		
ARMS2 G > T rs10490924	G	124 (76,5)	43 (69,3)	1,44 (0,75-2,76)	0,269	12 (75,0)	155 (74,5)	1,03 (0,32-3,32)	0,966
	T	38 (23,5)	19 (30,7)			4 (25,0)	53 (25,5)		
VEGFA C > T rs3025040	C	141 (87,0)	47 (75,8)	2,14 (1,02-4,49)	0,041	11 (68,7)	177 (85,1)	0,39 (0,13-1,19)	0,086
	T	21 (13,0)	15 (24,2)			5 (31,3)	31 (14,9)		
FLT1 A > G rs7993418	G	32 (19,8)	14 (22,6)	0,84 (0,41-1,72)	0,639	0 (0,0)	46 (21,7)	0,00 (0,00-NA)	0,133
	A	130 (80,2)	48 (77,4)			12 (100)	166 (78,3)		
FLT1 C > A rs9554320	A	65 (40,1)	28 (45,2)	0,81 (0,45-1,47)	0,494	3 (25,0)	90 (42,5)	0,45 (0,12-1,72)	0,367
	C	97 (59,9)	34 (54,8)			9 (75,0)	122 (57,5)		
FLT1 A > C rs9582036	C	43 (26,5)	21 (33,9)	0,71 (0,38-1,33)	0,277	2 (16,7)	62 (29,2)	0,48 (0,1-2,27)	0,516
	A	119 (73,5)	41 (66,1)			10 (83,3)	150 (70,8)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

Tabla 13. Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

RESULTADOS

Tabla 13 (continuación). Estudio de la distribución y asociación de alelos con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

SNP	Alelo	Mejora				Empeora			
		Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p	Si n (%)	No n (%)	OR (IC 95 %)	p
<i>KDR G > A rs2239702</i>	A	41 (25,3)	14 (22,6)	1,16 (0,58-2,32)	0,671	6 (50,0)	49 (23,1)	3,33 (1,03-10,78)	0,035
	G	121 (74,7)	48 (77,4)			6 (50,0)	163 (76,9)		
<i>KDR C > T rs2305948</i>	T	25 (15,4)	4 (6,5)	2,65 (0,88-7,94)	0,073	1 (8,3)	28 (13,2)	0,6 (0,07-4,81)	1,000
	C	137 (84,6)	58 (93,5)			11 (91,7)	184 (86,8)		
<i>KDR C > T rs7667298</i>	C	82 (50,6)	31 (50,0)	1,03 (0,57-1,84)	0,934	4 (33,3)	109 (51,4)	0,47 (0,14-1,62)	0,251
	T	80 (49,4)	31 (50,0)			8 (66,7)	103 (48,6)		
<i>KDR T > A rs1870377</i>	A	37 (22,8)	8 (12,9)	2,00 (0,87-4,57)	0,097	2 (16,7)	43 (20,3)	0,79 (0,17-3,72)	1,000
	T	125 (77,2)	54 (87,1)			10 (83,3)	169 (79,7)		
<i>KDR C > T rs2071559</i>	C	82 (50,6)	33 (53,2)	0,90 (0,50-1,62)	0,727	8 (66,7)	107 (50,5)	1,96 (0,57-6,71)	0,376
	T	80 (49,4)	29 (46,8)			4 (33,3)	105 (49,5)		

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; En negrita: Resultados significativos

6.2. Asociación de genotipos con la respuesta

Según los resultados de AIC y BIC, los modelos dominante y recesivo son, respectivamente, los que mejor explican la asociación de los SNP con la respuesta a ranibizumab en pacientes con NVCm.

En el estudio de asociación de genotipos con la respuesta al mes de seguimiento (Tabla 14), el genotipo *FLT1* (rs9554320) CA se asoció con una mayor mejora de la BCVA (modelo sobredominante: CA frente a CC o AA; OR = 2,24; IC 95 % = 1,00-5,03; p = 0,049). También al mes de seguimiento, el genotipo *CFH* (rs1061170) TT mostró mayores tasas de empeoramiento (modelo dominante: TT frente a TC o CC; OR = 8,83; IC 95 % = 1,05-74,3; p = 0,013), además el modelo codominante TT frente a TC (no se encontraron pacientes con el genotipo CC y empeoramiento) mostró resultados significativos, siendo el modelo dominante, según los resultados de AIC y BIC, el que mejor explica la asociación del SNP con la respuesta. Por último el genotipo *KDR* (rs2239702) GA se asoció con una disminución del empeoramiento (modelo sobredominante: GA frente a GG o AA; OR = 0,20; IC 95 % = 0,04-1,04; p = 0,038).

A los 6 meses de seguimiento (Tabla 15), el estudio de asociación de genotipos con la respuesta mostró que el genotipo *ARMS2* (rs10490924) GG se asoció con una mayor mejora de la BCVA (modelo dominante; OR = 2,44; IC 95 % = 1,05-5,63; p = 0,035) y disminución del empeoramiento de la BCVA (OR = 0,26; IC 95 % = 0,08-0,90; p = 0,025) en comparación con los genotipos GT o TT, además el genotipo GT (modelo sobredominante; OR = 3,71; IC 95 % = 1,15-11,98; p = 0,024) se asoció con aumento del empeoramiento. También se encontró que el genotipo *CFH* (rs1061170) CC está asociado con una mayor mejora de la BCVA (p = 0,005) en comparación con los genotipos TC o TT, pero no se encontraron pacientes con genotipo CC y sin mejoría de la BCVA, al igual que ocurre en el modelo codominante TT frente a CC.

En el estudio de asociación de los genotipos a los 12 meses de seguimiento (Tabla 16), se encontró que el genotipo *FLT1* (rs9582036) CC se asoció con tasas más bajas de mejora de la BCVA (modelo recesivo: CC vs CA o AA; OR = 0,20; IC 95 % = 0,04-0,90; p = 0,032). Por otro lado, no se encontró una asociación significativa entre el genotipo *FLT1* (rs9582036) CC con mayores tasas de empeoramiento. El genotipo *CFH* (rs1061170) TT mostró mayores tasas de empeoramiento (modelo dominante: TT frente a TC o CC; OR = 8,83; IC 95 % = 1,05-74,3; p = 0,013), al igual que ocurría al mes de seguimiento.

También, se encontró que el genotipo *FLT1* (rs7993418) AA se asoció con mayores tasas de empeoramiento (modelo dominante: AA frente a AG o GG; $p = 0,013$) pero no se encontraron pacientes con genotipo GA o GG y con empeoramiento de la BCVA.

No se proporcionan resultados sobre *FLT1* (rs664393), ya que, no se identificaron pacientes entre el grupo de tratamiento que portasen el genotipo homocigoto recesivo.

Sobre el gen *KDR* (Tabla 16), el genotipo *KDR* (rs2071559) TC se asoció con la mejora de la BCVA (modelo sobredominante; OR = 2,91; IC 95 % = 1,19-7,08; $p = 0,015$). El polimorfismo *KDR* (rs2305948) mostró una asociación significativa con la mejora de BCVA en el modelo de acción génica aditiva ($p = 0,049$) y según los otros modelos genéticos parece que el genotipo CC podría estar relacionado con tasas más bajas de mejora de la BCVA (modelo dominante: CC frente a CT o TT; OR = 0,35; IC 95 % = 0,11-1,11; $p = 0,055$). El genotipo *KDR* (rs2239702) GG se asoció con tasas más bajas de empeoramiento de la BCVA (modelo dominante: GG frente a GA o AA; OR = 0,15; IC 95 % = 0,02-1,31; $p = 0,044$).

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	20 (26,3)	9 (25,0)	Codominante (TT) a	1,14 (0,44-2,93)	0,890	146,4	154,6
	T/A	41 (54,0)	21 (58,3)	Codominante (TT) b	0,89 (0,26-3,04)			
	A/A	15 (19,7)	6 (16,7)	Dominante (TT)	1,07 (0,43-2,66)	0,880	144,6	150,1
				Recesivo (AA)	1,23 (0,43-3,49)	0,700	144,5	149,9
				Sobredominante (TA)	0,84 (0,38-1,87)	0,660	144,5	149,9
				Aditiva	1,04 (0,57-1,89)	0,900	144,6	150,1
NRP1 C > T rs2070296	C/C	55 (72,4)	25 (69,4)	Codominante (CC) c	1,27 (0,53-3,07)	0,400	144,8	153,0
	T/C	19 (25,0)	11 (30,6)	Codominante (CC) d	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	2 (2,6)	0 (0,0)	Dominante (CC)	1,15 (0,48-2,75)	0,750	144,6	150,0
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,210	143,1	148,5
				Sobredominante (TC)	0,76 (0,31-1,82)	0,540	144,3	149,7
				Aditiva	0,99 (0,45-2,19)	0,980	144,7	150,1
F13A1 C > A rs5985	C/C	46 (60,5)	22 (61,1)	Codominante (CC) e	1,01 (0,44-2,32)	0,950	146,6	154,7
	A/C	27 (35,5)	13 (36,1)	Codominante (CC) f	0,70 (0,07-7,09)			
	A/A	3 (4,0)	1 (2,8)	Dominante (CC)	0,98 (0,43-2,20)	0,950	144,7	150,1
				Recesivo (AA)	1,44 (0,14-14,33)	0,750	144,6	150,0
				Sobredominante (AC)	0,97 (0,43-2,23)	0,950	144,7	150,1
				Aditiva	1,06 (0,52-2,15)	0,880	144,6	150,1
ARMS2 G > T rs10490924	G/G	45 (59,2)	18 (50,0)	Codominante (GG) g	1,77 (0,77-4,05)	0,160	143,0	151,2
	T/G	24 (31,6)	17 (47,2)	Codominante (GG) h	0,36 (0,04-3,11)			
	T/T	7 (9,2)	1 (2,8)	Dominante (GG)	1,45 (0,65-3,22)	0,360	143,8	149,3
				Recesivo (TT)	3,55 (0,42-30,01)	0,180	142,9	148,3
				Sobredominante (TG)	0,52 (0,23-1,16)	0,110	142,1	147,6
				Aditiva	0,93 (0,50-1,75)	0,830	144,6	150,0
CFH C > T rs1061170	T/T	32 (42,1)	21 (58,3)	Codominante (TT) i	0,57 (0,24-1,31)	0,230	143,7	151,8
	T/C	35 (46,0)	13 (36,1)	Codominante (TT) j	0,34 (0,07-1,72)			
	C/C	9 (11,8)	2 (5,6)	Dominante (TT)	0,52 (0,23-1,16)	0,110	142,1	147,5
				Recesivo (CC)	2,28 (0,47-11,16)	0,270	143,5	148,9
				Sobredominante (TC)	1,51 (0,67-3,42)	0,320	143,7	149,1
				Aditiva	1,74 (0,91-3,33)	0,084	141,7	147,1
VEGFA C > T rs3025040	C/C	57 (75,0)	30 (83,3)	Codominante (CC) k	0,63 (0,23-1,76)	0,450	145,1	153,2
	T/C	13 (23,7)	6 (16,7)	Codominante (CC) l	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	1 (1,3)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,60 (0,22-1,66)	0,310	143,6	149,1
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,380	143,9	149,3
				Sobredominante (TC)	1,55 (0,56-4,32)	0,390	143,9	149,4
				Aditiva	1,71 (0,64-4,55)	0,270	143,4	148,9
FLT1 A > G rs7993418	A/A	48 (64,0)	20 (54,0)	Codominante (AA) m	1,63 (0,73-3,66)	0,220	145,1	153,2
	G/A	25 (33,3)	17 (46,0)	Codominante (AA) n	0,00 (0,00-NA)			
	G/G	2 (2,7)	0 (0,0)	Dominante (AA)	1,51 (0,68-3,36)	0,310	145,1	150,5
				Recesivo (GG)	0,00 (0,00-NA)	0,200	144,5	149,9
				Sobredominante (GA)	1,70 (0,76-3,80)	0,200	144,4	149,9
				Aditiva	1,30 (0,62-2,71)	0,490	145,6	151,1

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 14. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

Tabla 14 (continuación)(a). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	P	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	33 (44,0)	11 (29,7)	Codominante (CC) o	2,37 (0,96-5,90)	0,140	144,2	152,3
	C/A	24 (32,0)	19 (51,4)	Codominante (CC) p	1,17 (0,39-3,53)			
	A/A	18 (24,0)	7 (18,9)	Dominante (CC)	1,86 (0,80-4,30)	0,140	144,0	149,4
				Recesivo (AA)	0,74 (0,28-1,97)	0,540	145,7	151,2
				Sobredominante (CA)	2,24 (1,00-5,03)	0,049	142,2	147,7
			Aditiva	1,17 (0,70-1,95)	0,550	145,8	151,2	
FLT1 A > C rs9582036	A/A	40 (53,3)	16 (43,2)	Codominante (AA) q	1,37 (0,60-3,14)	0,450	146,5	154,7
	C/A	31 (41,3)	17 (46,0)	Codominante (AA) r	2,50 (0,56-11,23)			
	C/C	4 (5,3)	4 (10,8)	Dominante (AA)	1,50 (0,68-3,31)	0,310	145,1	150,5
				Recesivo (CC)	2,15 (0,51-9,14)	0,300	145,1	150,5
				Sobredominante (CA)	1,21 (0,55-2,67)	0,640	145,9	151,3
			Aditiva	1,49 (0,79-2,78)	0,220	144,6	150,0	
KDR G > A rs2239702	G/G	42 (56,0)	20 (54,0)	Codominante (CC) s	0,95 (0,42-2,17)	0,450	146,5	154,7
	G/A	31 (41,3)	14 (37,8)	Codominante (CC) t	3,15 (0,49-20,37)			
	A/A	2 (2,7)	3 (8,1)	Dominante (CC)	1,08 (0,49-2,39)	0,850	146,1	151,5
				Recesivo (TT)	3,22 (0,51-20,18)	0,210	144,5	150,0
				Sobredominante (TC)	0,86 (0,39-1,94)	0,720	146,0	151,4
			Aditiva	1,24 (0,64-2,42)	0,530	145,7	151,2	
KDR C > T rs2305948	C/C	54 (72,0)	30 (81,1)	Codominante (CC) u	0,63 (0,24-1,66)	0,420	146,4	154,6
	T/C	20 (26,7)	7 (18,9)	Codominante (CC) v	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	1 (1,3)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,60 (0,23-1,57)	0,290	145,0	150,4
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,370	145,3	150,7
				Sobredominante (TC)	0,64 (0,24-1,69)	0,360	145,3	150,7
			Aditiva	0,59 (0,23-1,49)	0,250	144,8	150,2	
KDR C > T rs7667298	C/C	21 (28,0)	8 (21,6)	Codominante (CC) w	1,28 (0,47-3,44)	0,640	147,2	155,4
	T/C	37 (49,3)	18 (48,6)	Codominante (CC) x	1,70 (0,56-5,17)			
	T/T	17 (22,7)	11 (29,7)	Dominante (CC)	1,41 (0,56-3,58)	0,460	145,6	151,0
				Recesivo (TT)	1,44 (0,59-3,51)	0,420	145,5	150,9
				Sobredominante (TC)	0,97 (0,44-2,14)	0,950	146,1	151,5
			Aditiva	1,30 (0,75-2,28)	0,350	145,2	150,7	
KDR T > A rs1870377	T/T	44 (58,7)	27 (73,0)	Codominante (TT) y	0,52 (0,21-1,28)	0,330	145,9	154,0
	T/A	28 (37,3)	9 (24,3)	Codominante (TT) z	0,54 (0,05-5,49)			
	A/A	3 (4,0)	1 (2,7)	Dominante (TT)	0,53 (0,22-1,24)	0,130	143,9	149,3
				Recesivo (AA)	0,67 (0,07-6,64)	0,720	146,0	151,4
				Sobredominante (TA)	0,54 (0,22-1,31)	0,160	144,2	149,6
			Aditiva	0,58 (0,27-1,25)	0,160	144,1	149,5	
KDR C > T rs2071559	C/C	19 (25,3)	12 (32,4)	Codominante (GG) aa	0,75 (0,30-1,88)	0,700	147,4	155,5
	T/C	36 (48,0)	17 (46,0)	Codominante (GG) bb	0,63 (0,21-1,89)			
	T/T	20 (26,7)	8 (21,6)	Dominante (GG)	0,71 (0,30-1,68)	0,430	145,5	150,9
				Recesivo (AA)	0,76 (0,30-1,93)	0,560	145,8	151,2
				Sobredominante (GA)	0,92 (0,42-2,03)	0,840	146,1	151,5
			Aditiva	0,79 (0,46-1,37)	0,400	145,4	150,9	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: C/C vs T/C; t: C/C vs T/T; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: G/G vs G/A; bb: G/G vs A/A

Tabla 14 (continuación)(b). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	2 (25,0)	27 (26,0)	Codominante (TT) a	1,46 (0,23-9,23)	0,400	61,8	70,0
	T/A	3 (37,5)	59 (56,7)	Codominante (TT) b	0,44 (0,07-2,93)			
	A/A	3 (37,5)	18 (17,3)	Dominante (TT)	0,95 (0,18-5,00)	0,950	61,6	67,1
				Recesivo (AA)	2,87 (0,63-13,09)	0,190	60,0	65,4
				Sobredominante (TA)	0,46 (0,10-2,02)	0,290	60,5	66,0
NRP1 C > T rs2070296	C/C	7 (87,5)	73 (70,2)	Codominante (CC) c	2,78 (0,33-23,61)	0,500	62,2	70,4
	T/C	1 (12,5)	29 (27,9)	Codominante (CC) d	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	2 (1,9)	Dominante (CC)	2,97 (0,35-25,19)	0,260	60,4	65,8
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,580	61,3	66,8
				Sobredominante (TC)	0,37 (0,04-3,14)	0,310	60,6	66,0
F13A1 C > A rs5985	C/C	3 (37,5)	65 (62,5)	Codominante (CC) e	0,32 (0,07-1,43)	0,230	60,7	68,9
	A/C	5 (62,5)	35 (33,6)	Codominante (CC) f	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (3,8)	Dominante (CC)	0,36 (0,08-1,59)	0,170	59,7	65,2
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,440	61,0	66,5
				Sobredominante (AC)	3,29 (0,74-14,55)	0,110	59,1	64,5
ARMS2 G > T rs10490924	C/C	3 (37,5)	18 (17,3)	Aditiva	1,82 (0,57-5,86)	0,320	60,7	66,1
	G/G	5 (62,5)	58 (55,8)	Codominante (GG) g	1,09 (0,25-4,84)	0,540	62,4	70,5
	T/G	3 (37,5)	38 (36,5)	Codominante (GG) h	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	8 (7,7)	Dominante (GG)	1,32 (0,30-5,82)	0,710	61,5	66,9
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,270	60,4	65,8
CFH C > T rs1061170				Sobredominante (TG)	1,04 (0,24-4,61)	0,960	61,6	67,1
				Aditiva	0,67 (0,19-2,39)	0,520	61,2	66,7
	T/T	7 (87,5)	46 (44,2)	Codominante (TT) i	7,15 (0,85-60,45)	0,038	57,1	65,3
	T/C	1 (12,5)	47 (45,2)	Codominante (TT) j	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	11 (10,6)	Dominante (TT)	8,83 (1,05-74,30)	0,013	55,5	60,9
			Recesivo (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,190	59,9	65,4	
			Sobredominante (TC)	0,17 (0,02-1,46)	0,053	57,9	63,3	
VEGFA C > T rs3025040				Aditiva	0,13 (0,02-1,03)	0,011	55,2	60,6
	C/C	6 (75,0)	81 (77,9)	Codominante (CC) k	0,81 (0,15-4,32)	0,900	63,4	71,6
	T/C	2 (25,0)	22 (21,1)	Codominante (CC) l	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (1,0)	Dominante (CC)	0,85 (0,16-4,51)	0,850	61,6	67,0
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,700	61,5	66,9
			Sobredominante (TC)	1,24 (0,23-6,59)	0,800	61,6	67,0	
FLT1 A > G rs7993418				Aditiva	1,10 (0,23-5,34)	0,810	61,6	67,1
	A/A	6 (75,0)	62 (59,6)	Codominante (AA) m	1,94 (0,37-10,07)	0,620	62,7	70,8
	G/A	2 (25,0)	40 (38,5)	Codominante (AA) n	NA (0,00-NA)			
	G/G	0 (0,0)	2 (1,9)	Dominante (AA)	2,03 (0,39-10,55)	0,380	60,9	66,3
				Recesivo (GG)	NA (0,00-NA)	0,580	61,3	66,8
			Sobredominante (GA)	1,87 (0,36-9,75)	0,440	61,0	66,5	
			Aditiva	2,05 (0,41-10,13)	0,350	60,8	66,2	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano, En negrita: Resultados significativos

a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 14 (continuación)(c). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) al mes de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	3 (37,5)	41 (39,4)	Codominante (CC) o	0,56 (0,12-2,49)	0,090	58,8	67,0
	C/A	5 (62,5)	38 (36,5)	Codominante (CC) p	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	25 (24,0)	Dominante (CC)	0,92 (0,21-4,07)	0,910	61,6	67,1
				Recesivo (AA)	NA (0,00-NA)	0,040	57,4	62,9
				Sobredominante (CA)	0,35 (0,08-1,53)	0,150	59,6	65,0
FLT1 A > C rs9582036	A/A	6 (75,0)	50 (48,1)	Codominante (AA) q	2,76 (0,53-14,37)	0,240	60,8	68,9
	C/A	2 (25,0)	46 (44,2)	Codominante (AA) r	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	8 (7,7)	Dominante (AA)	3,24 (0,62-16,80)	0,130	59,4	64,8
				Recesivo (CC)	NA (0,00-NA)	0,270	60,4	65,8
				Sobredominante (CA)	2,38 (0,46-12,34)	0,280	60,5	65,9
KDR G > A rs2239702	G/G	2 (25,0)	60 (57,7)	Codominante (GG) s	0,22 (0,04-1,13)	0,099	59,0	67,2
	G/A	6 (75,0)	39 (37,5)	Codominante (GG) t	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	5 (4,8)	Dominante (GG)	0,24 (0,05-1,27)	0,070	58,4	63,8
				Recesivo (AA)	NA (0,00-NA)	0,380	60,9	66,3
				Sobredominante (GA)	0,20 (0,04-1,04)	0,038	57,3	62,8
KDR C > T rs2305948	C/C	6 (75,0)	78 (75,0)	Codominante (CC) u	0,96 (0,18-5,07)	0,930	63,5	71,6
	T/C	2 (25,0)	25 (24,0)	Codominante (CC) v	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (1,0)	Dominante (CC)	1,00 (0,19-5,26)	1,000	61,6	67,1
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,700	61,5	66,9
				Sobredominante (TC)	0,95 (0,18-5,00)	0,950	61,6	67,1
KDR C > T rs7667298	C/C	1 (12,5)	28 (26,9)	Codominante (CC) w	0,36 (0,04-3,21)	0,600	62,6	70,8
	T/C	5 (62,5)	50 (48,1)	Codominante (CC) x	0,46 (0,04-5,43)			
	T/T	2 (25,0)	26 (25,0)	Dominante (CC)	0,39 (0,05-3,29)	0,340	60,7	66,2
				Recesivo (TT)	1,00 (0,19-5,26)	1,000	61,6	67,1
				Sobredominante (TC)	0,56 (0,13-2,45)	0,430	61,0	66,5
KDR T > A rs1870377	T/T	6 (75,0)	65 (62,5)	Codominante (TT) y	1,62 (0,31-8,43)	0,620	62,7	70,8
	T/A	2 (25,0)	35 (33,6)	Codominante (TT) z	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (3,8)	Dominante (TT)	1,80 (0,35-9,36)	0,470	61,1	66,5
				Recesivo (AA)	NA (0,00-NA)	0,440	61,0	66,5
				Sobredominante (TA)	1,52 (0,29-7,93)	0,610	61,4	66,8
KDR C > T rs2071559	C/C	2 (25,0)	29 (27,9)	Codominante (CC) aa	0,66 (0,12-3,64)	0,590	62,6	70,7
	T/C	5 (62,5)	48 (46,1)	Codominante (CC) bb	1,86 (0,16-21,73)			
	T/T	1 (12,5)	27 (26,0)	Dominante (CC)	0,86 (0,16-4,52)	0,860	61,6	67,0
				Recesivo (TT)	2,45 (0,29-20,88)	0,360	60,8	66,3
				Sobredominante (TC)	0,51 (0,12-2,26)	0,370	60,8	66,3
			Aditiva	1,22 (0,45-3,33)	0,690	61,5	66,9	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: G/G vs G/A; t: G/G vs A/A; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: C/C vs T/C; bb: C/C vs T/T

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	20 (25,0)	9 (28,1)	Codominante (TT) a	0,84 (0,32-2,20)	0,940	139,9	148,0
	T/A	45 (56,2)	17 (53,1)	Codominante (TT) b	0,89 (0,26-3,04)			
	A/A	15 (18,8)	6 (18,8)	Dominante (TT)	0,85 (0,34-2,14)	0,730	137,9	143,3
				Recesivo (AA)	1,00 (0,35-2,86)	1,000	138,0	143,4
				Sobredominante (TA)	1,13 (0,50-2,58)	0,760	137,9	143,4
				Aditiva	1,07 (0,58-1,99)	0,820	138,0	143,4
NRP1 C > T rs2070296	C/C	55 (68,8)	25 (78,1)	Codominante (CC) c	0,67 (0,25-1,76)	0,360	138,0	146,1
	T/C	23 (28,8)	7 (21,9)	Codominante (CC) d	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	2 (2,5)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,62 (0,24-1,61)	0,310	137,0	142,4
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,240	136,7	142,1
				Sobredominante (TC)	1,44 (0,55-3,79)	0,450	137,4	142,9
				Aditiva	1,69 (0,68-4,19)	0,240	136,6	142,1
F13A1 C > A rs5985	C/C	49 (61,2)	19 (59,4)	Codominante (CC) e	1,11 (0,47-2,61)	0,960	139,9	148,1
	A/C	28 (35,0)	12 (37,5)	Codominante (CC) f	0,86 (0,08-8,79)			
	A/A	3 (3,8)	1 (3,1)	Dominante (CC)	1,08 (0,47-2,50)	0,850	138,0	143,4
				Recesivo (AA)	1,21 (0,12-12,06)	0,870	138,0	143,4
				Sobredominante (AC)	0,90 (0,38-2,10)	0,800	138,0	143,4
				Aditiva	0,96 (0,47-1,99)	0,920	138,0	143,4
ARMS2 G > T rs10490924	G/G	50 (62,5)	13 (40,6)	Codominante (GG) g	2,46 (1,03-5,91)	0,110	135,6	143,7
	T/G	25 (31,2)	16 (50,0)	Codominante (GG) h	2,31 (0,49-10,94)			
	T/T	5 (6,2)	3 (9,4)	Dominante (GG)	2,44 (1,05-5,63)	0,035	133,6	139,0
				Recesivo (TT)	0,64 (0,14-2,87)	0,570	137,7	143,1
				Sobredominante (TG)	0,45 (0,20-1,05)	0,065	134,6	140,1
				Aditiva	1,85 (0,97-3,51)	0,060	134,5	139,9
CFH C > T rs1061170	T/T	34 (42,5)	19 (59,4)	Codominante (TT) i	0,66 (0,28-1,55)	0,012	131,2	139,4
	T/C	35 (43,8)	13 (40,6)	Codominante (TT) j	0,00 (0,00-NA)			
	C/C	11 (13,8)	0 (0,0)	Dominante (TT)	0,51 (0,22-1,16)	0,110	135,4	140,8
				Recesivo (CC)	NA (0,00-NA)	0,005	130,1	135,6
				Sobredominante (TC)	1,14 (0,49-2,61)	0,760	137,9	143,4
				Aditiva	0,45 (0,22-0,92)	0,021	132,7	138,2
VEGFA C > T rs3025040	C/C	63 (78,8)	24 (75,0)	Codominante (CC) k	1,31 (0,50-3,46)	0,610	139,0	147,2
	T/C	16 (20,0)	8 (25,0)	Codominante (CC) l	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	Dominante (CC)	1,24 (0,47-3,24)	0,670	137,8	143,3
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,410	137,3	142,8
				Sobredominante (TC)	0,75 (0,28-1,98)	0,560	137,7	143,1
				Aditiva	0,88 (0,36-2,19)	0,790	137,9	143,4
FLT1 A > G rs7993418	A/A	48 (60,0)	20 (62,5)	Codominante (AA) m	0,96 (0,41-2,24)	0,500	138,6	146,8
	G/A	30 (37,5)	12 (37,5)	Codominante (AA) n	0,00 (0,00-NA)			
	G/G	2 (2,5)	0 (0,0)	Dominante (AA)	0,90 (0,39-2,09)	0,810	138,0	143,4
				Recesivo (GG)	NA (0,00-NA)	0,240	136,7	142,1
				Sobredominante (GA)	1,00 (0,43-2,33)	1,000	138,0	143,4
				Aditiva	1,20 (0,54-2,65)	0,650	137,8	143,2

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 15. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

Tabla 15 (continuación)(a). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	31 (38,8)	13 (40,6)	Codominante (CC) o	0,82 (0,32-2,10)	0,840	139,7	147,8
	C/A	32 (40,0)	11 (34,4)	Codominante (CC) p	1,12 (0,39-3,24)			
	A/A	17 (21,2)	8 (25,0)	Dominante (CC)	0,92 (0,40-2,13)	0,850	138,0	143,4
				Recesivo (AA)	0,81 (0,31-2,12)	0,670	137,8	143,3
				Sobredominante (CA)	1,27 (0,54-2,99)	0,580	137,7	143,1
FLT1 A > C rs9582036	A/A	38 (47,5)	18 (56,2)	Codominante (AA) q	0,63 (0,26-1,51)	0,490	138,6	146,7
	C/A	37 (46,2)	11 (34,4)	Codominante (AA) r	1,27 (0,27-5,89)			
	C/C	5 (6,2)	3 (9,4)	Dominante (AA)	0,70 (0,31-1,61)	0,400	137,3	142,7
				Recesivo (CC)	0,64 (0,14-2,87)	0,570	137,7	143,1
				Sobredominante (CA)	1,64 (0,70-3,85)	0,250	136,7	142,1
KDR G > A rs2239702	G/G	19 (59,4)	43 (53,8)	Codominante (GG) s	1,22 (0,52-2,85)	0,820	139,6	147,8
	G/A	12 (37,5)	33 (41,2)	Codominante (GG) t	1,77 (0,19-16,88)			
	A/A	1 (3,1)	4 (5,0)	Dominante (GG)	1,26 (0,55-2,89)	0,590	137,7	143,2
				Recesivo (AA)	1,63 (0,18-15,19)	0,650	137,8	143,2
				Sobredominante (GA)	1,17 (0,50-2,72)	0,710	137,9	143,3
KDR C > T rs2305948	C/C	59 (73,8)	25 (78,1)	Codominante (CC) u	0,83 (0,31-2,20)	0,660	139,2	147,3
	T/C	20 (25,0)	7 (21,9)	Codominante (CC) v	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,79 (0,30-2,09)	0,630	137,8	143,2
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,410	137,3	142,8
				Sobredominante (TC)	1,19 (0,45-3,17)	0,730	137,9	143,3
KDR C > T rs7667298	C/C	20 (25,0)	9 (28,1)	Codominante (CC) w	0,69 (0,25-1,88)	0,490	138,6	146,7
	T/C	42 (52,5)	13 (40,6)	Codominante (CC) x	1,23 (0,41-3,72)			
	T/T	18 (22,5)	10 (31,2)	Dominante (CC)	0,85 (0,34-2,14)	0,730	137,9	143,3
				Recesivo (TT)	0,64 (0,26-1,59)	0,340	137,1	142,5
				Sobredominante (TC)	1,62 (0,70-3,71)	0,250	136,7	142,2
KDR T > A rs1870377	T/T	50 (62,5)	21 (65,6)	Codominante (TT) y	1,01 (0,42-2,40)	0,250	137,3	145,4
	T/A	26 (32,5)	11 (34,4)	Codominante (TT) z	0,00 (0,00-NA)			
	A/A	4 (5,0)	0 (0,0)	Dominante (TT)	0,87 (0,37-2,06)	0,760	137,9	143,4
				Recesivo (AA)	NA (0,00-NA)	0,097	135,3	140,7
				Sobredominante (TA)	0,92 (0,39-2,19)	0,850	138,0	143,4
KDR C > T rs2071559	C/C	19 (23,8)	12 (37,5)	Codominante (CC) aa	0,41 (0,16-1,11)	0,190	136,7	144,8
	T/C	42 (52,5)	11 (34,4)	Codominante (CC) bb	0,75 (0,26-2,19)			
	T/T	19 (23,8)	9 (28,1)	Dominante (CC)	0,52 (0,21-1,25)	0,150	135,9	141,4
				Recesivo (TT)	0,80 (0,32-2,01)	0,630	137,8	143,2
				Sobredominante (TC)	2,11 (0,90-4,94)	0,080	135,0	140,4
			Aditiva	1,20 (0,68-2,11)	0,540	137,6	143,1	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos

o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: G/G vs G/A; t: G/G vs A/A; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: C/C vs T/C; bb: C/C vs T/T

Tabla 15 (continuación)(b). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	3 (21,4)	26 (26,5)	Codominante (TT) a	0,68 (0,17-2,72)	0,770	89,9	98,0
	T/A	9 (64,3)	53 (54,1)	Codominante (TT) b	1,10 (0,17-7,21)			
	A/A	2 (14,3)	19 (19,4)	Dominante (TT)	0,76 (0,20-2,92)	0,680	88,2	93,7
				Recesivo (AA)	0,69 (0,14-3,36)	0,640	88,2	93,6
				Sobredominante (TA)	1,53 (0,48-4,89)	0,470	87,9	93,3
NRP1 C > T rs2070296	C/C	11 (78,6)	69 (70,4)	Codominante (CC) c	1,43 (0,37-5,55)	0,660	89,6	97,7
	T/C	3 (21,4)	27 (27,6)	Codominante (CC) d	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	2 (2,0)	Dominante (CC)	1,54 (0,40-5,93)	0,520	88,0	93,4
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,460	87,9	93,3
				Sobredominante (TC)	0,72 (0,19-2,77)	0,620	88,2	93,6
F13A1 C > A rs5985	C/C	9 (64,3)	59 (60,2)	Codominante (CC) e	1,07 (0,33-3,44)	0,580	89,3	97,5
	A/C	5 (35,7)	35 (35,7)	Codominante (CC) f	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (4,1)	Dominante (CC)	1,19 (0,37-3,82)	0,770	88,3	93,7
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,300	87,3	92,7
				Sobredominante (AC)	1,00 (0,31-3,22)	1,000	88,4	93,8
ARMS2 G > T rs10490924	G/G	4 (28,6)	59 (60,2)	Codominante (GG) g	0,24 (0,07-0,84)	0,067	85,0	93,1
	T/G	9 (64,3)	32 (32,6)	Codominante (GG) h	0,47 (0,05-4,86)			
	T/T	7 (7,1)	1 (7,1)	Dominante (GG)	0,26 (0,08-0,90)	0,025	83,4	88,8
				Recesivo (TT)	1,00 (0,11-11,80)	1,000	88,4	93,8
				Sobredominante (TG)	3,71 (1,15-11,98)	0,024	83,3	88,8
CFH C > T rs1061170	T/T	7 (50,0)	46 (46,9)	Codominante (TT) i	0,89 (0,29-2,76)	0,210	87,3	95,4
	T/C	7 (50,0)	41 (41,8)	Codominante (TT) j	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	11 (11,2)	Dominante (TT)	1,13 (0,37-3,47)	0,830	88,4	93,8
				Recesivo (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,078	85,3	90,7
				Sobredominante (TC)	1,39 (0,45-4,27)	0,570	88,1	93,5
VEGFA C > T rs3025040	C/C	9 (64,3)	78 (79,6)	Codominante (CC) k	0,44 (0,13-1,46)	0,380	88,4	96,6
	T/C	5 (35,7)	19 (19,4)	Codominante (CC) l	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (1,0)	Dominante (CC)	0,46 (0,14-1,53)	0,220	86,9	92,3
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,600	88,1	93,6
				Sobredominante (TC)	2,31 (0,69-7,69)	0,190	86,7	92,1
FLT1 A > G rs7993418	A/A	11 (78,6)	57 (58,2)	Codominante (AA) m	2,51 (0,66-9,58)	0,270	87,8	96,0
	G/A	3 (21,4)	39 (39,8)	Codominante (AA) n	NA (0,00-NA)			
	G/G	0 (0,0)	2 (2,0)	Dominante (AA)	2,64 (0,69-10,05)	0,130	86,1	91,5
				Recesivo (GG)	0,00 (0,00-NA)	0,460	87,9	93,3
				Sobredominante (GA)	0,41 (0,11-1,57)	0,170	86,5	91,9
			Aditiva	0,38 (0,10-1,41)	0,120	85,9	91,4	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos

a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 15 (continuación)(c). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 6 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	8 (57,1)	36 (36,7)	Codominante (CC) o	2,17 (0,60-7,82)	0,350	88,3	96,4
	C/A	4 (28,6)	39 (39,8)	Codominante (CC) p	2,56 (0,50-13,11)			
	A/A	2 (14,3)	23 (23,5)	Dominante (CC)	2,30 (0,74-7,15)	0,150	86,3	91,7
				Recesivo (AA)	0,54 (0,11-2,61)	0,420	87,7	93,2
				Sobredominante (CA)	0,61 (0,18-2,07)	0,410	87,7	93,2
FLT1 A > C rs9582036	A/A	10 (71,4)	46 (46,9)	Codominante (AA) q	2,39 (0,70-8,19)	0,120	86,1	94,2
	C/A	4 (28,6)	44 (44,9)	Codominante (AA) r	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	8 (8,2)	Dominante (AA)	2,83 (0,83-9,63)	0,082	85,4	90,8
				Recesivo (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,140	86,2	91,6
				Sobredominante (CA)	0,49 (0,14-1,67)	0,240	87,0	92,4
KDR G > A rs2239702	G/G	8 (57,1)	54 (55,1)	Codominante (GG) s	0,96 (0,31-3,00)	0,500	89,0	97,2
	G/A	6 (42,9)	39 (39,8)	Codominante (GG) t	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	5 (5,1)	Dominante (GG)	1,09 (0,35-3,37)	0,890	88,4	93,8
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,240	87,0	92,5
				Sobredominante (GA)	1,13 (0,37-3,52)	0,830	88,3	93,8
KDR C > T rs2305948	C/C	11 (78,6)	73 (74,5)	Codominante (CC) u	1,21 (0,31-4,68)	0,840	90,1	98,2
	T/C	3 (21,4)	24 (24,5)	Codominante (CC) v	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (1,0)	Dominante (CC)	1,26 (0,32-4,87)	0,740	88,3	93,7
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,600	88,1	93,6
				Sobredominante (TC)	0,84 (0,22-3,27)	0,800	88,3	93,8
KDR C > T rs7667298	C/C	3 (21,4)	26 (26,5)	Codominante (CC) w	0,79 (0,19-3,32)	0,900	90,2	98,3
	T/C	7 (50,0)	48 (49,0)	Codominante (CC) x	0,69 (0,14-3,42)			
	T/T	4 (28,6)	24 (24,5)	Dominante (CC)	0,76 (0,20-2,92)	0,680	88,2	93,7
				Recesivo (TT)	1,23 (0,35-4,29)	0,740	88,3	93,7
				Sobredominante (TC)	1,04 (0,34-3,19)	0,940	88,4	93,8
KDR T > A rs1870377	A/A	4 (28,6)	24 (24,5)	Dominante (CC)	1,20 (0,54-2,63)	0,650	88,2	93,6
	T/T	8 (57,1)	63 (64,3)	Codominante (TT) y	0,66 (0,21-2,06)	0,450	88,8	96,9
	T/A	6 (42,9)	31 (31,6)	Codominante (TT) z	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (4,1)	Dominante (TT)	0,74 (0,24-2,31)	0,610	88,1	93,6
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,300	87,3	92,7
KDR C > T rs2071559	C/C	5 (35,7)	26 (26,5)	Codominante (CC) aa	1,51 (0,42-5,42)	0,780	89,9	98,1
	T/C	6 (42,9)	47 (48,0)	Codominante (CC) bb	1,60 (0,35-7,42)			
	T/T	3 (21,4)	25 (25,5)	Dominante (CC)	1,54 (0,47-5,01)	0,480	87,9	93,3
				Recesivo (TT)	0,80 (0,21-3,09)	0,740	88,3	93,7
				Sobredominante (TC)	0,81 (0,26-2,52)	0,720	88,3	93,7
			Aditiva	0,78 (0,36-1,69)	0,520	88,0	93,4	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: G/G vs G/A; t: G/G vs A/A; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: C/C vs T/C; bb: C/C vs T/T

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	20 (24,7)	9 (29,0)	Codominante (TT) a	0,91 (0,35-2,37)	0,590	137,1	145,2
	T/A	44 (54,3)	18 (58,1)	Codominante (TT) b	0,52 (0,14-2,00)			
	A/A	17 (21,0)	4 (12,9)	Dominante (TT)	0,80 (0,32-2,02)	0,640	135,9	141,4
				Recesivo (AA)	1,79 (0,55-5,83)	0,310	135,1	140,6
				Sobredominante (TA)	0,86 (0,37-1,98)	0,720	136,0	141,4
				Aditiva	1,33 (0,71-2,50)	0,370	135,3	140,8
NRP1 C > T rs2070296	C/C	58 (71,6)	22 (71,0)	Codominante (CC) c	1,13 (0,45-2,84)	0,500	136,8	144,9
	T/C	21 (25,9)	9 (29,0)	Codominante (CC) d	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	2 (2,5)	0 (0,0)	Dominante (CC)	1,03 (0,41-2,57)	0,950	136,1	141,6
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,250	134,8	140,3
				Sobredominante (TC)	0,86 (0,34-2,15)	0,740	136,0	141,5
				Aditiva	1,08 (0,46-2,50)	0,860	136,1	141,5
F13A1 C > A rs5985	C/C	48 (59,3)	20 (64,5)	Codominante (CC) e	0,80 (0,33-1,94)	0,880	137,9	146,0
	A/C	30 (37,0)	10 (32,3)	Codominante (CC) f	0,80 (0,08-8,16)			
	A/A	3 (3,7)	1 (3,2)	Dominante (CC)	0,80 (0,34-1,89)	0,610	135,9	141,3
				Recesivo (AA)	1,15 (0,12-11,53)	0,900	136,1	141,6
				Sobredominante (AC)	1,24 (0,51-2,97)	0,640	135,9	141,3
				Aditiva	1,20 (0,57-2,56)	0,630	135,9	141,3
ARMS2 G > T rs10490924	G/G	48 (59,3)	15 (48,4)	Codominante (GG) g	1,49 (0,62-3,57)	0,560	137,0	145,1
	T/G	28 (34,6)	13 (41,9)	Codominante (GG) h	1,92 (0,41-8,99)			
	T/T	5 (6,2)	3 (9,7)	Dominante (GG)	1,55 (0,68-3,57)	0,300	135,1	140,5
				Recesivo (TT)	0,61 (0,14-2,74)	0,530	135,7	141,2
				Sobredominante (TG)	0,73 (0,31-1,71)	0,470	135,6	141,1
				Aditiva	0,70 (0,37-1,34)	0,280	135,0	140,4
CFH C > T rs1061170	T/T	36 (44,4)	17 (54,8)	Codominante (TT) i	0,79 (0,33-1,86)	0,240	135,3	143,4
	T/C	35 (43,2)	13 (41,9)	Codominante (TT) j	0,21 (0,03-1,79)			
	C/C	10 (12,3)	1 (3,2)	Dominante (TT)	0,66 (0,29-1,51)	0,320	135,2	140,6
				Recesivo (CC)	4,23 (0,52-34,47)	0,110	133,6	139,0
				Sobredominante (TC)	1,05 (0,46-2,44)	0,900	136,1	141,6
				Aditiva	1,62 (0,82-3,17)	0,150	134,1	139,5
VEGFA C > T rs3025040	C/C	62 (76,5)	25 (80,7)	Codominante (CC) k	0,83 (0,29-2,33)	0,680	137,4	145,5
	T/C	18 (22,2)	6 (19,4)	Codominante (CC) l	0,00 (NA-0,00)			
	T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,78 (0,28-2,19)	0,640	135,9	141,4
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,420	135,5	140,9
				Sobredominante (TC)	1,19 (0,42-3,35)	0,740	136,0	141,5
				Aditiva	1,33 (0,50-3,56)	0,560	135,8	141,2
FLT1 A > G rs7993418	A/A	50 (61,7)	18 (58,1)	Codominante (AA) m	1,11 (0,47-2,62)	0,770	137,6	145,8
	G/A	30 (37,0)	12 (38,7)	Codominante (AA) n	2,78 (0,16-46,78)			
	G/G	1 (1,2)	1 (3,2)	Dominante (AA)	1,16 (0,50-2,70)	0,720	136,0	141,4
				Recesivo (GG)	0,38 (0,02-6,19)	0,500	135,7	141,1
				Sobredominante (GA)	0,93 (0,40-2,18)	0,870	136,1	141,5
				Aditiva	0,82 (0,38-1,78)	0,610	135,9	141,3

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos
a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 16. Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

Tabla 16 (continuación)(a). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Mejora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	33 (40,7)	11 (35,5)	Codominante (CC) o	1,16 (0,45-3,01)	0,820	137,7	145,9
	C/A	31 (38,3)	12 (38,7)	Codominante (CC) p	1,41 (0,48-4,17)			
	A/A	17 (21,0)	8 (25,8)	Dominante (CC)	1,25 (0,53-2,95)	0,610	135,9	141,3
				Recesivo (AA)	0,76 (0,29-2,01)	0,590	135,8	141,3
				Sobredominante (CA)	0,98 (0,42-2,30)	0,970	136,1	141,6
FLT1 A > C rs9582036	A/A	41 (50,6)	15 (48,4)	Codominante (AA) q	0,81 (0,33-1,99)	0,091	133,3	141,5
	C/A	37 (45,7)	11 (35,5)	Codominante (AA) r	4,56 (0,97-21,44)			
	C/C	3 (3,7)	5 (16,1)	Dominante (AA)	1,09 (0,48-2,50)	0,830	136,1	141,5
				Recesivo (CC)	0,20 (0,04-0,90)	0,032	131,6	137,0
				Sobredominante (CA)	1,53 (0,65-3,60)	0,330	135,2	140,6
KDR G > A rs2239702	A/A	44 (54,3)	18 (58,1)	Codominante (GG) s	0,89 (0,38-2,10)	0,890	137,9	146,1
	G/A	33 (40,7)	12 (38,7)	Codominante (GG) t	0,61 (0,06-5,85)			
	A/A	4 (4,9)	1 (3,2)	Dominante (GG)	0,86 (0,37-1,98)	0,720	136,0	141,4
				Recesivo (AA)	1,56 (0,17-14,52)	0,690	136,0	141,4
				Sobredominante (GA)	1,09 (0,47-2,54)	0,840	136,1	141,5
KDR C > T rs2305948	C/C	57 (70,4)	27 (87,1)	Codominante (CC) u	0,37 (0,12-1,17)	0,140	134,1	142,3
	T/C	23 (28,4)	4 (12,9)	Codominante (CC) v	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	Dominante (CC)	0,35 (0,11-1,11)	0,055	132,5	137,9
				Recesivo (TT)	NA (0,00-NA)	0,420	135,5	140,9
				Sobredominante (TC)	2,68 (0,84-8,50)	0,073	132,9	138,4
KDR C > T rs7667298	A/A	19 (23,5)	10 (32,3)	Codominante (CC) w	0,48 (0,17-1,31)	0,200	134,9	143,1
	T/C	44 (54,3)	11 (35,5)	Codominante (CC) x	1,06 (0,36-3,13)			
	T/T	18 (22,2)	10 (32,3)	Dominante (CC)	0,64 (0,26-1,60)	0,350	135,3	140,7
				Recesivo (TT)	0,60 (0,24-1,50)	0,280	135,0	140,4
				Sobredominante (TC)	2,16 (0,92-5,09)	0,073	132,9	138,4
KDR T > A rs1870377	A/A	19 (23,5)	10 (32,3)	Codominante (CC) y	0,98 (0,55-1,74)	0,930	136,1	141,6
	T/T	48 (59,3)	23 (74,2)	Codominante (TT) y	0,58 (0,23-1,46)			
	T/A	29 (35,8)	8 (25,8)	Codominante (TT) z	0,00 (0,00-NA)	0,130	134,1	142,2
	A/A	4 (4,9)	0 (0,0)	Dominante (TT)	0,51 (0,20-1,27)	0,140	133,9	139,3
				Recesivo (AA)	NA (0,00-NA)	0,100	133,5	138,9
KDR C > T rs2071559	A/A	1,60 (0,64-4,04)		Sobredominante (TA)	1,60 (0,64-4,04)	0,310	135,1	140,5
				Aditiva	2,05 (0,88-4,79)	0,080	133,1	138,5
	C/C	19 (23,5)	12 (38,7)	Codominante (CC) aa	0,32 (0,12-0,90)	0,051	132,2	140,3
	T/C	44 (54,3)	9 (29,0)	Codominante (CC) bb	0,88 (0,31-2,53)			
	T/T	18 (22,2)	10 (32,3)	Dominante (CC)	0,49 (0,20-1,18)	0,110	133,6	139,1
			Recesivo (TT)	0,60 (0,24-1,50)	0,280	135,0	140,4	
			Sobredominante (TC)	2,91 (1,19-7,08)	0,015	130,2	135,7	
			Aditiva	1,10 (0,62-1,96)	0,730	136,0	141,5	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos

o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: G/G vs G/A; t: G/G vs A/A; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: C/C vs T/C; bb: C/C vs T/T

Tabla 16 (continuación)(b). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
CXCL8 A > T rs4073	T/T	2 (25,0)	27 (26,0)	Codominante (TT) a	0,84 (0,15-4,63)	0,870	63,4	71,5
	T/A	5 (62,5)	57 (54,8)	Codominante (TT) b	1,48 (0,13-17,50)			
	A/A	1 (12,5)	20 (19,2)	Dominante (TT)	0,95 (0,18-5,00)	0,950	61,6	67,1
				Recesivo (AA)	0,60 (0,07-5,16)	0,620	61,4	66,8
				Sobredominante (TA)	1,37 (0,31-6,05)	0,670	61,5	66,9
NRP1 C > T rs2070296	C/C	7 (87,5)	73 (70,2)	Codominante (CC) c	2,78 (0,33-23,61)	0,500	62,2	70,4
	T/C	1 (12,5)	29 (27,9)	Codominante (CC) d	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	2 (1,9)	Dominante (CC)	2,97 (0,35-25,19)	0,260	60,4	65,8
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,580	61,3	66,8
				Sobredominante (TC)	0,37 (0,04-3,14)	0,310	60,6	66,0
F13A1 C > A rs5985	C/C	4 (50,0)	64 (61,5)	Codominante (CC) e	0,56 (0,13-2,39)	0,550	62,4	70,6
	A/C	4 (50,0)	36 (34,6)	Codominante (CC) f	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (3,8)	Dominante (CC)	0,63 (0,15-2,64)	0,520	61,2	66,7
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,440	61,0	66,5
				Sobredominante (AC)	1,89 (0,45-8,00)	0,390	60,9	66,3
ARMS2 G > T rs10490924	G/G	5 (62,5)	58 (55,8)	Codominante (GG) g	1,68 (0,31-9,10)	0,700	62,9	71,1
	T/G	2 (25,0)	39 (37,5)	Codominante (GG) h	0,60 (0,06-5,93)			
	T/T	1 (12,5)	7 (6,7)	Dominante (GG)	1,32 (0,30-5,82)	0,710	61,5	66,9
				Recesivo (TT)	1,98 (0,21-18,43)	0,570	61,3	66,8
				Sobredominante (TG)	0,56 (0,11-2,89)	0,470	61,1	66,5
CFH C > T rs1061170	T/T	7 (87,5)	46 (44,2)	Codominante (TT) i	7,15 (0,85-60,45)	0,038	57,1	65,3
	T/C	1 (12,5)	47 (45,2)	Codominante (TT) j	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	11 (10,6)	Dominante (TT)	8,83 (1,05-74,30)	0,013	55,5	60,9
				Recesivo (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,190	59,9	65,4
				Sobredominante (TC)	0,17 (0,02-1,46)	0,053	57,9	63,3
VEGFA C > T rs3025040	C/C	6 (75,0)	81 (77,9)	Codominante (CC) k	0,81 (0,15-4,32)	0,900	63,4	71,6
	T/C	2 (25,0)	22 (21,1)	Codominante (CC) l	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (1,0)	Dominante (CC)	0,85 (0,16-4,51)	0,850	61,6	67,0
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,700	61,5	66,9
				Sobredominante (TC)	1,24 (0,23-6,59)	0,800	61,6	67,0
FLT1 A > G rs7993418	A/A	6 (100,0)	62 (58,5)	Codominante (AA) m	NA (0,00-NA)	0,045	46,6	54,7
	G/A	0 (0,0)	42 (39,6)	Codominante (AA) n	NA (0,00-NA)			
	G/G	0 (0,0)	2 (1,9)	Dominante (AA)	NA (0,00-NA)	0,013	44,6	50,0
				Recesivo (GG)	0,00 (0,00-NA)	0,640	50,6	56,0
				Sobredominante (GA)	0,00 (0,00-NA)	0,016	45,0	50,4
			Aditiva	0,00 (0,00-NA)	0,013	44,6	50,0	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos

a: T/T vs T/A; b: T/T vs A/A; c: C/C vs T/C; d: C/C vs T/T; e: C/C vs A/C; f: C/C vs A/A; g: G/G vs. T/G; h: G/G vs. T/T; i: T/T vs. T/C; j: T/T vs. C/C; k: C/C vs T/C; l: C/C vs T/T; m: A/A vs G/A; n: A/A vs G/G

Tabla 16 (continuación)(c). Estudio de la asociación del genotipo con la respuesta (mejora/empeoramiento de la BCVA) a los 12 meses de seguimiento

SNP	Genotipo	Empeora						
		Si n (%)	No n (%)	Modelo genético	OR (IC 95 %)	p	AIC	BIC
FLT1 C > A rs9554320	C/C	3 (50,0)	41 (38,7)	Codominante (CC) o	0,98 (0,19-5,12)	0,210	49,7	57,8
	C/A	3 (50,0)	40 (37,7)	Codominante (CC) p	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	25 (23,6)	Dominante (CC)	1,59 (0,31-8,23)	0,580	50,5	55,9
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,077	47,7	53,1
				Sobredominante (CA)	1,65 (0,32-8,57)	0,550	50,4	55,9
FLT1 A > C rs9582036	A/A	4 (66,7)	52 (49,1)	Codominante (AA) q	1,77 (0,31-10-11)	0,510	51,4	59,6
	C/A	2 (33,3)	46 (43,4)	Codominante (AA) r	NA (0,00-NA)			
	C/C	0 (0,0)	8 (7,5)	Dominante (AA)	2,08 (0,36-11,83)	0,400	50,1	55,5
				Recesivo (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,340	49,9	55,3
				Sobredominante (CA)	0,65 (0,11-3,72)	0,620	50,6	56,0
KDR G > A rs2239702	G/G	1 (16,7)	61 (57,5)	Codominante (GG) s	0,17 (0,02-1,56)	0,100	48,2	56,4
	G/A	4 (66,7)	41 (38,7)	Codominante (GG) t	0,07 (0,00-1,25)			
	A/A	1 (16,7)	4 (3,8)	Dominante (GG)	0,15 (0,02-1,31)	0,044	46,7	52,2
				Recesivo (AA)	5,10 (0,48-54,45)	0,240	49,4	54,8
				Sobredominante (GA)	3,17 (0,56-18,10)	0,180	49,0	54,4
KDR C > T rs2305948	C/C	5 (83,3)	79 (74,5)	Codominante (CC) u	1,65 (0,18-14,74)	0,850	52,5	60,6
	T/C	1 (16,7)	26 (24,5)	Codominante (CC) v	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	1 (0,9)	Dominante (CC)	1,71 (0,19-15,29)	0,610	50,5	56,0
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,740	50,7	56,1
				Sobredominante (TC)	0,62 (0,07-5,51)	0,650	50,6	56,0
KDR C > T rs7667298	C/C	0 (0,0)	29 (27,4)	Codominante (CC) w	0,00 (0,00-NA)	0,160	49,1	57,2
	T/C	4 (66,7)	51 (48,1)	Codominante (CC) x	0,00 (0,00-NA)			
	T/T	2 (33,3)	26 (24,5)	Dominante (CC)	0,00 (0,00-NA)	0,054	47,1	52,5
				Recesivo (TT)	1,54 (0,27-8,89)	0,640	50,6	56,0
				Sobredominante (TC)	2,16 (0,38-12,28)	0,370	50,0	55,4
KDR T > A rs1870377	T/T	4 (66,7)	67 (63,2)	Codominante (TT) y	1,04 (0,18-5,99)	0,800	52,3	60,5
	T/A	2 (33,3)	35 (33,0)	Codominante (TT) z	NA (0,00-NA)			
	A/A	0 (0,0)	4 (3,8)	Dominante (TT)	1,16 (0,20-6,65)	0,860	50,8	56,2
				Recesivo (AA)	0,00 (0,00-NA)	0,500	50,3	55,8
				Sobredominante (TA)	1,01 (0,18-5,81)	0,990	50,8	56,2
KDR C > T rs2071559	C/C	2 (33,3)	29 (27,4)	Codominante (CC) aa	0,84 (0,15-4,90)	0,170	49,2	57,3
	T/C	4 (66,7)	49 (46,2)	Codominante (CC) bb	NA (0,00-NA)			
	T/T	0 (0,0)	28 (26,4)	Dominante (CC)	1,33 (0,23-7,64)	0,750	50,7	56,1
				Recesivo (TT)	0,00 (0,00-NA)	0,059	47,2	52,7
				Sobredominante (TC)	2,33 (0,41-13,25)	0,330	49,8	55,3
			Aditiva	0,52 (0,16-1,76)	0,280	49,6	55,1	

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido; OR: Odds ratio; NA: No aplicable; AIC: Criterio de información de Akaike; BIC: Criterio de información bayesiano; En negrita: Resultados significativos

o: C/C vs C/A; p: C/C vs A/A; q: A/A vs C/A; r: A/A vs C/C; s: G/G vs G/A; t: G/G vs A/A; u: C/C vs. T/C; v: C/C vs. T/T; w: C/C vs. T/C; x: C/C vs. T/T; y: T/T vs T/A; z: T/T vs A/A; ; aa: C/C vs T/C; bb: C/C vs T/T

6.3. Asociación de haplotipos con la respuesta

Con respecto al estudio de asociación de haplotipos de las variantes de *VEGFA* con la respuesta (Tabla 17), no se encontraron resultados significativos. Sin embargo, al mes de seguimiento, el haplotipo más común (rs25648 C; rs699947 C; rs3025000 T; rs1570360 G; rs3025040 C y rs2010963 C) mostró resultados cercanos a la significación para la asociación con una mayor mejora de la BCVA en comparación con el haplotipo CACACG (OR = 2,16; IC 95 % = 0,99-4,76; p = 0,057) y con el haplotipo CCCGCG (OR = 2,35; IC 95 % = 0,94-5,87; p = 0,070). A los 6 meses de seguimiento, de nuevo el haplotipo más común CCTGCG mostró resultados cercanos a la significación para la asociación con una mayor mejora de la BCVA (OR = 2,64; IC 95 % = 0,90-7,78; p = 0,081) en comparación con el haplotipo CCCGCG.

Tampoco se encontró ningún haplotipo para *FLT1* asociado a la mejora o empeoramiento de la BCVA (Tabla 18). A un mes de seguimiento, el haplotipo más común (rs664393 C; rs7993418 A; rs9554320 C; rs9582036 A) mostró resultados cercanos a la significación para la asociación con una mayor mejora de la BCVA (OR = 3,31; IC 95 % = 1,03-10,59; p = 0,056) en comparación con el haplotipo CAAC. A 12 meses de seguimiento también se encontraron resultados cercanos a la significación para la asociación con una mayor mejora de la BCVA para el haplotipo CACA en comparación con CAAC (OR = 3,05; IC 95 % = 0,95-9,78; p = 0,064).

Para *KDR*, a los 6 meses de seguimiento, se encontró que el haplotipo más común (rs2239702 G; rs2305948: C; rs7667298: C; rs1870377: T y rs2071559: T) se asoció con menor tasa de mejoría de la BCVA (OR = 0,29; IC 95 % = 0,11-0,75; p = 0,013) en comparación con el haplotipo GCTTC. También se encontró que este mismo haplotipo (GCCTT) mostró una tendencia a la significación (OR = 3,21; IC 95 % = 0,99-10,44; p = 0,055), en el mismo periodo de seguimiento, para mayores tasas de empeoramiento en comparación con GCTTC. Finalmente, a los 12 meses de seguimiento, el haplotipo GCCTT se asoció con menores tasas de empeoramiento (OR = 0,09; IC 95 % = 0,01-0,86; p = 0,039) en comparación con el haplotipo ACTTC, portado por el 21,9 % de los pacientes (Tabla 19).

RESULTADOS

rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Mejora a 1 mes		OR (IC 95 %)	p
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,289	0,256	0,358	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,273	0,304	0,208	2,16 (0,99-4,72)	0,057
C	C	C	G	C	G	0,166	0,191	0,114	2,35 (0,94-5,87)	0,070
T	A	C	G	C	G	0,141	0,096	0,236	0,58 (0,24-1,39)	0,230
rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Empeora a 1 mes		OR (IC 95 %)	P
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,289	0,375	0,281	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,269	0,125	0,279	0,37 (0,07-1,93)	0,240
C	C	C	G	C	G	0,172	0,187	0,173	0,73 (0,15-3,55)	0,690
T	A	C	G	C	G	0,139	0,187	0,136	1,11 (0,29-4,27)	0,880
rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Mejora a 6 meses		OR (IC 95 %)	p
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,290	0,270	0,315	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,272	0,233	0,308	0,99 (0,47-2,09)	0,990
C	C	C	G	C	G	0,167	0,224	0,117	2,64 (0,90-7,78)	0,081
T	A	C	G	C	G	0,141	0,146	0,127	0,85 (0,36-2,02)	0,710
rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Empeora a 6 meses		OR (IC 95 %)	P
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,290	0,367	0,253	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,273	0,334	0,246	0,41 (0,13-1,29)	0,240
C	C	C	G	C	G	0,162	0,069	0,203	0,15 (0,02-1,17)	0,690
T	A	C	G	C	G	0,142	0,068	0,179	0,61 (0,19-2,00)	0,880

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; OR: Odds ratio; Solo se muestran los haplotipos con frecuencia superior a 0,1 en al menos un grupo; En negrita: Resultados significativos

Tabla 17. Asociación de haplotipos de VEGFA con la respuesta

Tabla 17 (continuación). Asociación de haplotipos de VEGFA con la respuesta

rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Mejora a 12 mes		OR (IC 95 %)	p
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,292	0,284	0,314	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,275	0,287	0,242	0,86 (0,40-1,85)	0,700
C	C	C	G	C	G	0,163	0,185	0,105	0,58 (0,22-1,51)	0,270
T	A	C	G	C	G	0,140	0,100	0,242	2,03 (0,86-4,81)	0,110
rs25648	rs699947	rs3025000	rs1570360	rs3025040	rs2010963	Total	Empeora a 12 mes		OR (IC 95 %)	P
							SI	No		
C	C	T	G	C	C	0,289	0,375	0,282	Referencia	-
C	A	C	A	C	G	0,273	0,062	0,289	4,74 (0,57-39,26)	0,150
C	C	C	G	C	G	0,165	0,125	0,168	1,52 (0,34-6,82)	0,590
T	A	C	G	C	G	0,142	0,312	0,130	0,57 (0,16-1,94)	0,370
C	C	T	G	T	C	0,054	0,125	0,050	0,67 (0,08-5,79)	0,720

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; OR: Odds ratio; En negrita: Resultados significativos; Solo se muestran los haplotipos con frecuencia superior a 0,1 en al menos un grupo

RESULTADOS

rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Mejora a 1 mes		OR (IC 95 %)	p
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,573	0,510	Referencia	-
C	G	A	C	0,181	0,187	0,215	1,54 (0,70-3,41)	0,280
C	A	A	A	0,121	0,132	0,088	0,62 (0,23-1,70)	0,360
C	A	A	C	0,075	0,047	0,108	3,31 (1,03-10,59)	0,056
rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Empeora a 1 mes		OR (IC 95 %)	P
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,687	0,545	Referencia	-
C	G	A	C	0,182	0,125	0,185	2,05 (0,40-10,45)	0,390
C	A	A	A	0,121	0,125	0,121	0,88 (0,20-3,87)	0,860
C	A	A	C	0,075	NA	0,081	NA	-
rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Mejora a 6 meses		OR (IC 95 %)	p
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,564	0,516	Referencia	-
C	G	A	C	0,182	0,186	0,187	0,97 (0,42-2,22)	0,950
C	A	A	A	0,121	0,108	0,156	0,68 (0,29-1,61)	0,380
rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Empeora a 6 meses		OR (IC 95 %)	p
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,643	0,546	Referencia	-
C	G	A	C	0,182	0,107	0,191	0,44 (0,12-1,68)	0,230
C	A	A	A	0,121	0,143	0,115	1,30 (0,41-4,09)	0,660
rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Mejora a 12 meses		OR (IC 95 %)	p
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,575	0,486	Referencia	-
C	G	A	C	0,182	0,172	0,226	1,65 (0,72-3,80)	0,240
C	A	A	A	0,121	0,127	0,111	0,85 (0,32-2,24)	0,750
C	A	A	C	0,075	0,057	0,113	3,05 (0,95-9,78)	0,064
rs664393	rs7993418	rs9554320	rs9582036	Total	Empeora a 12 meses		OR (IC 95 %)	p
					SI	No		
C	A	C	A	0,555	0,667	0,550	Referencia	-
C	G	A	C	0,182	NA	0,193	NA	-
C	A	A	A	0,121	0,083	0,121	NA	-
C	A	A	C	0,075	0,167	0,070	NA	-

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; OR: Odds ratio; En negrita: Resultados significativos; Solo se muestran los haplotipos con frecuencia superior a 0,1 en al menos un grupo

Tabla 18. Asociación de haplotipos de *FLT1* con la respuesta

rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Mejora a 1 mes		OR (IC 95 %)	p
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,307	0,305	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,193	0,270	1,72 (0,68-4,35)	0,250
G	C	T	T	C	0,173	0,145	0,195	1,50 (0,57-3,90)	0,410
G	C	C	A	T	0,119	0,139	0,046	0,17 (0,02-1,48)	0,110
rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Empeora a 1 mes		OR (IC 95 %)	P
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,437	0,295	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,250	0,210	0,71 (0,18-2,77)	0,620
G	C	T	T	C	0,173	0,125	0,171	1,43 (0,28-7,37)	0,670
G	C	C	A	T	0,119	NA	0,125	NA	-
rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Mejora a 6 meses		OR (IC 95 %)	p
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,308	0,251	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,244	0,191	1,65 (0,62-4,40)	0,320
G	C	T	T	C	0,173	0,119	0,297	0,29 (0,11-0,75)	0,013
G	C	C	A	T	0,119	0,117	0,120	0,88 (0,26-2,93)	0,840
rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Empeora a 6 meses		OR (IC 95 %)	p
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,179	0,317	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,214	0,221	1,21 (0,33-4,40)	0,770
G	C	T	T	C	0,173	0,321	0,147	3,21 (0,99-10,44)	0,055
G	C	C	A	T	0,119	0,143	0,109	2,27 (0,49-10,59)	0,300
rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Mejora a 12 meses		OR (IC 95 %)	p
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,293	0,323	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,215	0,226	0,86 (0,35-2,08)	0,730
G	C	T	T	C	0,173	0,134	0,258	2,15 (0,90-5,15)	0,089
G	C	C	A	T	0,119	0,133	0,097	0,68 (0,21-2,20)	0,520
rs2239702	rs2305948	rs7667298	rs1870377	rs2071559	Total	Empeora a 12 meses		OR (IC 95 %)	P
						SI	No		
G	C	C	T	T	0,295	0,083	0,305	Referencia	-
A	C	T	T	C	0,219	0,500	0,205	0,09 (0,01-0,86)	0,039
G	C	T	T	C	0,173	0,167	0,174	0,41 (0,04-4,39)	0,460
G	C	C	A	T	0,119	0,167	0,117	0,17 (0,01-2,13)	0,170

rs: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de referencia; OR: Odds ratio; En negrita: Resultados significativos; Solo se muestran los haplotipos con frecuencia superior a 0,1 en al menos un grupo

Tabla 19. Asociación de haplotipos de KDR con la respuesta

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Ranibizumab es un fármaco anti-VEGF utilizado en el tratamiento de diversas patologías oculares, la NVCm entre ellas. La influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos anti-VEGF ha sido ampliamente estudiada en pacientes con DMAE (145,146). Entre estos pacientes, los polimorfismos *CFH* (rs1061170) y *ARMS2* (rs10490924) se relacionaron con diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos anti-VEGF (125,128). Si atendemos a las diferencias interindividuales en la respuesta a ranibizumab en concreto, destacan los polimorfismos en *VEGFA* (rs3025000, rs833069 y rs699947) (123-125,147), *NRP1* (rs2070296) (127) y *CXCL8* (rs4073) (133). Sin embargo, en pacientes con NVCm, el efecto de los polimorfismos sobre la respuesta al fármaco aún no ha sido estudiada en profundidad, solo se encontró en la literatura previa a la realización del presente estudio el polimorfismo *VEGFA* (rs2010963) (110) asociado con la eficacia de ranibizumab. Por último, en pacientes con PCV, los polimorfismos *HTRA1* (rs11200638) (148) y especialmente *CFH* (rs1061170) y *ARMS2* (rs10490924) (122), también han sido relacionados con la eficacia de ranibizumab.

En este estudio se evaluó si las variantes genéticas en el gen *VEGFA* y sus receptores y aquellos polimorfismos genéticos previamente relacionados con diferencias interindividuales en la respuesta a fármacos utilizados en el tratamiento de la NVC (anti-*VEGFA* y PDT) se asocian con la efectividad de ranibizumab en pacientes con NVCm.

Se consideraron para su inclusión solo los polimorfismos genéticos previamente asociados con la respuesta a los fármacos anti-VEGF utilizados en pacientes con DMAE o NVC y no se incluyeron en el análisis otros SNP encontrados en esos genes si no estaban relacionados con estas patologías. En este sentido, se encontró solo un SNP, en *CXCL8*, el rs1126647 asociado con la respuesta a sunitinib (149), un fármaco utilizado en varios tipos de tumores. Ningún otro SNP encontrado en los genes evaluados estaba relacionado con la respuesta a otros fármacos cuando se realizó este estudio.

1. Gen de la susceptibilidad a la maculopatía tipo 2 (*ARMS2*, rs10490924)

El gen *ARMS2* codifica una proteína con una función biológica que aún está en investigación (150). Se expresa en la membrana mitocondrial externa y el citoplasma de los capilares coroideos, los monocitos y la microglía de la retina (150,151) y está implicada en la activación del complemento, adhiriéndose a las células T apoptóticas, las células T necróticas y al heparán sulfato, lo que promueve la opsonización de C3b, la unión a la properdina (Factor P) y, por tanto, la activación del complemento, aumentando así la fagocitosis. Esta función de *ARMS2* subraya el papel fundamental que desempeña en la homeostasis de la retina (152). Los polimorfismos genéticos en este gen pueden conducir a una disminución del aclaramiento de células apoptóticas, lo que influye en el desarrollo y reactivación de NVC (153) y en la respuesta a fármacos anti-VEGF como ranibizumab.

Este SNP se había relacionado previamente con la respuesta a fármacos anti-VEGF con resultados no concluyentes. Kang HK *et al.* (154) encontraron, sobre una cohorte de 75 pacientes coreanos con DMAE, que los pacientes con el genotipo GT y TT tenían mayores tasas de mejora en la AV a los 6 meses de tratamiento con bevacizumab y resultados cercanos a la significación a los 12 meses de tratamiento ($p = 0,058$) en comparación con aquellos con el genotipo GG. Sin embargo, de los 75 pacientes incluidos en el estudio, 40 (53,3 %) eran portadores del genotipo TT, 27 (36,0 %) del GT y 8 (10,6 %) del GG, lo que no se correlaciona con los MAF para este SNP informados en grandes conjuntos de datos (136,155,156). Además, al final del periodo de seguimiento de 12 meses, 21 pacientes habían abandonado el estudio, de estos, 8 se correspondían con el genotipo GT y 11 con el TT, es decir, los que tenían buena respuesta al tratamiento, por tanto, en una cohorte pequeña de pacientes esto probablemente contribuyó a una distorsión de los resultados. Por otro lado, muchos estudios no encontraron asociación con la respuesta (125,147,157) pero consideraron diferentes periodos de seguimiento, criterios de valoración, y ninguno de ellos en pacientes con MM. Finalmente, en un estudio de Tian J *et al.* (128) informaron de una asociación entre el genotipo TT con una menor respuesta a bevacizumab en personas con DMAE y en varios estudios (153,158) se relacionó el genotipo TT con peores resultados el tratamiento anti-VEGF en pacientes con DMAE y con un mayor número de retratamientos.

Entre nuestros pacientes, *ARMS2* (rs10490924) mostró una asociación con la respuesta a ranibizumab a los 6 meses de seguimiento. El genotipo GG (homocigoto dominante) se relacionó con una mayor respuesta (mayor mejora de la BCVA y disminución del empeoramiento) en comparación con los genotipos GT o TT. Además, el alelo G se asoció con una mayor mejora de la BCVA ($p = 0,037$) y mostró un valor de $p = 0,073$ en el estudio de asociación de la respuesta con la disminución empeoramiento en comparación con el alelo T (menor). No se encontraron diferencias significativas al mes ni a los 12 meses de seguimiento. Por otro lado, no se encontraron diferencias en la distribución genotípica entre el grupo de tratamiento y el grupo control o desviación del equilibrio HWE.

El hecho de que los resultados a 6 meses no se reproduzcan al mes ni a los 12 meses de seguimiento puede estar relacionado con la extensión de la hemorragia producida por la NVCm y por el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco. El tamaño de la hemorragia puede influir al mes de seguimiento (92), ya que ésta suele ser más extensa al inicio del tratamiento y a pesar de tener un perfil genético favorable, la respuesta al tratamiento y, por tanto, la mejoría de la BCVA podría ser más lenta. En cuanto al desarrollo de anticuerpos contra ranibizumab, podría afectar más a los resultados al final del periodo de seguimiento, es decir, a los 12 meses, ya que, su desarrollo no es inmediato, pero sería necesario realizar más estudios para confirmar esta hipótesis.

2. Gen del factor H del complemento (*CFH*, rs1061170)

El gen *CFH* codifica la expresión del factor H del complemento, que inhibe los componentes de la cascada del complemento relacionados con la inflamación y la aparición de drusas (159). Los cambios en el gen *CFH* pueden provocar un mal funcionamiento del factor H, lo que lo vuelve incapaz de inhibir la cascada del complemento (160), especialmente disminuye su afinidad por la proteína C reactiva, aumentando los niveles de ésta en la coroides. Esto puede conducir a un aumento de los niveles del VEGF, resultando en una neovascularización (161), por lo que los polimorfismos genéticos en *CFH* pueden influir en la respuesta a ranibizumab, especialmente en pacientes con NVC.

Estudios anteriores no encontraron resultados concluyentes sobre la asociación de *CFH* (rs1061170) con la respuesta a los fármacos anti-VEGF en pacientes con DMAE (125,147,154). Sin embargo, otros estudios encontraron resultados opuestos a los obtenidos en este estudio. Kubicka-Trzaska A *et al.* (162) encontraron que el genotipo CC estaba asociado con peores respuestas al tratamiento anti-VEGF en DMAE. Esto puede deberse a que este genotipo también puede estar asociado con una predisposición a desarrollar la propia enfermedad (163,164) y no solo con la respuesta al fármaco. De hecho, el genotipo CC era más frecuente en el grupo de tratamiento de pacientes con DMAE (34,2 %) que en el grupo control (15 %). Por tanto, si los pacientes portadores del genotipo CC tienen una mayor predisposición a desarrollar DMAE, también pueden tener peores respuestas al tratamiento anti-VEGF. Además, hay que tener en cuenta que la NVCM es una patología distinta, por lo que, un determinado perfil genético puede estar asociado a la predisposición a desarrollar DMAE pero no para desarrollar NVCM ni estar relacionado con la respuesta a ranibizumab en dicha patología.

Entre nuestros pacientes, al mes de seguimiento, se encontró que el alelo *CFH* (rs1061170) C protege contra el empeoramiento de la BCVA (OR = 0,13; IC 95 % = 0-0,91; p = 0,025) y el genotipo TT mostró tasas más altas de empeoramiento (modelo dominante: TT frente a CT-CC; OR = 8,83; IC 95% = 1,05-74,3; p = 0,013). A los 6 meses, el alelo C mostró una tendencia para la asociación con una mayor mejora de la BCVA (p = 0,075) en comparación con el alelo T y el genotipo CC se asoció a una mayor mejora de la BCVA (p = 0,005) en comparación con los genotipos TC o TT, pero no encontramos pacientes portadores de genotipo CC y sin mejoría de la BCVA, por lo que no es posible confirmar esta asociación. A los 12 meses de seguimiento se encontró que el alelo C actúa como protector contra el empeoramiento de la BCVA (OR = 0,13; IC 95 % = 0-0,91; p = 0,025) en comparación con el alelo T, coincidiendo con los resultados obtenidos al mes de seguimiento, y que el genotipo *CFH* (rs1061170) TT mostró mayores tasas de empeoramiento (modelo dominante: TT frente a TC o CC; OR = 8,83; IC 95 % = 1,05-74,3; p = 0,013), al igual que ocurría al mes de seguimiento.

Como podemos ver, los resultados de *CFH* (rs1061170) a 1, 6 y 12 meses de seguimiento son similares, de hecho, a 1 y 12 meses se obtienen los mismos resultados y a 6 meses los resultados están estrechamente relacionados con los obtenidos a 1 y 12 meses, es decir, el alelo C está relacionado con tasas más bajas de empeoramiento o tendencia a la mejoría y el genotipo TT asociado a tasas más altas de empeoramiento o el genotipo CC con tasas más altas

de mejoría. Cabe destacar que según las bases poblacionales (136,155,156) el MAF es el T pero en nuestro estudio es el C, sin embargo, nuestros resultados si coincidirían con el MAF de la población europea (136).

3. Gen del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA)

El gen *VEGFA*, localizado en el cromosoma 6p21.3, es un miembro de la familia de factores de crecimiento VEGF que codifica 4 isoformas distintas de una proteína. De éstas, la más abundante es la de 165 aminoácidos, de carácter básico y con dominios de unión a heparina. Tiene la capacidad de promover el crecimiento de células endoteliales vasculares derivadas de arterias, venas y vasos linfáticos, jugando un papel esencial para la angiogénesis tanto fisiológica como patológica (165).

Entre las seis variantes genéticas en *VEGFA* incluidas en este estudio, cinco (rs25648, rs699947, rs3025000, rs1570360 y rs2010963) estaban casi completamente ligadas ($p < 1 \times 10^{-5}$; $D' > 0,95$; $r > 0,25$), además entre estos cinco SNP, tres no estaban en HWE ($p < 0,05$; rs699947, rs3025000 y rs2010963) y los dos restantes [rs25648 ($p = 0,07$) y rs1570360 ($p = 0,06$)] estaban casi en desequilibrio ($p < 0,1$). Las desviaciones del equilibrio HWE podrían explicarse por el LD.

Por otro lado, el SNP *VEGFA* (rs3025000) mostró diferencias casi significativas en la distribución de sus genotipos entre los grupos de control y tratamiento ($p = 0,063$). Se encontraron 70 (60,3 %) individuos portadores del genotipo *VEGFA* (rs3025000) CC, 8 (6,9 %) con TT y MAF = 23,3 % en el grupo control frente al 52 (52,5 %), 17 (17,2 %) y MAF = 32,3 % en el grupo de estudio. Esto sugiere su asociación con un mayor riesgo de NVC.

El único SNP en *VEGFA* incluido en este estudio en equilibrio HWE, sin diferencias entre los grupos de control y tratamiento y no relacionado con otros SNP fue el *VEGFA* (rs3025040), del que se encontró a los 12 meses de seguimiento que el alelo *VEGFA* (rs3025040) C estaba asociado con una mayor mejora de la BCVA (OR = 2,14; IC 95 % = 1,02-4,49; $p = 0,041$) en comparación con el alelo T. Sin embargo, no se encontraron estudios anteriores con resultados relacionados con este SNP y la eficacia del tratamiento anti-VEGF en patologías oculares.

En cuanto al estudio de asociación de haplotipos de *VEFGA* con la respuesta (Tabla 17) tampoco se encontraron resultados significativos.

Estos resultados hacen necesario que las variantes de *VEGFA* deban estudiarse más a fondo por sus posibles asociaciones con las respuestas a los medicamentos, caracterizando las variantes relevantes y considerando las interacciones entre los polimorfismos genéticos.

4. Gen del receptor tirosina quinasa 1 relacionado con fms (*FLT1*)

FLT1 o *VEGFR1* (receptor tirosina quinasa 1 relacionado con fms) es un gen que codifica un miembro de la familia de receptores del VEGF (*VEGFR*) con alta afinidad para *VEGFA*, *VEGFB*, factor de crecimiento placentario y *VEGFF*. Además de las células endoteliales, existen otras células que pueden expresar *FLT1*, tales como células inflamatorias, macrófagos, células progenitoras hematopoyéticas derivadas de la médula ósea, células trofoblásticas, células renales mesangiales, células tumorales y células del músculo liso vascular. En la angiogénesis patológica, la activación del dominio tirosina quinasa de *FLT1* promueve la migración de células inflamatorias y la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1 beta, la interleucina 6, la interleucina 8, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta. Por lo tanto, *FLT1* juega un papel importante en la angiogénesis patológica.

Las variantes genéticas en *FLT1* pueden provocar cambios conformacionales en el receptor o diferencias en su expresión. Si ranibizumab se une a *VEGFA* e impide que éste se una a *FLT1*, las variantes genéticas en *FLT1* pueden afectar a esta unión y, por tanto, a la angiogénesis. *FLT1* (rs9582036) es una variante de intrones y *FLT1* (rs7993418) es una variante sinónima. Así, en ambos casos la expresión de *FLT1* puede verse alterada, afectando a cómo *VEGFA* se une a este receptor y, de alguna manera, a cómo ranibizumab impide el efecto de *VEGFA* sobre *VEGFR1* (166).

Muchas variantes genéticas en *FLT1* están asociadas con diferencias interindividuales en la respuesta a diferentes tratamientos, especialmente en pacientes oncológicos (130,131), sin embargo, solo hay un estudio que ha informado sobre la influencia de los SNP de *FLT1* en la eficacia de ranibizumab (157). En este estudio, Lotery *et al.* evaluaron la asociación de *FLT1* (rs12877323), entre más de 450 SNP en diferentes genes, con cambios en el grosor total de la retina de pacientes con DMAE a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento. Sin embargo, no encontraron resultados significativos. Entre nuestros pacientes, no estudiamos este SNP, ya que, no se había asociado previamente con la respuesta a ningún fármaco.

Entre los 4 SNP de *FLT1* incluidos en este estudio, rs664393 presentó un MAF < 10 %, por lo que fue descartado para su análisis. En el estudio de asociación de las diferentes variantes genéticas con la NVCm (Tabla 10) podemos observar que el SNP rs9554320 presenta diferencias significativas ($p = 0,035$) entre el grupo de tratamiento y el grupo control, por lo que podría ser un marcador de la enfermedad, tal y como informaron Xiang W *et al.* (167) en un estudio en el que evaluó la asociación entre variantes genéticas en *VEGFR1* y la predisposición para padecer DMAE en una cohorte del norte de China. En este estudio, el haplotipo específico CA de rs9582036 y rs9554320 se asoció con DMAE ($p = 0,035$), pero la correlación no se mantuvo después de aplicar la corrección de Bonferroni. Por otra parte, en nuestro estudio tanto rs9582036 como rs7993418 y rs9554320 están vinculadas entre sí.

En cuanto a la asociación de genotipos con la respuesta, al mes de seguimiento se encontró que el genotipo *FLT1* (rs9554320) CA mostró mayores tasas de mejoría (modelo sobredominante: CA frente a CC o AA; OR = 2,24; IC 95 % = 1,00-5,03; $p = 0,049$). También al mes de seguimiento, el genotipo AA para ese mismo SNP mostró significancia ($p = 0,040$) para el modelo recesivo (AA frente a CC o CA) pero al no haber pacientes portadores del genotipo AA y que empeorasen no se pudo obtener la OR ni el IC 95 %, y por tanto, no se pudo saber si este resultado estaba asociado a un menor empeoramiento ($OR < 0$) y seguir la línea de la mejoría asociada al modelo sobredominante y posiblemente relacionada con el alelo A, o con resultados contradictorios. A los 12 meses de seguimiento se encontró una asociación significativa entre dos variantes de *FLT1* (rs9582036, rs7993418) con la efectividad de ranibizumab en NVCm. En el caso del genotipo *FLT1* (rs9582036) CC mostró menores tasas de mejora (modelo recesivo: CC frente a AA o CA; OR = 0,20; IC 95 % = 0,04-0,90; $p = 0,032$) y en el de *FLT1* (rs7993418) mostró significancia ($p = 0,013$) para el modelo dominante (AA frente a GG o GA) pero al no haber pacientes portadores de los genotipos GA y GG y con empeoramiento de la BCVA tampoco se pudo obtener la OR ni el IC 95 % ni saber si este genotipo estaba asociado con un mayor o menor empeoramiento de la BCVA.

A la vista de los resultados obtenidos sobre los SNP estudiados y teniendo en cuenta el marco teórico que respalda la correlación entre este gen y la eficacia de ranibizumab, podemos considerar estas variantes genéticas como marcadores prometedores tanto de la enfermedad como de la efectividad del tratamiento, pero sería necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes que permitan confirmar nuestros resultados, aportar

evidencia sobre los resultados cercanos a la significación y corregir la ausencia de pacientes portadores de algunos genotipos.

5. Gen del receptor de dominio de inserción de quinasa (*KDR*)

KDR (receptor de dominio de inserción de quinasa) es otro gen que codifica un miembro de la familia VEGFR con mayor afinidad por VEGFA y VEGFE, y menor por VEGFC y VEGFD. Se expresa especialmente en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y linfáticos, pero también tiene una menor expresión en células hematopoyéticas, megacariocitos, células progenitoras de la retina, neuronas, osteoblastos, células ductales pancreáticas y células tumorales. Este receptor funciona como el principal mediador de la proliferación, supervivencia, migración, morfogénesis tubular y germinación endotelial inducida por el VEGF. El SNP *KDR* (rs2305948) es una variante sin sentido y el SNP *KDR* (rs2239702) es una variante genética en sentido 3'. Dado que ranibizumab se une a VEGFA, estas variantes pueden provocar cambios conformacionales o diferencias en la expresión de *KDR*, lo que daría lugar a diferencias interindividuales en la respuesta a ranibizumab (166).

Las variantes en *KDR*, al igual que las de *FLT1*, se asociaron con diferencias interindividuales en la respuesta a tratamientos oncológicos (168-172) y también a la respuesta a clopidogrel (173). Sobre ranibizumab, Lazzeri *et al.* (133) concluyeron que el genotipo *KDR* (rs2071559) CC daba como resultado una mejor respuesta funcional medida por la sensibilidad retiniana media ($p = 0,034$) en pacientes con DMAE. Por otro lado, Smailhodzic *et al.* (125) no encontraron resultados significativos sobre la asociación de los SNP *KDR* (rs2071559 y rs7671745) con la respuesta a ranibizumab en pacientes con DMAE durante un periodo de seguimiento de 3 meses.

Entre nuestros pacientes, considerando el período de seguimiento de 12 meses, se encontró que el genotipo *KDR* (rs2305948) CC se asoció con menores tasas de mejora de la BCVA (modelo acción génica aditiva: $p = 0,049$; modelo dominante: CC frente a CT o TT, OR = 0,35, IC 95 % = 0,11-1,11, $p = 0,055$). Además, el genotipo *KDR* (rs2239702) GG se asoció con tasas más bajas de empeoramiento de la BCVA (modelo dominante: GG frente a GA o AA; OR = 0,15; IC 95 % = 0,02-1,31; $p = 0,044$). En el estudio de asociación de alelos con la respuesta a 12 meses, se encontraron algunos resultados que respaldan esto. El alelo rs2239702 A se asoció con tasas más altas de empeoramiento de la BCVA (OR = 3,33, IC 95 % = 1,03-10,78, $p = 0,035$), el alelo rs2305948 T casi se asoció con una mejoría de la BCVA ($p = 0,073$), y el haplotipo que

combina el alelo rs2239702 A y el alelo rs2305948 C se relacionó con una mayor tasa de empeoramiento ($p = 0,039$). Las discrepancias con respecto al estudio de Smailhodzic *et al.* podrían explicarse por el período de seguimiento (3 frente a 12 meses).

El rs2305948 fue la única variante que no se relacionó con ninguna de las otras incluidas y se asoció con la efectividad de ranibizumab. Entre los otros SNP en *KDR* incluidos en el análisis, se vincularon entre ellos y observamos diferentes asociaciones con la efectividad de ranibizumab. Además, en el estudio de haplotipos a los 12 meses de seguimiento, encontramos que el haplotipo más común (rs2239702: G; rs2305948: C; rs7667298: C; rs1870377: T y rs2071559: T) se asoció con tasas más bajas de empeoramiento de la BCVA (OR = 0,09; IC 95 % = 0,01-0,86; $p = 0,039$) en comparación con el haplotipo ACTTC, portado por el 21,9 % de los pacientes. Debido a esto, podríamos considerar el haplotipo ACTTC como predictor de una peor respuesta a ranibizumab, no solo un análisis de SNP.

El hecho de que se obtengan resultados aislados significativos, como por ejemplo que a los 6 meses de seguimiento, se encontrase que el haplotipo más común (rs2239702 G; rs2305948: C; rs7667298: C; rs1870377: T y rs2071559: T) se asociase con una menor tasa de mejoría de la BCVA (OR = 0,29; IC 95 % = 0,11-0,75; $p = 0,013$) en comparación con el haplotipo GCTTC y que este mismo haplotipo (GCCTT) mostrase una tendencia a la significación (OR = 3,21; IC 95 % = 0,99-10,44; $p = 0,055$), en el mismo periodo de seguimiento, para mayores tasas de empeoramiento en comparación con GCTTC, sin aparente relación con el resto de resultados o no encontrar correlación de los resultados a 12 meses con respecto a los obtenidos a 1 y 6 meses, puede deberse al tamaño muestral, por lo que sería necesario realizar más estudios con un tamaño muestral mayor para poder comprobar este extremo.

6. Otros polimorfismos genéticos incluidos en este estudio

El gen *CXCL8* (Ligando 8 de quimiocinas CXC) codifica una proteína miembro de la familia de las quimiocinas CXC. La proteína codificada se conoce comúnmente como interleucina 8, secretada por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T, células epiteliales y fibroblastos. Además no solo se expresa en las células del sistema inmunitario y del endotelio vascular, sino también en las células del epitelio pigmentario de la retina. A parte de ser una poderosa citoquina inflamatoria, un factor quimiotáctico para las células inmunitarias migratorias y un factor activador de los neutrófilos, la interleucina 8 es un potente factor proangiogénico. Tiene un papel crítico en la formación vascular tanto en condiciones

fisiológicas como patológicas, por lo que la existencia de SNP en este gen podría conducir al desarrollo de NVC (174).

Entre nuestros pacientes, el SNP *CXCL8* (rs4073) no se asoció con la respuesta a ranibizumab. Mostró una desviación del equilibrio HWE ($p = 0,01$) en el grupo control y la comparación en la distribución de genotipos entre los grupos de control y de tratamiento fue casi significativa ($p = 0,075$)

La desviación del equilibrio HWE y casi significación en la comparación de la distribución genotípica entre grupos podría significar que este SNP está relacionado, de alguna manera, con la ausencia de NVCm, pero se necesitan más estudios y otros razonamientos, ya que, el bajo número de pacientes portadores de esta variante podría explicar este aspecto.

El gen *NRP* (Neuropilina) codifica las neuropilinas que se expresan en muchos tipos de células, incluidas las neuronas, los vasos sanguíneos y las células inmunitarias. Son correceptores transmembrana que intervienen tanto en la señalización del VEGF como en la angiogénesis y la linfangiogénesis. La estructura de las neuropilinas consta de varios dominios con diferentes funciones. Los dominios b1 y b2 son necesarios para la unión de VEGF-A; en particular, se ha demostrado que VEGF-A165, VEGF-A121 y VEGF-A189 se unen a NRP1. Además de VEGF-A, también se sabe que a estos dominios de NRP1 se unen a otros factores asociados con la angiogénesis, incluidos: VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, el factor de crecimiento placentario 2, el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento transformante beta 1, lo que corrobora aún más que NRP1 juega un papel clave en la angiogénesis (175).

En el presente estudio, *NRP1* (rs2070296) mostró diferencias significativas ($p = 0,011$) para la distribución genotípica entre grupos sin desviaciones del equilibrio HWE, lo que sugiere su asociación con el desarrollo de NVCm.

El gen *F13A1* (Factor de coagulación XIII cadena A), localizado en el cromosoma 6, contiene información para la producción de la subunidad A, que forma parte del factor XIII. Esta proteína es parte del grupo de factores de coagulación. La subunidad A del factor XIII cataliza el entrecruzamiento entre las moléculas de fibrina para hacer que el trombo sea más compacto y resistente. La concentración, la biodisponibilidad y el nivel de actividad del factor XIII dependen en gran medida de los polimorfismos en *F13A1*. Así los polimorfismos en este

gen pueden dar lugar a alteraciones en la coagulación y, por tanto, a predisposición a hemorragias (176).

En este estudio el SNP *F13A1* (rs5985) no mostró asociación significativa con la respuesta ni en el análisis de alelos ni de genotipos, ni diferencias entre grupos ni desviaciones del equilibrio HWE.

7. Limitaciones

Este estudio presenta las siguientes limitaciones:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, por tanto, no se realizó un ensayo clínico que evaluase la utilidad de adaptar el tratamiento anti-VEGF según el perfil genético de cada paciente. Pese a ello, no habría sido ético, ya que, estos polimorfismos genéticos no han sido validados para ser relacionados con diferencias interindividuales en la respuesta a ranibizumab.

Se reclutó un grupo de control, pero no se recogieron datos sobre BCVA en este grupo, ya que, esto fue solo para controlar la posible asociación de polimorfismos genéticos con la NVC, no con la respuesta a ranibizumab.

La cohorte de estudio es baja y debería aumentarse en estudios posteriores. Se reclutaron solo 100 pacientes durante un período de reclutamiento de 5 años, aunque estos fueron el total de pacientes con NVCm tratados con ranibizumab en nuestro hospital. Debido a esto, no se pudo confirmar la asociación de *CFH* (rs1061170) con la respuesta a ranibizumab a los 6 meses, ya que, no se encontró al menos un paciente con el genotipo CC (homocigoto recesivo) y sin mejoría de la BCVA. Tampoco se pudo obtener la OR ni el IC 95 % del genotipo *FLT1* (rs9554320) AA al no haber pacientes portadores del genotipo AA y que empeorasen al mes de seguimiento, así como en el caso del genotipo de *FLT1* (rs7993418) no había pacientes portadores de los genotipos GA y GG y con empeoramiento de la BCVA, por lo que tampoco se pudo obtener la OR ni el IC 95 % ni saber si este genotipo estaba asociado con un mayor o menor empeoramiento de la BCVA a los 12 meses de seguimiento. Del mismo modo, esto impidió realizar un análisis multivariante considerando parámetros genéticos y clínicos combinados que afectan la respuesta a ranibizumab. No se realizó un análisis de prueba múltiple, ya que, aumentaría el riesgo de errores tipo I y el bajo número de pacientes reclutados no permitió realizar una corrección de Bonferroni.

Se incluyeron ambos ojos de los pacientes con tratamiento bilateral considerando que podrían evolucionar de forma diferente dependiendo de la expresión/silenciamiento de las diferentes variantes genéticas.

Solo se incluyeron los polimorfismos genéticos previamente asociados con la respuesta a los fármacos utilizados en pacientes con DMAE o NVC y no se incluyeron otros SNP encontrados en esos genes si no estaban asociados en este sentido. Por otro lado, se encontró solo un SNP, *CXCL8* (rs1126647), previamente relacionado con la respuesta a sunitinib, no con ningún tratamiento utilizado en DMAE o CNV. Ningún otro SNP encontrado en los genes evaluados estaba relacionado con ninguna otra respuesta farmacológica cuando se realizó este estudio.

Otra limitación es que no se consideraron los resultados sobre la asociación de SNP con el cambio en el logMAR medio (parámetro cuantitativo) y esto debe abordarse en estudios futuros. Como podemos ver en las Tablas 7 y 8, la variabilidad interindividual sobre este parámetro puede generar resultados confusos sobre la asociación entre polimorfismos genéticos y respuesta.

Pese a las limitaciones, los resultados obtenidos se mantienen en la misma dirección que los obtenidos en el único estudio disponible que había en el momento de iniciar este estudio en pacientes con NVCm tratados con ranibizumab y con otros estudios de DMAE tratados con anti-VEGF.

Nuestros resultados respaldan la necesidad de realizar más estudios que mejoren estas limitaciones, realizando así un ensayo clínico que incluya un análisis farmacogenético combinado, parámetros clínicos (por ejemplo, resultados a tratamientos previos con FCL y PDT), un análisis multivariante y una cohorte más grande que incluya pacientes de diferentes poblaciones.

8. Relevancia en la práctica clínica y perspectivas de futuro

La medicina personalizada o lo que es lo mismo, el diagnóstico y la administración de un tratamiento a un paciente concreto en función de su perfil genético, está adquiriendo en los últimos años un papel cada vez más relevante. Esto se debe a que al utilizar tratamientos dirigidos se consigue que los mismos sean efectivos, eficientes y más seguros.

El presente estudio es un primer paso hacia el tratamiento individualizado de la NVCm en función del perfil genético. Hasta la fecha solo hay un estudio en una cohorte japonesa sobre la influencia de un SNP de *VEGF* en la respuesta al tratamiento anti-VEGF en NVCm. Por tanto, sería muy interesante realizar un ensayo clínico sobre un mayor número de pacientes y entre la población europea, ya que, los perfiles genéticos en función de la etnia pueden variar mucho, y además que incluyera los polimorfismos que han resultado significativos o con resultados interesantes en el presente estudio, como son *AMRS2* (rs10490924), *CFH* (rs1061170), *VEGFA* (rs3025040), *FLT1* (rs9554320, rs7993418 y rs9582036), *KDR* (rs2305948 y rs2239702) y los haplotipos GC de *AMRS2* (rs10490924) y *CFH* (rs1061170) y ACTTC de *KDR* (rs2239702, rs2305948, rs7667298, rs1870377 y rs2071559). Así, si se logran validar estos SNP como marcadores de la respuesta a ranibizumab en NVCm se conseguiría seleccionar los pacientes buenos y malos respondedores. En este último caso se podrían utilizar otros fármacos anti-VEGF con un mecanismo de acción diferente a ranibizumab desde el inicio del tratamiento, lo que evitaría una posible mala evolución por ineficacia el tratamiento con ranibizumab, posibles reacciones adversas derivadas de las múltiples inyecciones intravítreas y ahorro de costes al sistema sanitario. Por otra parte, este estudio también abre a la posibilidad de un diagnóstico temprano a través del análisis de posibles marcadores genéticos de la enfermedad.

El siguiente paso a este estudio sería la secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing*, lo que permitiría determinar la secuencia de ADN de un gran número de genes relacionados con la NVCm y así estudiar su posible implicación en la respuesta de los fármacos anti-VEGF y/o como marcadores de la enfermedad. En la secuenciación masiva se pueden analizar todos los genes de una persona, solo los que se conoce que están relacionados con enfermedades o analizar aquellos que se conoce que están implicados en la patología en concreto que se quiere investigar, siendo esta última la práctica más común.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En pacientes con NVCm, la presencia del alelo *AMRS2* (rs10490924) G y el genotipo GG dan lugar a una mejor respuesta al tratamiento con ranibizumab a los 6 meses de seguimiento.

2. La presencia del alelo *CFH* (rs1061170) C actúa como protector frente al empeoramiento de la BCVA tanto al mes como a los 12 meses de seguimiento. Además, el genotipo *CFH* (rs1061170) TT está asociado a tasas más altas de empeoramiento de la BCVA al mes y a los 12 meses de seguimiento entre los pacientes con NVCm.

3. Los polimorfismos genéticos de *VEGFA* incluidos en este estudio no mostraron estar asociados con la respuesta a ranibizumab en pacientes con MM, pero podrían estar relacionados con un mayor riesgo de NVCm.

4. Los individuos portadores del SNP *FLT1* rs9554320 podrían tener un mayor riesgo de desarrollar NVCm.

5. Los pacientes portadores del genotipo *FLT1* (rs9582036) CC obtuvieron menores tasas de mejora de la BCVA a los 12 meses de seguimiento. Además, el genotipo *FLT1* (rs7993418) AA puede ser marcador genético de la efectividad del tratamiento con ranibizumab en pacientes con NVCm.

6. Los SNP en *KDR* (rs2305948 y rs2239702) pueden ser predictores de la efectividad de ranibizumab en pacientes con NVCm, sin embargo, se debe tener en cuenta el análisis del haplotipo ACTTC considerando las variantes rs2239702, rs2305948, rs7667298, rs1870377 y rs2071559.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Fredrick DR. Myopia. *BMJ*. 2002;324(7347):1195-9.
2. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI - defining and classifying myopia: A proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M20-30.
3. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. *Who.int*. [citado el 07 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1666440799>.
4. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw S-M. Myopia. *Lancet*. 2012;379(9827):1739-48.
5. Baird PN, Saw S-M, Lanca C, Guggenheim JA, Smith EL III, Zhou X, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):99.
6. Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber J-THN, et al. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(3):853-83.
7. Bhardwaj V, Rajeshbhai GP. Axial length, anterior chamber depth-a study in different age groups and refractive errors. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(10):2211-2.
8. Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial length of myopia: a review of current research. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):127-34
9. Olsen T, Arnarsson A, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F. On the ocular refractive components: the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(4):361-6.
10. Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularization in high myopia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(3):222-4
11. Abdolrahimzadeh S, Parisi F, Plateroti AM, Evangelista F, Fencia V, Scuderi G, et al. Visual acuity, and macular and peripapillary thickness in high myopia. *Curr Eye Res*. 2017;42(11):1468-73.

12. Flores-Moreno I, Puertas M, Almazán-Alonso E, Ruiz-Medrano J, García-Zamora M, Vega-González R, et al. Pathologic myopia and severe pathologic myopia: correlation with axial length. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(1):133-40.
13. Kaiti R, Shyangbo R, Sharma IP, Dahal M. Review on current concepts of myopia and its control strategies. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(4):606-15.
14. Li M, Luo Z, Yan X, Chen Z. The anterior segment biometrics in high myopia eyes. *Ophthalmic Res*. 2022.
15. Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015;519(7543):276-8.
16. Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, Jong M, Jones L, Klaver CCW, et al. IMI - Myopia Control reports overview and introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M1-19.
17. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):882-90.
18. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-42.
19. Morgan IG, Wu P-C, Ostrin LA, Tideman JWL, Yam JC, Lan W, et al. IMI risk factors for myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(5):3.
20. Xiang Z-Y, Zou H-D. Recent epidemiology study data of myopia. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4395278.
21. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL 3rd, Holden BA. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. *Optom Vis Sci*. 2012;89(1):27-32.
22. COMET Group. Myopia stabilization and associated factors among participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):7871-84.

23. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JWL, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The complications of myopia: A review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(4):49.
24. Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, Naduvilath T, Zou H, Frick KD, et al. IMI impact of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(5):2.
25. Ohno-Matsui K, Wu P-C, Yamashiro K, Vutipongsatorn K, Fang Y, Cheung CMG, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(5):5.
26. ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. Who.int. [citado 12 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/543495250>.
27. Sainz-Gómez C, Fernández-Robredo P, Salinas-Alamán A, Montañés JM, Escudero Berasategui JM, Guillén-Grima F, et al. Prevalence and causes of bilateral blindness and visual impairment among institutionalized elderly people in Pamplona, Spain. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(2):442-50.
28. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:80-115.
29. Curtin BJ. Posterior staphyloma development in pathologic myopia. *Ann Ophthalmol.* 1982;14(7):655-8.
30. Ohno-Matsui K, Jonas JB. Posterior staphyloma in pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2019;70:99-109.
31. Shinohara K, Moriyama M, Shimada N, Nagaoka N, Ishibashi T, Tokoro T, et al. Analyses of shape of eyes and structure of optic nerves in eyes with tilted disc syndrome by swept-source optical coherence tomography and three-dimensional magnetic resonance imaging. *EYE.* 2013;27(11):1233-42.
32. Xu X, Fang Y, Yokoi T, Shinohara K, Hirkata A, Iwata T, et al. Posterior staphylomas in eyes with retinitis pigmentosa without high myopia. *Retina.* 2019;39(7):1299-304.

33. Shinohara K, Tanaka N, Jonas JB, Shimada N, Moriyama M, Yoshida T, et al. Ultrawide-field OCT to investigate relationships between myopic macular retinoschisis and posterior staphyloma. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1575-86.
34. Guo X, Xiao O, Chen Y, Wu H, Chen L, Morgan IG, et al. Three-dimensional eye shape, myopic maculopathy, and visual acuity: The Zhongshan Ophthalmic Center-Brien Holden Vision Institute High Myopia Cohort Study. *Ophthalmology*. 2017;124(5):679-87.
35. Ohno-Matsui K. Proposed classification of posterior staphylomas based on analyses of eye shape by three-dimensional magnetic resonance imaging and wide-field fundus imaging. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1798-809.
36. Ohno-Matsui K, Moriyama M. Staphyloma II: Analyses of morphological features of posterior staphyloma in pathologic myopia analyzed by a combination of wide-view fundus observation and 3D MRI analyses. En: *Pathologic Myopia*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 177-85.
37. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, Moriyama M, Shimada N, Yoshida T, et al. Glaucomatous-type optic discs in high myopia. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138825.
38. Xu L, YX, Wang S, Jonas JB. Definition of high myopia by parapapillary atrophy. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):e350-1.
39. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970;68:312-34.
40. Fang Y, Du R, Nagaoka N, Yokoi T, Shinohara K, Xu X, et al. OCT-based diagnostic criteria for different stages of myopic maculopathy. *Ophthalmology*. 2019;126(7):1018-32.
41. Li J, Zhou H, Feinstein M, Wong J, Wang RK, Chan L, et al. Choriocapillaris changes in myopic macular degeneration. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(2):37.
42. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Saw S-M, Verhoeven VJM, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):877-83.e7.

43. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1595-611, 1611.e1-4.
44. Liu R, Guo X, Xiao O, Li Z, Zhang J, Lee JTL, et al. DIFFUSE CHORIORETINAL ATROPHY IN CHINESE HIGH MYOPIA: The ZOC-BHVI high myopia Cohort Study. *Retina*. 2020;40(2):241-8.
45. Xie S, Fang Y, Du R, Yokoi T, Takahashi H, Uramoto K, et al. Abruptly emerging vessels in eyes with myopic patchy chorioretinal atrophy. *Retina*. 2020;40(7):1215-23.
46. Du R, Fang Y, Jonas JB, Yokoi T, Takahashi H, Uramoto K, et al. Clinical features of patchy chorioretinal atrophy in pathologic myopia. *Retina*. 2020;40(5):951-9.
47. Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. Macular Bruch membrane holes in highly myopic patchy chorioretinal atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2016;166:22-8.
48. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of Myopic Maculopathy during 18-Year Follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(6):863-77.
49. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*. 1992;12(2):127-33.
50. Klein RM, Curtin BJ. Lacquer crack lesions in pathologic myopia. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(3):386-92.
51. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1573-81.
52. Chang L, Pan C-W, Ohno-Matsui K, Lin X, Cheung GCM, Gazzard G, et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):991-999.e1.
53. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):570-3.

54. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(1 Pt 1):42-53.
55. Wang N-K, Lai C-C, Chou CL, Chen Y-P, Chuang L-H, Chao A-N, et al. Choroidal thickness and biometric markers for the screening of lacquer cracks in patients with high myopia. *PLoS One*. 2013;8(1):e53660.
56. Ohno-Matsui K, Morishima N, Ito M, Tokoro T. Indocyanine green angiographic findings of lacquer cracks in pathologic myopia. *Jpn J Ophthalmol*. 1998;42(4):293-9.
57. Liu C-F, Liu L, Lai C-C, Chou JC, Yeh L-K, Chen K-J, et al. Multimodal imaging including spectral-domain optical coherence tomography and confocal near-infrared reflectance for characterization of lacquer cracks in highly myopic eyes. *EYE*. 2014;28(12):1437-45.
58. Xu X, Fang Y, Uramoto K, Nagaoka N, Shinohara K, Yokoi T, et al. Clinical features of lacquer cracks in eyes with pathologic myopia. *Retina*. 2019;39(7):1265-77.
59. Ikuno Y, Jo Y, Hamasaki T, Tano Y. Ocular risk factors for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3721-5.
60. Leveziel N, Yu Y, Reynolds R, Tai A, Meng W, Caillaux V, et al. Genetic factors for choroidal neovascularization associated with high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):5004-9.
61. Neelam K, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):495-525.
62. Wong TY, Ohno-Matsui K, Leveziel N, Holz FG, Lai TY, Yu HG, et al. Myopic choroidal neovascularisation: current concepts and update on clinical management. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(3):289-96.
63. Lai TYY, Cheung CMG. MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION: Diagnosis and treatment. *Retina*. 2016;36(9):1614-21.
64. Seko Y, Seko Y, Fujikura H, Pang J, Tokoro T, Shimokawa H. Induction of vascular endothelial growth factor after application of mechanical stress to retinal pigment epithelium of the rat in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(13):3287-91.

65. Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Miyake M, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(4):2349-53.
66. Miyake M, Yamashiro K, Nakanishi H, Nakata I, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, et al. Evaluation of pigment epithelium-derived factor and complement factor I polymorphisms as a cause of choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):4208-12.
67. Xia YF, Wei J. Study on factors associated with high myopia CNV in aqueous humor and serum. *Biomed Res Int.* 2022;2022:8592729.
68. Hampton GR, Kohen D, Bird AC. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia. *Ophthalmology.* 1983;90(8):923-6.
69. Hayasaka S, Uchida M, Setogawa T. Subretinal hemorrhages with or without choroidal neovascularization in the maculas of patients with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;28(4):277-80.
70. Ohno-Matsui K, Ito M, Tokoro T. Subretinal bleeding without choroidal neovascularization in pathologic myopia. A sign of new lacquer crack formation. *Retina.* 1996;16(3):196-202.
71. Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Gomi F, Tsujikawa M, et al. Lacquer crack formation and choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina.* 2008;28(8):1124-31.
72. Battaglia Parodi M, Iacono P, Bandello F. Correspondence of leakage on fluorescein angiography and optical coherence tomography parameters in diagnosis and monitoring of myopic choroidal neovascularization treated with bevacizumab. *Retina.* 2016;36(1):104-9.
73. Asai T, Ikuno Y, Nishida K. Macular microstructures and prognostic factors in myopic subretinal hemorrhages. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):226-32.

74. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai C-C, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2016;52:156-87.
75. Amer R, Lois N. Punctate inner choroidopathy. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(1):36-53.
76. Leung TG, Moradi A, Liu D, Nguyen QD, Dunn JP, Burkholder B, et al. Clinical features and incidence rate of ocular complications in punctate inner choroidopathy. *Retina.* 2014;34(8):1666-74.
77. van Dijk EHC, Holtz JK, Sirks MJ, Larsson JME, Diederens RMH, Schlingemann RO, et al. European prevalence of polypoidal choroidal vasculopathy: A systematic review, meta-analysis, and forecasting study. *J Clin Med.* 2022;11(16).
78. Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularization in high myopia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(3):222-4.
79. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1297-305.
80. Kojima A, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Ishihara Y, Shimada N, Yoshida T, et al. Estimation of visual outcome without treatment in patients with subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(11):1474-9.
81. Ruiz-Moreno JM, Montero JA. Long-term visual acuity after argon green laser photocoagulation of juxtafoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2002 Mar-Apr;12(2):117-22.
82. Secrétan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol.* 1997;7(4):307-16.
83. Jalkh AE, Weiter JJ, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Choroidal neovascularization in degenerative myopia: role of laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg.* 1987;18(10):721-5.

84. Uemura A, Thomas MA. Subretinal surgery for choroidal neovascularization in patients with high myopia. *Arch Ophthalmol*. 2000 Mar;118(3):344-50.
85. Ruiz-Moreno JM, de la Vega C. Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic patients. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(9):1041-3.
86. FICHA TECNICA VISUDYNE 15 MG POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Aemps.es. [citado 18 de marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00140001/FT_00140001.html.
87. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001;108(5):841-852.
88. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donato G, Lewis H, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology*. 2003;110(4):667-673.
89. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, et al. Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):396-408.
90. Giansanti F, Virgili G, Donati MC, Giuntoli M, Pieretti G, Abbruzzese G, et al. Long-term results of photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization with pathologic myopia. *Retina*. 2012;32(8):1547-52.
91. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, Menchini U, Ohno-Matsui K, Sharma T, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-92.e2.
92. Holz FG, Tufail A, Leveziel N, Lai TYY, Lanzetta P, Wong TY, et al. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: A subgroup analysis by ethnicity, age, and ocular characteristics in RADIANCE. *Ophthalmologica*. 2016;236(1):19-28.

93. Chen Y, Sharma T, Li X, Song Y, Chang Q, Lin R, et al. RANIBIZUMAB VERSUS VERTEPORFIN PHOTODYNAMIC THERAPY IN ASIAN PATIENTS WITH MYOPIC CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION: BRILLIANCE, a 12-Month, randomized, double-masked study: BRILLIANCE, a 12-month, randomized, double-masked study. *Retina*. 2019;39(10):1985-94.
94. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik J-F, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal aflibercept injection in patients with myopic choroidal neovascularization: The MYRROR study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-7.
95. Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, Park KH, Lai TYY, Larsen M, et al. Myopic choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1690-711.
96. Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, Gemmy Cheung CM. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:92-106.
97. Hamilton RD, Clemens A, Minnella AM, Lai TYY, Dai H, Sakamoto T, et al. Real-world effectiveness and safety of ranibizumab for the treatment of myopic choroidal neovascularization: Results from the LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227557.
98. Ohno-Matsui K, Suzaki M, Teshima R, Okami N. Real-world data on ranibizumab for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia: results from a post-marketing surveillance in Japan. *EYE [Internet]*. 2018;32(12):1871-8.
99. Tan NW, Ohno-Matsui K, Koh HJ, Nagai Y, Pedros M, Freitas RL, et al. Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in East-Asian patients from the radiance study. *Retina*. 2018;38(11):2228-38.
100. Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Wong TY, Li T, Asmus F, Leal S, et al. Influence of myopic macular degeneration severity on treatment outcomes with intravitreal aflibercept in the MYRROR study. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e729-35
101. Iacono P, Battaglia Parodi M, Selvi F, Parravano MC, Chiaravalloti A, Varano M, et al. Factors influencing visual acuity in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2017;37(10):1931-41.

102. Yokoi T, Ohno-Matsui K. Diagnosis and treatment of myopic maculopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018;7(6):415-21.
103. FICHA TECNICA LUCENTIS 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA. Aemps.es. [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/FT_106374003.html.
104. Blázquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, García-Rodríguez S, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Martínez-González LJ, et al. Genetic polymorphisms in VEGFR coding genes (FLT1/KDR) on ranibizumab response in high myopia and choroidal neovascularization patients. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1555.
105. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006;7(1):223-45.
106. Brockmöller J, Tzvetkov MV. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):133-57.
107. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57(1):119-37.
108. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-45.
109. Hautamäki A, Kivioja J, Seitsonen S, Savolainen E-R, Liinamaa MJ, Luoma A, et al. The IL-8, VEGF, and CFH polymorphisms and bevacizumab in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(4):973-973.e1.
110. Miyake M, Yamashiro K, Akagi-Kurashige Y, Kumagai K, Nakata I, Nakanishi H, et al. Vascular endothelial growth factor gene and the response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for choroidal neovascularization in high myopia. *Ophthalmology [Internet]*. 2014;121(1):225-33.
111. Laude A, Cackett PD, Vithana EN, Yeo IY, Wong D, Koh AH, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease? *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(1):19-29.

112. Nakashizuka H, Mitsumata M, Okisaka S, Shimada H, Kawamura A, Mori R, et al. Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4729-37.
113. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):639-48.
114. Matsumiya W, Honda S, Kusuhara S, Tsukahara Y, Negi A. Effectiveness of intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration (AMD): comparison between typical neovascular AMD and polypoidal choroidal vasculopathy over a 1 year follow-up. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1):10.
115. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Results of 2 years of treatment with as-needed ranibizumab reinjection for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(5):617-21.
116. Hikichi T, Ohtsuka H, Higuchi M, Matsushita T, Ariga H, Kosaka S, et al. Improvement of angiographic findings of polypoidal choroidal vasculopathy after intravitreal injection of ranibizumab monthly for 3 months. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(5):674-682.e1.
117. Koh A, Lee WK, Chen L-J, Chen S-J, Hashad Y, Kim H, et al. Everest study: Efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2012;32(8):1453-64.
118. Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(3):297-301.
119. Cho HJ, Koh KM, Kim HS, Lee TG, Kim CG, Kim JW. Anti-vascular endothelial growth factor monotherapy in the treatment of submacular hemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(3):524-31.e1.
120. Kokame GT, Yeung L, Teramoto K, Lai JC, Wee R. Polypoidal choroidal vasculopathy exudation and hemorrhage: results of monthly ranibizumab therapy at one year. *Ophthalmologica.* 2014;231(2):94-102.

121. Blázquez-Martínez D, Díaz-Villamarín X, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Muñoz-Ávila JI, Martínez-González LJ, et al. Genetic polymorphisms affecting ranibizumab response in high myopia patients. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1973.
122. Díaz-Villamarín X, Blázquez-Martínez D, Pozo-Agundo A, Pérez-Gutiérrez AM, Muñoz-Ávila JI, Antúnez-Rodríguez A, et al. Genetic variants affecting anti-VEGF drug response in polypoidal choroidal vasculopathy patients: A systematic review and meta-analysis. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1335.
123. Lazzeri S, Figus M, Orlandi P, Fioravanti A, Di Desidero T, Agosta E, et al. VEGF-A polymorphisms predict short-term functional response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics*. 2013;14(6):623-30.
124. Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, Makalic E, Schmidt DF, Sandhu SS, et al. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):115-21.
125. Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2304-11.
126. Medina FMC, Alves Lopes da Motta A, Takahashi WY, Carricondo PC, Dos Santos Motta MM, Melo MB, et al. Pharmacogenetic effect of complement factor H gene polymorphism in response to the initial intravitreal injection of bevacizumab for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2015;54(4):169-74.
127. Lorés-Motta L, van Asten F, Muether PS, Smailhodzic D, Groenewoud JM, Omar A, et al. A genetic variant in NRP1 is associated with worse response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(1):20-7.
128. Tian J, Qin X, Fang K, Chen Q, Hou J, Li J, et al. Association of genetic polymorphisms with response to bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Chinese population. *Pharmacogenomics*. 2012;13(7):779-87.

129. Cobos E, Recalde S, Anter J, Hernandez-Sanchez M, Barreales C, Olavarrieta L, et al. Association between CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 and VEGF polymorphisms and anatomical and functional response to ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):e201-12.
130. Beuselinc B, Jean-Baptiste J, Schöffski P, Couchy G, Meiller C, Rolland F, et al. Validation of VEGFR1 rs9582036 as predictive biomarker in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *BJU Int.* 2016;118(6):890-901.
131. Beuselinc B, Karadimou A, Lambrechts D, Claes B, Wolter P, Couchy G, et al. VEGFR1 single nucleotide polymorphisms associated with outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib - a multicentric retrospective analysis. *Acta Oncol.* 2014;53(1):103-12.
132. Dornbusch J, Walter M, Gottschalk A, Obaje A, Junker K, Ohlmann C-H, et al. Evaluation of polymorphisms in angiogenesis-related genes as predictive and prognostic markers for sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(6):1171-82.
133. Lazzeri S, Orlandi P, Piaggi P, Sartini MS, Casini G, Guidi G, et al. IL-8 and VEGFR-2 polymorphisms modulate long-term functional response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics.* 2016;17(1):35-9.
134. Hermann MM, van Asten F, Muether PS, Smailhodzic D, Lichtner P, Hoyng CB, et al. Polymorphisms in vascular endothelial growth factor receptor 2 are associated with better response rates to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(4):905-10.
135. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2009;107:311-24.
136. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.

137. Freeman B, Smith N, Curtis C, Hockett L, Mill J, Craig IW. DNA from buccal swabs recruited by mail: evaluation of storage effects on long-term stability and suitability for multiplex polymerase chain reaction genotyping. *Behav Genet.* 2003;33(1):67-72.
138. Gómez-Martín A, Hernández AF, Martínez-González LJ, González-Alzaga B, Rodríguez-Barranco M, López-Flores I, et al. Polymorphisms of pesticide-metabolizing genes in children living in intensive farming communities. *Chemosphere.* 2015;139:534-40.
139. Lie YS, Petropoulos CJ. Advances in quantitative PCR technology: 5' nuclease assays. *Curr Opin Biotechnol.* 1998;9(1):43-8.
140. Hui L, DelMonte T, Ranade K. Genotyping using the TaqMan assay. *Curr Protoc Hum Genet.* 2008;Chapter 2(1):Unit 2.10.
141. Thermofisher.com. [citado el 04 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.thermofisher.com/document-connect/document-connect.html?url=https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets%2FSLG%2Fmanuals%2FMAN0009593_TaqManSNP_UG.pdf.
142. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-14.
143. Li W, Nyholt DR. Marker selection by Akaike information criterion and Bayesian information criterion. *Genet Epidemiol.* 2001;21 Suppl 1:S272-7.
144. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006;22(15):1928-9.
145. Wang Z, Zou M, Chen A, Liu Z, Young CA, Wang S-B, et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3).
146. Hong N, Shen Y, Yu C-Y, Wang S-Q, Tong J-P. Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(4):334-45.

147. Chang W, Noh DH, Sagong M, Kim IT. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. *Mol Vis*. 2013;19:702-9.
148. Park UC, Shin JY, Chung H, Yu HG. Association of ARMS2 genotype with response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):241.
149. Diekstra MHM, Liu X, Swen JJ, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in IL8 and IL13 with sunitinib-induced toxicity in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1477-84.
150. Thee EF, Colijn JM, Cougnard-Grégoire A, Meester-Smoor MA, Verzijden T, Hoyng CB, et al. The phenotypic course of age-related macular degeneration for ARMS2/HTRA1: The EYE-RISK consortium. *Ophthalmology*. 2022;129(7):752-64.
151. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, Mansergh FC, Wride MA, Padilla M, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;54:64-102.
152. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, Karlstetter M, Dannhausen K, Dasari P, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):4.
153. Valverde-Megías A, Veganzones-de-Castro S, Donate-López J, Maestro-de-Las-Casas ML, Megías-Fresno A, García-Feijoo J. ARMS2 A69S polymorphism is associated with the number of ranibizumab injections needed for exudative age-related macular degeneration in a pro re nata regimen during 4 years of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(11):2091-8.
154. Kang HK, Yoon MH, Lee DH, Chin HS. Pharmacogenetic influence of LOC387715/HTRA1 on the efficacy of bevacizumab treatment for age-related macular degeneration in a Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2012;26(6):414-22.

155. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491(7422):56-65.
156. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43.
157. Lotery AJ, Gibson J, Cree AJ, Downes SM, Harding SP, Rogers CA, et al. Pharmacogenetic associations with vascular endothelial growth factor inhibition in participants with neovascular age-related macular degeneration in the IVAN Study. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2637-43.
158. Sugiyama A, Sakurada Y, Honda S, Miki A, Matsumiya W, Yoneyama S, et al. Retreatment of exudative age-related macular degeneration after loading 3-monthly intravitreal ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):52-9.
159. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2001;73(6):887-96.
160. Despret DDG, Klaver CCW, Witteman JCM, Bergen AAB, Kardys I, de Maat MPM, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*. 2006;296(3):301-9.
161. Chen G, Tzekov R, Li W, Jiang F, Mao S, Tong Y. Pharmacogenetics of complement factor H Y402H polymorphism and treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5(1):14517.
162. Kubicka-Trzaska A, Żuber-Łaskawiec K, Dziedzina S, Sanak M, Romanowska-Dixon B, Karska-Basta I. Genetic variants of complement factor H Y402H (rs1061170), C2 R102G (rs2230199), and C3 E318D (rs9332739) and response to intravitreal anti-VEGF treatment in patients with exudative age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(5):658.

163. Wu M, Guo Y, Ma Y, Zheng Z, Wang Q, Zhou X. Association of two polymorphisms, rs1061170 and rs1410996, in complement factor H with age-related macular degeneration in an Asian population: A meta-analysis. *Ophthalmic Res.* 2016;55(3):135-44.
164. Gili P, Lloreda Martín L, Martín-Rodrigo J-C, Kim-Yeon N, Modamio-Gardeta L, Fernández-García JL, et al. Gene polymorphisms associated with an increased risk of exudative age-related macular degeneration in a Spanish population. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(1):651-7.
165. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
166. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(2):455-67.
167. Xiang W, Zhuang W, Chi H, Sheng X, Zhang W, Xue Z, et al. Evaluating VEGFR1 genetic polymorphisms as a predisposition to AMD in a cohort from northern China. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(4):388-93.
168. Apellániz-Ruiz M, Diekstra MH, Roldán JM, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, et al. Evaluation of KDR rs34231037 as a predictor of sunitinib efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(6):227-31.
169. Zheng Y-B, Zhan M-X, Zhao W, Liu B, Huang J-W, He X, et al. The relationship of kinase insert domain receptor gene polymorphisms and clinical outcome in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Med Oncol.* 2014;31(10):209.
170. Scartozzi M, Faloppi L, Svegliati Baroni G, Loretelli C, Piscaglia F, Iavarone M, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study: VEGF and VEGFR genotyping in HCC patients. *Int J Cancer.* 2014;135(5):1247-56.

171. Escudier B, Rini BI, Motzer RJ, Tarazi J, Kim S, Huang X, et al. Genotype correlations with blood pressure and efficacy from a randomized phase III trial of second-line axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):328-337.e3.
172. Jain L, Sissung TM, Danesi R, Kohn EC, Dahut WL, Kummar S, et al. Hypertension and hand-foot skin reactions related to VEGFR2 genotype and improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29(1):95.
173. Zhang L-J, Zhang Y-Q, Han X, Zhang Z-T, Zhang Z-Q. Association of VEGFR-2 gene polymorphisms with clopidogrel resistance in patients with coronary heart disease. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1663-70.
174. Hautamäki A, Seitsonen S, Holopainen JM, Moilanen JA, Kivioja J, Onkamo P, et al. The genetic variant rs4073 A→T of the Interleukin-8 promoter region is associated with the earlier onset of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):726-33.
175. Bowler E, Oltean S. Alternative splicing in angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2067.
176. Parmeggiani F, Costagliola C, Semeraro F, Romano MR, Rinaldi M, Gallenga CE, et al. Effect of factor XIII-A G185T polymorphism on visual prognosis after photodynamic therapy for neovascular macular degeneration. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):19796-811.

ANEXOS

Anexo I: Hoja de información al paciente

**HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN CECILIO. GRANADA**

**SERVICIOS DE
FARMACIA Y OFTALMOLOGÍA**

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO:
**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE
 CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGF) EN NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A MIOPIA
 PATOLÓGICA Y VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD**

Los Servicios de Farmacia y Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio, conocedores de la evidencia existente para predecir la respuesta a terapia anti- VEGF mediante marcadores genéticos en pacientes con degeneración macular asociada a la edad, quieren llevar a cabo un estudio de predicción de respuesta a terapia anti-VEGF mediante marcadores genéticos en pacientes con neovascularización coroidea asociada a miopía y en tratamiento con anti-VEGF, en colaboración con el centro de investigación GENYO. De la misma manera, quieren evaluar posibles factores genéticos asociados a la aparición de la enfermedad.

Los estudios genéticos son procedimientos destinados a detectar variaciones en el ADN.

Siendo usted una persona en la que está indicado administrarle terapia anti-VEGF, por presentar neovascularización coroidea asociada a miopía le pedimos su autorización para realizarle el estudio genético, del que podremos obtener información acerca de la predicción de la respuesta a terapia anti-VEGF y predicción de posibles factores genéticos asociados a la aparición de la enfermedad y determinar su beneficio para futuros pacientes.

Siendo usted una persona con miopía patológica le pedimos su autorización para realizarle el estudio genético, del que podremos obtener información acerca de la predicción de posibles factores genéticos asociados a la aparición de la enfermedad.

COMO SE REALIZA:

La determinación genética se realiza a través de una muestra de saliva, que se recoge con una torunda (una especie de chupachups pequeño). El seguimiento posterior es el habitual necesario para el control y seguimiento de su enfermedad.

QUE EFECTOS LE PRODUCIRÁ: Ninguno

EN QUÉ LE BENFICIARÁ:

El hallazgo de una mutación diagnóstica nos permitirá obtener información acerca de la predicción de la respuesta a terapia anti-VEGF y determinar su beneficio para futuros pacientes con neovascularización coroidea asociada a miopía y obtener información acerca de la predicción de posibles factores genéticos asociados a la aparición de la enfermedad.

QUÉ RIESGOS TIENE: Ninguno

OTRA INFORMACIÓN: La muestra quedará en el banco de muestras para utilizarla en otras investigaciones, salvo que usted manifieste de manera específica no querer dejarla.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Farmacia o Cardiología en el teléfono: 958 023845

Anexo II: Consentimiento informado

DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Este documento sirve para que Usted, o quien le represente, dé su consentimiento para participar en un estudio de investigación.

Su participación es totalmente voluntaria. Antes de decidir si quiere participar o no, es importante que lea despacio la información siguiente para que sepa perfectamente en qué consiste este estudio y lo que implica para Usted la participación en el mismo, incluyendo los posibles riesgos y los beneficios esperados. No firme antes de estar seguro de entender todos los aspectos del estudio. Puede Usted retirar este consentimiento cuando quiera. Su rechazo no tendrá ninguna consecuencia negativa sobre la calidad de la atención sanitaria recibida.

Título del Proyecto: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGF) EN NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A MIOPIA Y VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD

Investigador Principal: Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo/José Cabeza Barrera
Hospital/Centro: Hospital Universitario San Cecilio

Considerando la enfermedad o proceso que Usted padece o puede padecer, o la que padecen sus familiares y/o las condiciones que reúne, se le propone participar en este estudio de investigación, para lo que solicitamos su consentimiento.

CÓMO SE REALIZA:

Como parte de este estudio se le va a extraer una muestra de saliva para utilizarla en investigación. La investigación con muestras biológicas permite conocer mejor la enfermedad o proceso que se estudia, y desarrollar nuevos tratamientos para los pacientes.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Es probable que no obtenga ningún beneficio personal por participar en este estudio. En cualquier caso, los resultados podrán permitir conocer mejor la enfermedad o el proceso que se estudia.

No recibirá compensación económica por la donación de las muestras biológicas. Las muestras no tienen valor comercial, aunque los resultados del

comunicación se limitará sólo a los datos necesarios. Si Usted quisiera conocer la información obtenida y ésta afectara a sus familiares, es conveniente que les comunique a ellos dicha información.

Usted podrá conocer los proyectos de investigación en los que se ha utilizado la muestra donada, excepto que se hayan eliminado los datos que la identifican, en cumplimiento de su voluntad. El Comité de Ética correspondiente decidirá en qué casos se le debe enviar a Usted en concreto esta información. Si el donante es menor de edad, podrá acceder a esta información cuando sea mayor de edad.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS Y DESTINO DE LA MUESTRA BIOLÓGICA AL TÉRMINO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

El lugar de realización del análisis será el centro de investigación Genyo, en Granada. Una vez terminada la investigación, es posible que sobren muestras, en cuyo caso, se le ofrecen las siguientes opciones, sobre las que deberá decidir al final del documento:

A. La destrucción de las muestras sobrantes.

B. La utilización de las muestras en estudios de investigación relacionados con éste, realizados por el médico y/o investigador responsable Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo / José Cabeza Barrera del Hospital Universitario San Cecilio. Si lo prefiere, pueden eliminarse sus datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

C. Su utilización en futuros proyectos de investigación relacionados o no con la enfermedad o proceso que Usted sufre, pudiendo Usted limitar su uso como considere. Las muestras pueden ser guardadas y utilizadas en otros estudios. Se le ofrece, y Usted debe decidir si consiente o no, la opción de donar las muestras sobrantes al Biobanco Andaluz para la Investigación Biomédica, perteneciente a la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

La utilización de la muestra biológica para otra finalidad distinta deberá ser autorizada por Usted en un nuevo documento de consentimiento, siempre que antes se le haya informado correctamente.

ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA EN EL BIOBANCO Y CESIÓN A OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN:

Al dar su consentimiento para la donación de las muestras sobrantes al Biobanco Andaluz para la Investigación Biomédica, Usted autoriza al biobanco, a la utilización de la muestra biológica y a tratar sus datos asociados cuando éstos sean necesarios para la investigación.

El clínico/investigador responsable de la investigación entregará al Biobanco Andaluz la muestra, sus datos asociados, y el documento de consentimiento informado que Usted ha firmado, para su almacenamiento en la unidad del Hospital/Centro . La utilización de los códigos en las

muestras y datos protegerá su identidad. Los datos formarán parte del fichero de datos "Biobancos" declarado por el Servicio Andaluz de Salud mediante Orden de 28 de diciembre de 2009 de la Consejería de Salud.

Firmando el consentimiento para la donación de las muestras sobrantes al Biobanco Andaluz para la Investigación Biomédica, Usted autoriza a que las muestras se puedan ceder a proyectos de investigación relacionados o no con la enfermedad o proceso que Usted sufre, pudiendo Usted limitar su uso como considere. Se le garantiza que estos proyectos de investigación estarán científicamente aprobados, y la cesión de las muestras llevará el visto bueno de los Comités Científico y Ético del Biobanco Andaluz para la Investigación Biomédica, en cumplimiento de la LEY 14/2007 de Investigación biomédica y el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre de BioBancos

DERECHO A RETIRAR EL CONSENTIMIENTO:

Usted puede retirar este consentimiento, para todos o sólo para algunos fines, en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello afecte a su atención sanitaria. Para ejercer este derecho, debe contactar con el médico y/o investigador responsable de este estudio .

En el caso de que sus muestras estuvieran identificadas, no se recogerán más datos después del abandono del proyecto de investigación.

Si Usted ha decidido donar las muestras sobrantes del proyecto al Biobanco sin eliminar sus datos identificativos, Usted podrá retirar su consentimiento, pudiendo solicitar la destrucción de las muestras o la eliminación de su identificación. Sin embargo, no se eliminarán los resultados de las investigaciones que se hayan realizado.

CONSENTIMIENTO:

Título del Proyecto: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGF) EN NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A MIOPIA Y VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD

Investigador Principal: Dra. Cristina Lucía Dávila Fajardo /José Cabeza Barrera del Hospital/Centro: Hospital Universitario San Cecilio

Yo, D/Dña. _____, he leído y comprendido el Documento de Información, del que se me ha entregado una copia. Se me ha explicado en qué consiste, para qué sirve y cómo se realiza el estudio de investigación, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, mis derechos, y cómo se realizará el tratamiento de muestras y datos. Se me ha dado tiempo y ocasión para realizar preguntas que han sido atendidas.

Yo he tomado libremente la decisión de dar mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados en este proyecto de investigación. Sé que mis datos se tratarán de forma confidencial y que mis muestras y datos se identificarán con códigos. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a cualquier beneficio económico.

Se me ha avisado que puede ser necesario que se pongan en contacto conmigo para reunir más datos o muestras, proporcionarme información u otros motivos justificados.

SÍ NO Autorizo a que se pongan en contacto conmigo.

Datos de contacto:

Si sobrarian muestras cuando termine el proyecto de investigación, he sido informado sobre las opciones de destino de las muestras sobrantes. En este sentido:

SÍ NO Solicito la destrucción de las muestras sobrantes.

SÍ NO Autorizo la utilización de las muestras en estudios de investigación relacionados con éste.

SÍ NO Solicito eliminar mis datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

SÍ NO Autorizo la donación de las muestras sobrantes al Biobanco Andaluz para su utilización junto con los datos asociados en futuros proyectos de investigación relacionados o no con la enfermedad o proceso que yo sufro. He obtenido información adecuada sobre la finalidad y el lugar de conservación

de las muestras en el Biobanco Andaluz para la Investigación Biomédica, así como sobre la seguridad de mis muestras y datos.

SÍ NO Establezco restricciones al uso de las muestras sobrantes.

Restricciones:

SÍ NO Solicito eliminar mis datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

He sido informado sobre mi derecho a conocer mis datos genéticos y otros datos personales obtenidos en los estudios con mis muestras, siempre que no se hayan eliminado los datos que identifican la muestra, en cumplimiento de mi voluntad.

SÍ NO Autorizo recibir información sobre mis datos genéticos y otros datos personales.

Soy libre de retirar mi consentimiento para todos o sólo para algunos fines, en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello afecte a mi atención sanitaria.

NOTA: Márquese con una cruz.

En a de de

EL/LA DONANTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (solo en caso de Incapacidad del/de la donante)
Fdo.:	Fdo.:

RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO:**Título del Proyecto:****Investigador Principal:** Dr./Dra. _____ del Hospital/Centro _____

Yo, D./Dña. _____ retiro mi consentimiento para que se utilicen en este proyecto de investigación mis muestras y los datos asociados, en los siguientes términos.

Retiro mi consentimiento para todos los fines, solicitando:

- La destrucción de las muestras.
- Eliminar mis datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

Retiro mi consentimiento sólo para algunos fines, quedando en los siguientes términos a partir de esta fecha:

SÍ NO Autorizo a que se pongan en contacto conmigo para reunir más datos o muestras, proporcionarme información u otros motivos justificados.

Datos de contacto:

Si sobrarian muestras cuando termine el proyecto de investigación:

SÍ NO Solicito la destrucción de las muestras sobrantes.

SÍ NO Autorizo la utilización de las muestras en estudios de investigación relacionados con éste.

SÍ NO Solicito eliminar mis datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

SÍ NO Autorizo la donación de las muestras sobrantes al Biobanco Andaluz para su utilización junto con los datos asociados en futuros proyectos de investigación relacionados o no con la enfermedad o proceso que yo sufro.

SÍ NO Establezco restricciones al uso de las muestras sobrantes.
Restricciones:

SÍ NO Solicito eliminar mis datos identificativos de las muestras sobrantes para su utilización de forma anónima.

SÍ NO Autorizo recibir información sobre mis datos genéticos y otros datos personales.

NOTA: Márquese con una cruz.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA DONANTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de Incapacidad del/de la donante)
Fdo.:	Fdo.:

Anexo III: Aprobación por parte del Comité de ética de la investigación biomédica de la provincia de Granada (CIM/CEI Granada)



D. ANTONIO SALMERON GARCÍA, SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LA PROVINCIA DE GRANADA (CEIM/CEI GRANADA)

CERTIFICA:

Que tal y como consta en **Acta** de fecha **26 de mayo de 2014** este Comité dio el visto bueno al siguiente estudio

Título: " POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGF) EN NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA ASOCIADA A MIOPIA PATOLÓGICA Y VARIACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD", código interno Porta de Ética: 0085-N14.

- **IP. :** Cristina Lucía Dávila Fajardo
- **Protocolo:** Versión 1 de fecha 12/03/2014
- **HIP:** Versión 1 de fecha 12/03/2014
- **C.I:** Versión 1 de fecha 12/03/2014

Considerando que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la Investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y para que conste y surta efectos donde proceda, expido el presente en Granada al día de la fecha.

Lo que firmo en Granada a 6/09/2021

SALMERON
GARCIA ANTONIO
- 74666844N

Tramitado digitalmente por SALMERON
GARCIA ANTONIO - 74666844N
Resolución de inscripción en el CIEC nº 114/2021
por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de la Provincia de Granada
GARCIA ANTONIO SALMERON GARCIA
ANTONIO - 74666844N
Fecha 2021.09.06 11:05:11 +0200

