

Material Metodológico

De la Guía de Práctica Clínica Para las Distrofias Hereditarias de Retina



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Gobierno
de Canarias

ÍNDICE

1. Introducción.....	2
2. Metodología de elaboración.....	2
3. Material metodológico.....	5

1. Introducción

Este documento recoge la metodología de elaboración de la Guía de Práctica Clínica para las distrofias hereditarias de retina. Se incluyen, de forma detallada, las estrategias de búsqueda realizadas para cada una de las preguntas clínicas de la guía y las tablas de síntesis de evidencia de los estudios que constituyen el cuerpo de la evidencia en los que se fundamentan las recomendaciones de la GPC. Además se ha añadido un tercer apartado con la evaluación formal o juicio ponderado donde se explican los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas.

Este material metodológico junto con las versiones completa, resumida, guía rápida e información para pacientes se encuentra disponible en la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es).

2. Metodología de elaboración

La metodología empleada para el desarrollo de esta GPC se recoge en el Manual Metodológico “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud”,¹ que puede ser consultado en la página web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuíaSalud (www.guiasalud.es). Como evaluación interna constante para asegurar la calidad de esta GPC se ha utilizado la herramienta AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II*).²

A continuación, se describen las principales etapas seguidas en el proceso de elaboración de esta guía.

Constitución del grupo elaborador de la Guía

El grupo elaborador de la guía ha estado integrado por ocho oftalmólogos, dos genetistas clínicos, una neurofisióloga y una otorrinolaringóloga, así como un médico de familia, una farmacéutica clínica, dos metodólogos y tres representantes de los pacientes. Así mismo, se ha contado con la participación de una documentalista para las búsquedas bibliográficas y cinco metodólogos de apoyo para la consulta a pacientes, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, así como el desarrollo del estudio cualitativo con pacientes y la redacción de la guía. Además, se ha contado con un grupo de colaboradores expertos compuesto por dos neurofisiólogos, dos optometristas, una pediatra, dos psicólogos, un especialista en enfermedades raras, un médico de familia y un paciente, que han participado puntualmente en las diferentes etapas de elaboración de la guía y en la revisión de un primer borrador de la guía. Todo este grupo de trabajo ha sido dirigido por un equipo de coordinación clínica y metodológica.

Todas las personas que forman parte del equipo proporcionaron por escrito una declaración de intereses antes del inicio de la elaboración de la guía (Anexo 1).

Participación de los pacientes

Se ha realizado un esfuerzo importante por incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con DHR en el proceso de diseño y desarrollo de esta guía.³ Para ello, desde el inicio, se contó con la colaboración de la Federación de Asociaciones de Retinosis Pigmentaria de España (FARPE) y la Fundación Lucha Contra la Ceguera (FUNDALUCE).

Se contó con representantes de los pacientes tanto en el grupo de elaboración, en el grupo de expertos así como en el grupo de revisores externos de la guía.

Para ayudar a la identificación de los desenlaces de interés para los pacientes y a la selección de los críticos para la toma de decisión de acuerdo al sistema GRADE, de clasificación de la evidencia, se realizó un estudio piloto consistente en una consulta en tres rondas tipo Delphi a personas con DHR en el contexto de nuestro país.⁴

En paralelo, se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios, tanto cualitativos como cuantitativos, centrados en identificar el impacto de las DHR sobre la vida de las personas afectas la enfermedad y su entorno, sus experiencias, sus necesidades de información y apoyo, y sus valores y preferencias en cuanto a las opciones de manejo de la enfermedad.

Debido a los limitados resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica, se planteó realizar un estudio cualitativo en el contexto español consistente en entrevistas en profundidad con el objetivo de conocer cuáles son las experiencias, valores y preferencias de las personas y/o cuidadores con DHR y poder tenerlos en cuenta en el proceso de elaboración de las recomendaciones. Este estudio se llevó a cabo una vez que la literatura estuvo revisada para cada una de las preguntas abordadas en la guía, lo que permitió elaborar un guion para la entrevista ajustado al alcance de la guía y los resultados de la revisión bibliográfica. El guion incluyó además preguntas relacionadas con los problemas de salud autopercebidos, las necesidades de atención insatisfechas y las expectativas de tratamiento de los pacientes con DHR (para más información consultar el Anexo 4).

La información obtenida pudo tenerse en cuenta en los apartados de la EtR dedicados a los valores y preferencias y aceptabilidad por parte de los pacientes, así como en la elaboración de la pregunta nº 29 de la guía relativa a las necesidades de información y comunicación de los pacientes con DHR y sus cuidadores en relación con su problema de salud y proceso asistencial.

Por último, se ha contado con la colaboración de pacientes en el proceso de elaboración del material para pacientes incluido en esta guía (Anexo 2). Este documento ha sido desarrollado siguiendo en lo posible las directrices del capítulo 7 sobre cómo desarrollar versiones de guías para pacientes del manual del GIN (*Guidelines International Network*) para la implicación de pacientes y público en guías.⁵ Los representantes de los pacientes contribuyeron a definir la estructura y contenido del documento, las recomendaciones a incluir y su formato final.

Formulación de las preguntas

El grupo seleccionó 29 preguntas clínicas a responder en la guía, que fueron formuladas siguiendo el formato PICO (Paciente/Intervención/Comparación/ Outcome). Posteriormente, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ella.

Definición y valoración de los desenlaces críticos

Siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations),⁶ el grupo elaborador de la guía definió cuáles son los desenlaces de interés para las personas con DHR y valoró su importancia en una escala de uno a nueve (de menos a más importante).

Para ayudar a esta decisión se realizó un estudio piloto para conocer cuál es la importancia que les otorgan las personas con DHR a estos desenlaces.⁴

Búsqueda de la literatura

En una primera fase, se realizó una búsqueda de GPC y revisiones sistemáticas que, por su rigor y claridad, pudieran ser incluidas como fuente secundaria de evidencia para responder a algunos apartados concretos de la guía. Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas *TripDatabase*, *International Guidelines Library* (GIN), *National Guidelines Clearinghouse* (NGC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), CRD-DARE y la biblioteca Cochrane. En una segunda fase, cuando no se encontraron GPC o revisiones sistemáticas o cuando hubo que analizar si se habían publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas, se realizó una búsqueda ampliada de estudios primarios originales en las siguientes bases de datos electrónicas: *Medline/PreMedline*, vía *OvidSP*, *EMBASE*, vía *Elsevier*, *Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)*, vía *Web of Knowledge*, y el Registro de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane. Para las preguntas relativas a las áreas de psicología y educación se consultó adicionalmente la base de datos especializada *Psycinfo*. Las búsquedas se iniciaron en junio de 2014. Para identificar posibles estudios relevantes publicados durante el periodo de elaboración de la GPC, se ha consultado a todo el grupo de trabajo hasta el mes de junio de 2016, fecha de cierre del primer borrador de la guía.

La selección de estudios se ha realizado teniendo en cuenta los componentes del formato PICO de cada pregunta y el diseño de estudio definido para responder a la misma. En cuanto al idioma, se han tenido en cuenta aquellos estudios publicados en inglés o español.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Las GPC identificadas fueron valoradas con el instrumento AGREE II² y las revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR.⁸ La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales se

realizó utilizando las plantillas de lectura crítica desarrolladas por el SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).⁸

Para cada pregunta se ha sintetizado y valorado la evidencia global encontrada aplicando el sistema GRADE, presentando la información por desenlaces de interés. En algunos apartados de la guía se han resumido las recomendaciones formuladas en otras GPC de calidad o utilidad para los profesionales sanitarios implicados en el alcance de la guía. En estos casos se ha utilizado la denominación “Otras guías de práctica clínica”.

Los apartados que recogen los resúmenes de la evidencia reflejan los principales resultados de la literatura científica con una clasificación de la calidad de la evidencia, a excepción de aquellas ocasiones en las que no se han identificado estudios relevantes o se realizan comentarios de contextualización. En este último caso los apartados no se acompañan de calidad de la evidencia.

Formulación de las recomendaciones

Para la elaboración de las recomendaciones incluidas en la guía se ha valorado la calidad global y la magnitud de la evidencia disponible para responder a cada pregunta, junto a otros factores relevantes para la formulación de recomendaciones según recoge el marco estructurado de GRADE para la elaboración de GPC denominado EtR- de la Evidencia a la Recomendación.⁹

Para las intervenciones de las que no se dispone de evidencia y el grupo elaborador quiso resaltar un determinado aspecto, se formularon recomendaciones de buena práctica clínica basadas en la experiencia clínica y el acuerdo del grupo elaborador de la guía, que se han identificado con el símbolo √. El consenso sobre estas recomendaciones de buena práctica clínica se obtuvo de manera formal siguiendo una metodología transparente en una serie de rondas sucesivas de consulta tipo Delphi modificado.¹⁰

Revisión externa de la Guía

La revisión externa de la guía completa ha sido realizada por expertos de diferentes especialidades relacionadas con el manejo de las DHR. El propósito de esta revisión externa ha sido mejorar la calidad, asegurar la adecuación de las recomendaciones, diseminar la evidencia, así como evaluar su aplicabilidad y viabilidad. Los métodos empleados para realizar la revisión externa han sido escalas de evaluación y preguntas abiertas.

En la página web de GuíaSalud (www.guiasalud.es) está disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica, tablas de perfil de evidencia GRADE, tablas EtR y descripción del estudio cualitativo llevado a cabo sobre los valores y preferencia de los pacientes en España). En la misma página web existe también una versión resumida de la guía, de menor extensión.

Actualización de la Guía

Está prevista una actualización de la guía en plazos de tres a cinco años como máximo, o en un plazo de tiempo inferior si se dispone de nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la siguiente URL: <http://www.guiasalud.es>.

3. Material metodológico

Pregunta Clínica:

En pacientes en edad pediátrica que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrata or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	81

	Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Early Diagnosis/ 5. *Symptom Assessment/ 6. (Early detection of disease or primary diagnosis or Main diagnosis or predictor or clinical feature or Symptom or Sign).tw. 7. 4 or 5 or 6 8. 3 and 7 9. limit 8 to "all child (0 to 18 years)" 10. limit 9 to humans 11. limit 10 to (english or spanish) 12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy'	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2013	426

	OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'early diagnosis'/mj OR 'symptom assessment'/mj #9. 'early detection of disease' OR 'primary diagnosis' OR 'main diagnosis' OR predictor OR 'clinical feature' OR symptom OR sign:ab,ti #10. #8 OR #9 #11. #7 AND #10 #12. #7 AND #10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
SCI-Expanded, SSCI	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Título: (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular distrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	42

	blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: (Infant OR child OR preschool OR school OR adolescent) OR Título: (Infant OR child OR preschool OR school OR adolescent) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #7. #6 AND #5 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #8. Tema: ('early diagnosis' or 'symptom assessment') OR Título: ('early detection of disease' OR 'primary diagnosis' OR 'main diagnosis' OR predictor OR 'clinical feature' OR symptom OR sign) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #9. (#8 AND #7) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or	Inicio base de datos hasta 5 noviembre de 2014	5

	'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only #7. MeSH descriptor: [Symptom Assessment] this term only #8. (Early detection of disease or primary diagnosis or Main diagnosis or predictor or clinical feature or Symptom or Sign):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. (Infant or child or preschool or school or adolescent):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11. #5 and #9 and #10		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se ha encontrado evidencia científica que responda a estas preguntas de forma directa. La respuesta se ha basado en el documento elaborado por la Sociedad Española de Retina y Vítreo para el diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias de retina (1).

Fecha de la búsqueda:

13 de noviembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Participantes: Estudios llevados a cabo en personas de cualquier edad con Distrofia Hereditarias de Retina (ver listado), sea cual sea el sexo, la edad de inicio y gravedad de la enfermedad.

Los estudios con muestras heterogéneas de pacientes (no todos DHR) se incluyen si los resultados para los pacientes con DHR se dan por separado o si estos constituyen como mínimo un 80% de la muestra total.

Listado de Distrofias hereditarias de retina consideradas:

- Enfermedades hereditarias que cursan con ceguera nocturna
- Retinitis Pigmentosa (RP)
- Distrofia de Bastones y Conos (RCD)
- Formas atípicas de RP
- Formas localizadas o segmentarias de RP
- Formas sindrómicas de RP
- Coroideremia
- Atrofia Girata
- Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB)
- Enfermedades hereditarias que afectan primariamente a los conos
- Distrofias progresivas de conos (PCD) y Distrofias progresivas de conos y bastones (CORD)
- Disgenesias no progresivas de conos
- Monocromatismo congénito de bastones o Acromatopsia congénita (ACHM)
- Monocromatismo de conos:
- Monocromatismo de conos rojos y verdes
- Monocromatismo de conos azules ligado a X (BCM)
- Manejo de las distrofias y disgenesias de conos
- Distrofias maculares
- Mutaciones en ABCA4: Enfermedad de Stargardt (STDG1) y Fundus Flavimaculatus (FF)
- Mutaciones en ELOVL4: Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like (STGD3).

- Distrofia Corioidea Areolar Central (CACD)
- Distrofias maculares que cursan con drusas
- Drusas Dominantes (DD)
- Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby (SFD)
- North Carolina Macular Dystrophy (NCMD1)
- Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna (BCAMD)
- Distrofia Macular Oculta (OMD)
- Distrofia Viteliforme Macular de Best (DVMB o BEST1) y Bestrophinopatías
- Distrofias en patrón del Epitelio Pigmentario de la Retina: Distrofia en patrón en Alas de Mariposa; Distrofia Viteliforme del adulto o Distrofia foveomacular del adulto y otras.
- Distrofias vitreoretinianas
- El complejo Wagner-Stickler (WGN1, STL1, STL2 y SVD)
- Retinosquiasis Juvenil ligada a X (RS1)
- Enfermedad de Goldman-Favre (GFD) o Enhanced S-cone Syndrome (ESCS)
- Vitreoretinopatía Exudativa Familiar (FEVR)

Idioma: Publicados en inglés y español.

Diseño: Se incluyen guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas/meta-análisis, estudios experimentales y estudios observacionales.

Criterios de exclusión de los estudios:

Participantes: Se excluyen aquellos estudios realizados en personas de cualquier edad con Distrofia Hereditarias de Retina que no aparezca en el listado.

Se excluyen aquellos estudios con muestras heterogéneas de pacientes (no todos DHR) si los resultados para los pacientes con DHR no se dan por separado o si estos constituyen menos de un 80% de la muestra total.

Diseño: Se excluyen las revisiones narrativas, estudios de un solo caso, cartas al editor, resúmenes de congresos.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Coco-Martín R, Navarro R, Pinilla I, et al. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. 2a ed. Madrid: MacLine S.L, 2013.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

No se ha encontrado evidencia científica.

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: No se identificó evidencia científica disponible sobre qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR.
2. Balance entre beneficios y riesgos: El grupo de elaboración de la guía opina que los beneficios de tener en cuenta los signos y síntomas que se apuntan superan el posible perjuicio para el paciente.
3. Valores y preferencia de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, no se pudo obtener información al respecto.
4. Costes y uso de recursos: no se consideraron determinantes para formular las recomendaciones.

Las recomendaciones formuladas para esta pregunta son de buena práctica clínica y se tratan de directrices dirigidas a realizar una adecuada detección y un adecuado manejo de los primeros signos y síntomas asociados a las DHR, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

Pregunta Clínica:

En pacientes adultos que acuden a la atención primaria (o a urgencias), ¿qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Diagnosis/ 5. *Diagnosis, Differential/ 6. (primary diagnosis or Main diagnosis or Suspected diagnosis or predictor or clinical feature or Symptom or Sign or night vision).tw. 7. 4 or 5 or 6 8. 3 and 7 9. limit 8 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "all aged (65 and over)")	Inicio de base de datos hasta de noviembre de 2014	113

	10. limit 9 to humans 11. limit 10 to (english or spanish) 12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'diagnosis'/mj OR 'differential diagnosis'/mj #9. 'primary diagnosis' OR 'main diagnosis' OR 'suspected diagnosis' OR 'predictor' OR 'clinical feature' OR 'symptom' OR 'sign' OR 'night vision':ab,ti #10. #8 OR #9 #11. #7 AND #10 #12. #7 AND #10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	591
SCI-Expanded, SSCI	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	54

	vitreoretinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Título: (((('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: (Diagnosis or 'differential diagnosis') OR Título: ('primary diagnosis' OR 'main diagnosis' OR 'suspected diagnosis' OR predictor OR 'clinical feature' OR symptom OR sign OR 'night vision') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #7. #6 AND #5 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #8. Tema: (young adult OR adult OR middle aged) OR Título: (young adult OR adult OR middle aged) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #9. (#8 AND #7) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se ha encontrado evidencia científica que responda a estas preguntas de forma directa. La respuesta se ha basado en el documento elaborado por la Sociedad Española de Retina y Vítreo para el diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias de retina (1).

Fecha de la búsqueda:

13 de noviembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Coco-Martín R, Navarro R, Pinilla I, et al. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. 2a ed. Madrid: MacLine S.L, 2013.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

No se ha encontrado evidencia científica.

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: No se identificó evidencia científica disponible sobre qué conjunto de signos y síntomas debe despertar sospecha de DHR.
2. Balance entre beneficios y riesgos: El grupo de elaboración de la guía opina que los beneficios de tener en cuenta los signos y síntomas que se apuntan superan el posible perjuicio para el paciente.
3. Valores y preferencia de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, no se pudo obtener información al respecto.
4. Costes y uso de recursos: no se consideraron determinantes para formular las recomendaciones.

Las recomendaciones formuladas para esta pregunta son de buena práctica clínica y se tratan de directrices dirigidas a realizar una adecuada detección y un adecuado manejo de los primeros signos y síntomas asociados a las DHR, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.

Pregunta Clínica:

En pacientes con sospecha de DHR, ¿qué pruebas se deben realizar para confirmar o descartar el diagnóstico? ¿Por qué orden? ¿A quién?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *"Diagnostic Techniques and Procedures"/ or *Diagnostic Techniques, Ophthalmological/ 5. *Diagnosis/ 6. ((Diagnostic or diagnosis or diagnoses) adj2 (examination or examinations or utility or confirmation or usefulness)).tw. 7. *Vision Screening/ 8. ((Vision or visions or test or technique or techniques) adj2 (screening or screenings)).tw. 9. *Vision Tests/ 10. (vision adj2 (test or tests)).tw. 11. Or/4-10	Inicio de base de datos hasta octubre de 2014	95

	12. 3 and 11 13. limit 12 to (humans and (english or spanish)) 14. remove duplicates from 13		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'visual system examination'/mj OR 'diagnostic procedure'/mj OR 'diagnosis'/mj OR 'vision test'/mj #9. ((diagnostic OR diagnosis OR diagnoses) NEAR/2 (examination OR examinations OR utility OR confirmation OR usefulness)):ab,ti #10. ((vision OR visions OR test OR technique OR techniques) NEAR/2 (screening OR screenings)):ab,ti #11. (vision NEAR/2 (test OR tests)):ab,ti #12. #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13. #7 AND #12 #14. #7 AND #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2014	87
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all	Inicio de la base de datos hasta	9

	trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] this term only #7. MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Ophthalmological] this term only #8. MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only #9. MeSH descriptor: [Vision Screening] this term only #10. MeSH descriptor: [Vision Tests] this term only #11. ((diagnostic or diagnosis or diagnoses) near/2 (examination or examinations or utility or confirmation or usefulness)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. (vision near/2 (test or tests)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13. ((vision or visions or test or technique or techniques) near/2 (screening or screenings)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #14. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	octubre de 2014	
--	---	-----------------	--

	#15. #5 and #14		
SCI-Expanded, SSCI	#1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal)) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Título: (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: ('visual system examination' OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnosis' OR 'vision test') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #7. Título: (((diagnostic OR diagnosis OR diagnoses) NEAR/2 (examination OR examinations OR utility OR confirmation OR usefulness))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #8. Título: (((vision OR visions OR test OR technique OR techniques) NEAR/2 (screening OR screenings))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #9. Título: ((vision NEAR/2 (test OR tests))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #10. #9 OR #8 OR #7 OR #6 Índices=SCI-EXPANDED,	Inicio de la base de datos hasta octubre de 2014	1.129

	SSCI Período de tiempo=Todos los años #11. (#10 AND #5) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

La respuesta a esta pregunta clínica se ha basado en el documento de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (3) para las enfermedades hereditarias de retina y en varias publicaciones que recogen opiniones de expertos, una sobre el diagnóstico diferencial de las distrofia maculares hereditarias (15); otra sobre el diagnóstico genético y perfil molecular de pacientes con distrofia de retina en general en población española (2) u otras poblaciones, otra sobre XLR52 y otra más sobre imagen y electrofisiología clínica (12). Por otro lado, se identificaron 17 publicaciones en las que se recogían diversas cohortes, revisiones de casos y series de casos que incluyeron un total de 950 pacientes con diferentes DHR entre las que se encuentran la RP, coroideremia, el USH, las distrofias de conos y bastones, la distrofia foveomacular viteliforme, el síndrome de Stargardt o fundus flavimaculatus y la retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X. Las pruebas diagnósticas incluidas son: AV y sensibilidad al contraste, perimetría, retinografía de campo amplio, autofluorescencia, tomografía de coherencia óptica (OCT), electrorretinografía (ERG), EOG y potenciales evocados, óptica adaptativa y pruebas genéticas (5,7-9,11,13,14,16-18,20-24,26).

Fecha de la búsqueda:

20 de octubre de 2014 Medline, Premedline, Embase.
31 de octubre de 2014 SCI-Expanded, SSCI.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.
Para esta pregunta se incluyeron estudios sobre las siguientes pruebas diagnósticas: agudeza visual y sensibilidad al contraste, perimetría, retinografía de campo amplio, autofluorescencia, tomografía de coherencia óptica (OCT), electrorretinografía (ERG), electrooculograma (EOG) y potenciales evocados, óptica adaptativa y pruebas genéticas.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Akinci A, Oner O, Aktas Z, et al. Refractive errors and strabismus in children with laurence-moon-biedl syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009; 47: 26-28.
2. Bravo-Gil N, Méndez-Vidal C, Romero-Pérez L, et al. Improving the management of Inherited Retinal Dystrophies by targeted sequencing of a population-specific gene panel. Sci Rep 2016; 6: 23910.
3. Coco-Martín R, Navarro R, Pinilla I, et al. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las

enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. 2a ed. Madrid: MacLine S.L, 2013

4. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: An update. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 13-22.
5. Furino C, Boscia F, Cardascia N, et al. Fundus autofluorescence, optical coherence tomography and visual acuity in adult-onset foveomacular dystrophy. *Ophthalmologica* 2008; 222: 240-244.
6. Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, et al. High prevalence of mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007; 13: 1031-1037.
7. Gerth C, Wright T, Heón E, et al. Assessment of Central Retinal Function in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2007; 48: 1312–1318.
8. González-del Pozo M, Borrego S, Barragán I, et al. Mutation screening of multiple genes in Spanish patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa by targeted resequencing. *PLoS One* 2011; 6: e27894.
9. Hajali M, Fishman G a, Anderson RJ. The prevalence of cystoid macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1065-1068.
10. Iannaccone A, Kritchevsky SB, Ciccarelli ML, et al. Kinetics of visual field loss in Usher syndrome Type II. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 784-792.
11. Iijima H, Yamaguchi S, Kogure S, et al. Electroretinogram in cone dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 1991; 35: 453–466.
12. Kellner U. Imaging and the perspective of clinical electrophysiology. *Doc Ophthalmol* 2008; 116: 75–77.
13. Kelly JP, Crognale M a., Weiss AH. ERGs, cone-isolating VEPs and analytical techniques in children with cone dysfunction syndromes. *Doc Ophthalmol* 2003; 106: 289–304.
14. Kiser AK, Mladenovich D, Eshraghi F, et al. Reliability and consistency of visual acuity and contrast sensitivity measures in advanced eye disease. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 946–954.
15. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Ašmonienė V, et al. Inherited macular dystrophies and differential diagnostics. *Medicina (B Aires)* 2012; 48: 485-495.
16. Makiyama Y, Ooto S, Hangai M, et al. Macular Cone Abnormalities in Retinitis Pigmentosa with Preserved Central Vision Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *PLoS One* 2013; 8: e79447.
17. Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, et al. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Investig* 2012; 59: 1-11.
18. Moloney TP, O'Hagan S, Lee L. Ultrawide-field fundus photography of the first reported case of gyrate atrophy from Australia. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1561-3.
19. Nájera C, Millán J, Beneyto M, et al. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol* 1995; 12: 37-46.
20. Ogura S, Yasukawa T, Kato A, et al. Wide-field fundus autofluorescence imaging to evaluate retinal function in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1093-8.
21. Oh KT, Weleber RG, Stone EM, et al. Electroretinographic findings in patients with Stargardt disease and fundus flavimaculatus. *Retina* 2004; 24: 920-928.
22. Oishi A, Ogino K, Makiyama Y, et al. Wide-Field Fundus Autofluorescence Imaging of Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2013; 120: 1827-1834.
23. Sunness JS, Steiner JN. Retinal function and loss of autofluorescence in stargardt disease. *Retina* 2008; 28: 794–800.
24. Thiadens A a HJ, Phan TML, Zekveld-Vroon RC, et al. Clinical course, genetic etiology, and visual

outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 2012; 119: 819–826.

25. Tojo N, Nakamura T, Fuchizawa C, et al. Adaptive optics fundus images of cone photoreceptors in the macula of patients with retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 203–10.
26. Wabbels B, Demmler A, Paunescu K, et al. Fundus autofluorescence in children and teenagers with hereditary retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 36-45.
27. Young NM, Mets MB, Hain TC. Early diagnosis of Usher syndrome in infants and children. *American Journal of Otology* 1996; 17: 30-34.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 4: En pacientes con sospecha de DHR, ¿qué pruebas se deben realizar para confirmar o descartar el diagnóstico? ¿Por qué orden? ¿A quién?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Oh, 2004 Cohorte	Cohorte de 76 pacientes con enfermedad de Stargardt (STGD) que presentan variaciones en la secuencia de codificación del gen ABCA4. Los pacientes se dividieron en tres grupos según sus características Funduscópicas y Electrorretinográficas: (1) un ERG normal según los estándares del laboratorio; (2) anomalías mínimas de varilla o cono; (3) disfunción ERG severa.	Describir las características clínicas y de electrorretinograma (ERG) de una cohorte de pacientes con enfermedad de Stargardt (STGD) que presentan variaciones en la secuencia de codificación del gen ABCA4.	56 de 76 pacientes (y 77 de 152 alelos) mostraron variaciones en la secuencia de codificación que eran compatibles con las mutaciones que causan enfermedades de alta penetración. Los más comunes de estos fueron His423Arg (9), mutaciones frameshift (7), Ala1038Val (7) y Pro1380Leu (6). Aunque ningún paciente con His423Arg presentó ERGs normales, no se observó una correlación significativa entre las variaciones específicas de la secuencia y las características electrorretinográficas o la apariencia del fondo de ojo. Sin embargo, una fracción significativamente mayor	La realización de ERG y de ERG-P es aconsejable cuando exista sospecha de distrofia macular, aunque el ERG convencional puede ser normal o estar solo levemente alterado en muchas de las distrofia maculares, como la enfermedad de Stargardt, Best y distrofias viteliformes de la edad adulta.	Muy baja

			de los pacientes con estudios ERG normales no pudieron presentar variaciones detectables de la secuencia de codificación causante de la enfermedad en el gen ABCA4 identificado en cualquiera de los alelos ($P = 0,0006$).		
Wabbels, 2006 Casos y controles	Cincuenta pacientes de 2 a 16 años de edad con enfermedades hereditarias de la retina se analizaron mediante el uso de la ARH (angiografía de retina de Heidelberg). Veinte niños sanos (de 4 a 16 años de edad) sirvieron de control.	El objetivo de este estudio fue evaluar la factibilidad de registrar la FA en niños y adolescentes y definir los hallazgos típicos de la FA en diversas enfermedades hereditarias de la retina durante la niñez.	La enfermedad de Stargardt muestra una zona central ovalada de FA reducida, a menudo rodeada de AF más irregular. En los pacientes con la mejor enfermedad, se visualiza una estructura redonda central con FA intensa regular o irregular. Algunos pacientes con retinosquiasis ligada al cromosoma X muestran estructuras radiales centrales. En muchos pacientes con distrofias de cono de varilla, se presenta una zona central ovalada en forma de anillo con aumento de la FA. En la distrofia retiniana grave de inicio temprano (EOSRD) con mutaciones RPE65, el AF está completamente ausente, mientras que en otras formas de amaurosis congénita de Leber, el AF es normal.	La autofluorescencia se confirma como prueba imprescindible tanto en distrofias extensas como en distrofias maculares. Esta técnica puede ser de gran utilidad en niños.	Baja

González-del Pozo, 2011 Casos y controles	Cohorte de 102 pacientes españoles no relacionados afectados por arRP. La cohorte incluyó 98 pacientes con arRP sin mutaciones conocidas y 4 pacientes con arRP con 4 variantes patógenas, incluidos como controles positivos de mutaciones. Grupo control de 100 individuos.	Estudio genético de arRP (CERKL, CNGA1, CRB1, EYS, IDH3B, LRAT, MERTK, NR2E3, PDE6B, PRCD, PROM1, RGR, RHO, RLBP1, RPE65 y TULP1).	Las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico del DHR son: AV y sensibilidad al contraste, perimetría, retinografía de campo amplio, autofluorescencia, tomografía de coherencia óptica (OCT), electroretinografía (ERG), EOG y potenciales evocados, óptica adaptativa y pruebas genéticas. El diagnóstico genético es importante para confirmar o refinar el diagnóstico clínico, especialmente en el estudio de casos síndromicos o casos poco claros. Es recomendable también en la enfermedad de Stargardt, para el asesoramiento genético, la planificación familiar, en casos de sospecha de mujeres portadoras de enfermedades XL y será importante en un futuro para posibles tratamientos individualizados.	Actualmente en niños, casos dudosos, casos síndromicos, pacientes con enfermedad de Stargardt, mujeres en riesgo o diagnóstico confirmado de ser portadoras de RP ligada al cromosoma X y para la planificación familiar es conveniente valorar el diagnóstico genético. En un futuro el diagnóstico genético será importante para posibles tratamientos individualizados. El diagnóstico genético permite confirmar el diagnóstico e identificar portadores con riesgo de transmitir la enfermedad.	Muy baja
---	---	---	---	--	-----------------

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: la evidencia deriva de estudios de cohortes y revisiones de series de casos, considerándose la calidad global de la evidencia como muy baja.
2. Balance entre beneficios y riesgos: Se considera que el potencial beneficio de la realización de las pruebas indicadas para el diagnóstico o confirmación del diagnóstico supera los riesgos de las mismas.
3. Valores y preferencia de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, las pruebas cuentan con una valoración positiva por parte de los pacientes especialmente si tienen una finalidad diagnóstica.
4. Aceptabilidad: En el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, los pacientes perciben que las pruebas no están exentas de molestias específicas para las personas con DHR, o barreras por lo que resaltan los siguientes aspectos:
 - Que se facilite el acceso a las pruebas (por ejemplo, evitar el uso de pantallas con número para pasar a un servicio, ya que éstas no están adaptadas a los pacientes con baja visión o sin visión puesto que no son parlantes).
 - Que se adapte el lenguaje usado (por ejemplos, recibir referencias espaciales verbalmente específicas -a su derecha, delante, detrás...-, en lugar de gestuales).
 - Que el profesional sanitario acompañe a los pacientes en los traslados entre consultas y acceso a las pruebas, especialmente si la persona no va acompañada por un familiar o conocido.
 - Que se realicen pruebas adaptadas a las condiciones específicas de baja visión de cada patología y a su resto visual.
5. Factibilidad: Estas técnicas no suelen estar disponibles en todos los hospitales.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando las opciones que podrían ayudar al diagnóstico y confirmación de las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cómo debe hacerse el estudio electrofisiológico? ¿A quién hay que pedirselo? ¿Qué pruebas hay que solicitar?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. electrophysiological examinations.tw. 5. *Electrooculography/ 6. *Electroretinography/ 7. *Evoked Potentials/ 8. *Evoked Potentials, Visual/ 9. electrophysiological report.tw. 10. (electroretinogram or electro-oculogram).tw. 11. (Electrophysiological adj2 (study or examination or report)).tw. 12. (Visual Evoked Potential or Electroretinography or Electro-oculogram or Electrooculography or Pattern-Electroretinogram or Ganzfeld-Electroretinogram or Multifocal-Electroretinogram).tw. 13. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 14. 3 and 13	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	199

	15. *Diagnosis/ 16. *Diagnostic Techniques, Ophthalmological/ 17. ("diagnoses and examination" or diagnostic or diagnoses or diagnosis).tw. 18. 15 or 16 or 17 19. 14 and 18 20. limit 19 to (humans and (english or spanish)) 21. remove duplicates from 20		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'electrophysiological examinations':ab,ti #9. 'electrooculography'/mj OR 'electroretinography'/mj OR 'evoked visual response'/mj OR 'evoked response'/mj #10. 'electrophysiological report' OR electroretinogram OR 'visual evoked potential' OR electroretinography OR 'electro oculogram' OR electrooculography OR 'pattern electroretinogram' OR 'ganzfeld electroretinogram' OR 'multifocal electroretinogram':ab,ti #11. (electrophysiological NEAR/2 (study OR	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	392

	examination OR report)):ab,ti #12. #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13. 'diagnosis'/mj OR 'visual system examination'/mj #14. 'diagnoses and examination' OR diagnostic OR diagnoses OR diagnosis:ab,ti #15. #13 OR #14 #16. #7 AND #12 AND #15 #17. #7 AND #12 AND #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
WOK	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: ('electrophysiological examinations') OR Tema: ('electrooculography' OR 'electroretinography' OR 'evoked visual response' OR 'evoked response') OR Título: ('electrophysiological report' OR electroretinogram OR 'visual evoked potential' OR electroretinography OR 'electro oculogram' OR electrooculography OR 'pattern electroretinogram' OR 'ganzfeld electroretinogram' OR 'multifocal electroretinogram') OR Título:((electrophysiological NEAR/2 (study OR examination OR report))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Tema: ('diagnosis' OR 'visual system examination') OR Título: ('diagnoses and examination' OR diagnostic	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	125

	OR diagnoses OR diagnosis) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. (#3 AND #2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. 'electrophysiological examinations':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7. MeSH descriptor: [Electrooculography] this term only #8. MeSH descriptor: [Electroretinography] explode all trees #9. MeSH descriptor: [Evoked Potentials, Visual] this term only #10. MeSH descriptor: [Evoked Potentials] this term only #11. 'electrophysiological report' or electroretinogram or 'visual evoked potential' or electroretinography or 'electro	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	6

	oculogram' OR electrooculography or 'pattern electroretinogram' or 'ganzfeld electroretinogram' or 'multifocal electroretinogram':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. (electrophysiological near/2 (study or examination or report)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 #14. MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only #15. MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Ophthalmological] this term only #16. "diagnoses and examination" or diagnostic or diagnoses or diagnosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #17. #14 or #15 or #16 #18. #5 and #13 and #17		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

Para el desarrollo de esta pregunta se ha tomado como referencia los estándares o indicaciones que la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica y Visión (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision-ISCEV) ha establecido para la realización de todas y cada una de las pruebas electrofisiológicas, de tal manera que los resultados sean interpretables por otra persona, reproducibles y comparables con otros que sean realizados por otro equipo profesional (1-5).

Fecha de la búsqueda:

17 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. Doc Ophthalmol 2013; 126: 1-7.

2. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). Doc Ophthalmol 2012; 124: 1-13.
3. Marmor MF, Brigell MG, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). Doc Ophthalmol 2011; 122: 1-7.
4. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell M, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). Doc Ophthalmol 2015; 130: 1-12.
5. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). Doc Ophthalmol 2010; 120: 111-119.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

No se ha encontrado evidencia científica.

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.
2. Aceptabilidad: en el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, los participantes consideraron estas pruebas como molestas pero aceptables, especialmente si tienen una finalidad diagnóstica. Expresaron determinadas barreras a la hora de someterse a las pruebas que se traducen en las siguientes demandas:
 - Que se facilite el acceso a las pruebas (por ejemplo, evitar el uso de pantallas con número para pasar a un servicio, ya que éstas no están adaptadas a los pacientes con baja visión o sin visión puesto que no son parlantes).
 - Que se adapte el lenguaje usado (por ejemplo, recibir referencias espaciales verbalmente específicas -a su derecha, delante, detrás, etc.-, en lugar de gestuales).
 - Que el profesional sanitario acompañe a los pacientes en los traslados entre consultas y acceso a las pruebas, especialmente si la persona no va acompañada por un familiar o conocido.
 - Que se realicen pruebas adaptadas a las condiciones específicas de baja visión de cada patología y a su resto visual.
3. Factibilidad: la electrofisiología no está disponible en todos los hospitales de referencia.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones de buena práctica considerando las opciones que podrían ayudar al diagnóstico y confirmación de las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	*Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 1 or 2 *Diagnosis/ - primary diagnosis.tw. ((Main or primary) adj2 diagnosis).tw. (dagnosis or diagnoses).tw. 4 or 5 or 6 or 7 3 and 8 - limit 9 to humans - limit 10 to (english or spanish)	Desde inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	71

	12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj # 2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'diagnosis'/mj #9. 'primary diagnosis':ab,ti # 10. ((main OR primary) NEAR/2 diagnosis):ab,ti #11. dagnosis OR diagnoses:ab,ti #12. #8 OR #9 OR #10 OR #11	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	106

	#13. #7 AND #12 #14. #7 AND #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
SCI-SSCI	#1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal)))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Título: (((('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: (diagnosis) OR Título: ('primary diagnosis') OR Título: (((main OR primary) NEAR/2 diagnosis)) OR Título: (dagnosis OR diagnoses) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años	Desde inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	747

	#7. (#6 AND #5) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or 'bestrophinopathy' or 'bestrophinopathies' or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only #7. primary diagnosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) # 8. ((Main or primary) near/2 diagnosis):ti,ab,kw (Word variations have been	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	15

	searched) # 9. (diagnosis or diagnoses):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10. #6 or #7 or #8 or #9 #11. #5 and #10 in Trials		
--	--	--	--

Fecha de la búsqueda:

18 de noviembre de 2014 Medline, Premedline, Embase, SCI-SSCI.
18 de noviembre de 2014 Cochrane.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ander G, Gorin MB, Polkinghorne PJ, et al. Detection of the Carrier State of X-Linked Retinoschisis. Am J Ophthalmol 1988; 105: 590-595.
2. Bonnet C, El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches. Curr Opin Neurol 2012; 25: 42-49.
3. Boon CJF, Van Den Born LI, Visser L, et al. Autosomal recessive bestrophinopathy: Differential diagnosis and treatment options. Ophthalmology 2013; 120: 809-820.
4. Bowles K, Cukras C, Turriff A, et al. X-linked retinoschisis: RS1 mutation severity and age affect the ERG phenotype in a cohort of 68 affected male subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 9250-9256.
5. Budiene B, Liutkeviciene R, Zaliuniene D. Best vitelliform macular dystrophy: literature review. Open Med 2014; 784-795.
6. Carr R. Congenital stationary nightblindness. Trans Am Ophthalmol Soc 1974; LXXII: 448-487.
7. Cheung M, Nune G, Wang M, et al. Detection of Localized Retinal Dysfunction in a Choroideremia Carrier. Am J Ophthalmol 2004; 415: 189-191.
8. De Laey J. Leber's congenital amaurosis. Bull Soc Belge Ophtalmol 1991; 241: 41-50.
9. Dryja T, Hahn L, Reboul T, et al. Missense mutation in the gene encoding the ? subunit of rod transducin in the Nougaret form of congenital stationary night blindness. Nat Genet 1996; 13: 358-360.
10. Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: An update. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7: 13-22.

11. Fishman G. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. *Arch Ophthalmol* 1976; 94: 2061-67.
12. Fundación Retina España. PREVARET: Estudio Epidemiológico Sobre La Prevalencia De Las Enfermedades Distrofías De La Retina. <http://retina.es/retina/index.php/informacion-arm-a-fre/proyectos-cientificos/741-prevaret> (2012).
13. Furgoch M, Mewes-Arès J, Radziwon A, et al. Molecular genetic diagnostic techniques in choroideremia. *Mol Vis* 2014; 20: 535-544.
14. Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 40.
15. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 7.
16. Hayasaka S, Shoji K, Kanno C. Differential diagnosis of diffuse choroidal atrophies, diffuse choriocapillaris atrophy, choroideremia, and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Retina* 1985; 5: 30-37.
17. Kim DY, Mukai S. X-linked juvenile retinoschisis (XLRS): a review of genotype-phenotype relationships. *Semin Ophthalmol* 2013; 28: 392-396.
18. Kurstjens J. Choroideremia and Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Doc Ophthalmol* 1965; 19: 1.
19. Liutkevičienė R, Lesauskaitė V, Ašmonienė V, et al. Inherited macular dystrophies and differential diagnostics. *Medicina (B Aires)* 2012; 48: 485-495.
20. Lyon M. Gene action in X chromosome of mouse. *Nature* 1996; 190: 372-373.
21. Macdonald I, Smaoui N, Seabra M. Choroideremia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (eds) *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, 2014, pp. 1-12.
22. Miyake Y, Yagasaki K, Horiguchi M, et al. Congenital Stationary Night Blindness With Negative Electroretinogram. *Arch Ophthalmol* 1996; 104: 1013-1020.
23. Mura M, Sereda C, Jablonski M, et al. Clinical and functional finding in choroideremia due to complete deletion of the CHM gene. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1109-1113.
24. North V, Gelman R, Tsang SH. Juvenile-onset macular degeneration and allied disorders. *Dev Ophthalmol* 2014; 53: 44-52.
25. Querques G, Zerbib J, Georges A, et al. Multimodal analysis of the progression of Best vitelliform macular dystrophy. *Mol Vis* 2014; 20: 575-592.
26. Rao V, Cohen G, Oprian D. Rhodopsin mutation G90D and a molecular mechanism for congenital night blindness. *Nature* 1994; 367: 639-642.
27. Renner AB, Kellner U, Cropp E, et al. Choroideremia: variability of clinical and electrophysiological characteristics and first report of a negative electroretinogram. *Ophthalmology* 2006; 113: 2066.e1-10.
28. Ripps H. Night blindness revisited: from man to molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 23: 588-609.
29. Rubin M. Choroideremia: study of a family and literature review. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 563-574.
30. Seabra M, Brown M, Goldstein J. Retinal degeneration in choroideremia?: Deficiency of Rab ge. *Science (80-)* 1993; 259: 377-381.
31. Simunovic M. The cone dystrophies. *Eye* 1998; 12: 553-565.
32. Strom TM, Nyakatura G, Apfelstedt-sylla E, et al. An L-type calcium-channel gene mutated in incomplete X-linked congenital stationary night blindness. *Nat Genet* 1998; 19: 260-263.
33. Takki K. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia. *Br J Ophthalmol* 1974; 58: 53.
34. Walia S, Fishman G a. Natural history of phenotypic changes in Stargardt macular dystrophy.

Ophthalmic Genet 2009; 30: 63-68.

35. Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, et al. Congenital stationary night blindness with myopia: a clinico-pathologic study. Doc Ophthalmol 1986; 63: 55-62.
36. Wilson D, Weleber R, Green W. Ocular clinicopathologic study of gyrate atrophy. Am J Ophthalmol 1991; 111: 24-33.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 6: ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de las DHR más frecuentes?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Kurstjens, 1965 Estudio observacional	Estudio de 45 pacientes (28 miopes, 12 emétopes y cuatro hipermetropes; en uno no se determinó la refracción). La emetropía se observó principalmente en los casos incipientes. En 11 de los 13 pacientes en los que se realizó el seguimiento de la refracción, se observó progresión de la miopía durante el período de observación.	Estudio de la atrofia girata de la coroides y de la retina. Variables de resultado: miopía, tasa de cataratas.	13 pacientes tuvieron atrofia girata de la coroides y de la retina, de los cuales 11 fueron examinados. Las principales quejas se encontraron como resultado de la miopía y la ceguera nocturna que se producían en las primeras etapas de la vida. Se encontró miopía en 11 casos; un porcentaje relativamente grande de estos casos mostró progresión de la miopía. Alta tasa de cataratas complicadas en la atrofia girata; este tipo de cataratas se encontró en seis de los 13 pacientes.	La atrofia girata comienza con nictalopía en la primera década de la vida seguida de pérdida de CV periférico y de AV, con miopía elevada, astigmatismo y catarata subcapsular. En el FO se observan parches circulares de atrofia corioidea confluentes en la periferia que se extienden desde la retina anterior a la posterior. Las lesiones permanecen separadas entre sí por bordes finos de pigmento que le dan un aspecto festoneado a la periferia de la retina muy característico de la enfermedad.	Muy baja

			La asociación de la atrofia girata con heterocroma complicada (Fuchs) se observó en una paciente femenina.		
Ander, 1988 Estudio observacional	8 familias	Estudio de la retinosquiasis ligada al cromosoma X en ocho familias.	Determinamos el grado de interacción supresora entre los conos-bastones en 11 portadores y ocho portadores potenciales de retinosquiasis ligada al cromosoma X en ocho familias. A pesar de las pruebas oftalmoscópicas y funcionales normales, todos los portadores heterocigotos demostraron una ausencia completa de interacción normal entre los conos y los bastones. De los portadores heterocigotos potenciales, tres tuvieron interacciones normales, dos no tuvieron interacciones detectables y dos produjeron resultados técnicamente insatisfactorios. Esta falta de interacciones entre los conos y los bastones permite identificar clínicamente a los individuos heterocigotos y tiene implicaciones sobre el origen de este trastorno hereditario.	A veces, en la edad adulta se observa la desaparición de los cambios quísticos del área macular, con aparición de una alteración más extensa del EPR subyacente, y finalmente desarrollo de una lesión atrofica macular inespecífica.	Baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

Calidad global de la evidencia: la evidencia consiste en aproximaciones descriptivas, cohortes reducidas, series de casos y casos aislados por lo que la calidad global de la evidencia se considera muy baja. En la actualidad, la gran parte de los estudios se centran en la investigación genética y sobre las bases moleculares de la mutación genética relacionada con el objetivo de una mejor comprensión de cuadro clínico.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando las opciones que podrían ayudar al diagnóstico y confirmación de las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Qué signos y síntomas deben hacernos sospechar que estamos ante una distrofia hereditaria de la retina sindrómica?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Early Diagnosis/ 5. (Early diagnosis or Early Detection of Disease or Primary diagnosis or Suspected diagnosis or predictor or Clinical feature or Symptom or Sign).tw. 6. *Diagnosis/ 7. 4 or 5 or 6 8. *Syndrome/ 9. (Syndrome or syndromic or symptom cluster-	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	64

	based approach).tw. 10. (symptom adj5 clusters).tw. 11. 8 or 9 or 10 12. 3 and 7 and 11 13. limit 12 to (humans and (english or spanish)) 14. remove duplicates from 13		
WOK	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone") OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone") OR ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: (syndrome) OR Título: ((symptom NEAR/5 clusters) OR (syndrome OR syndromic OR 'symptom cluster-based approach')) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años #3. Tema: (('early diagnosis' or diagnosis)) OR Título: (('early diagnosis' OR 'early detection of disease' OR 'primary diagnosis' OR 'suspected diagnosis' OR predictor OR 'clinical feature' OR symptom OR sign)) Índices=SCI-EXPANDED	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	246

	Período de tiempo=Todos los años # 4. (#3 AND #2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'early diagnosis'/mj #9. 'early diagnosis' OR 'early detection of disease' OR 'primary diagnosis' OR 'suspected diagnosis' OR predictor OR 'clinical feature' OR symptom OR sign:ab,ti #10. 'diagnosis'/mj #11. #8 OR #9 OR #10 #12. 'syndrome'/mj	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	469

	#13. syndrome OR 'syndromic diagnosis' OR 'symptom cluster-based approach':ab,ti #14. (symptom NEAR/2 clusters):ab,ti #15. #12 OR #13 OR #14 #16. #7 AND #11 AND #15 #17. #7 AND #11 AND #15 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrate' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	0

	#6. MeSH descriptor: [Early Diagnosis] this term only #7. 'early diagnosis' or 'early detection of disease' or 'primary diagnosis' or 'suspected diagnosis' or predictor or 'clinical feature' or symptom or sign:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only #9. #6 or #7 or #8 #10. MeSH descriptor: [Syndrome] this term only #11. (symptom near/5 clusters):ti,ab,kw or syndrome or syndromic or 'symptom cluster-based approach':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. #10 or #11 #13. #5 and #9 and #12		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

Para el desarrollo de esta pregunta se han considerado estudios de series de casos y opiniones de expertos en relación a las DHR sindrómicas más frecuentes.

Fecha de la búsqueda:

4 de diciembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Akinci A, Oner O, Aktas Z, et al. Refractive errors and strabismus in children with laurence-moon-biedl syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2009; 47: 26-28.
2. Alshareef R a., Bansal AS, Chiang A, et al. Macular atrophy in a case of abetalipoproteinemia as only ocular clinical feature. Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie 2015; 50: e43–e46.
3. Álvarez-Satta M, Castro-sánchez S, Valverde D. Alström syndrome: current perspectives. Appl Clin

Genet 2015; 8: 171–179.

4. Bande M, Pose S, Treus A, et al. Síndrome de Kearns-Sayre : manifestaciones oftalmológicas. *Ann Pediatr* 2015; 82: e151–3.
5. Beales P, Elcioglu N, Woolf A, et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. 1999; 437–446.
6. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 20.
7. Dammeyer J. Development and characteristics of children with Usher syndrome and CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1292–1296.
8. Duker J, Belmont J, Bosley T. Angioid streaks associated with abetalipoproteinemia. Case report. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1173–4.
9. Esteves F, Dolz-Marco R, Hernández-Martínez P, et al. Pattern dystrophy of the macula in a case of steinert disease. *Case Rep Ophthalmol* 2013; 4: 129–33.
10. Farmer S, Longstreth WJ, Kalina R, et al. Fleck retina in Kjellin's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 45–50.
11. Finsterer J, Frank M. Diabetes in Kearns-Sayre Syndrome: More Common than Anticipated. *Can J Diabetes* 2015; 39: 253.
12. Fleischhauer J, Njoh WA, Niemeyer G. Syndromic retinitis pigmentosa: ERG and phenotypic changes. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222: 186–190.
13. Folz S, Trobe J. The peroxisome and the eye. *Surv Ophthalmol* 1991; 35: 353–68.
14. Grant C a, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41: 103–10.
15. Guerriero S, Scirucchio V, De Blasi R, et al. Chorioretinal lacunae: pathognomonic findings for Aicardi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010; 21: e1–3.
16. Hooper A, Burnett J. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 423.
17. Iannaccone A, Kritchevsky SB, Ciccarelli ML, et al. Kinetics of visual field loss in Usher syndrome Type II. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 784–792.
18. Iannaccone A, Vingolo EM, Rispoli E, et al. Electroretinographic alterations in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 8–13.
19. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, et al. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina* 1993; 13: 1129–35.
20. Knopp C, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann T, et al. Syndromic ciliopathies: From single gene to multi gene analysis by SNP arrays and next generation sequencing. *Mol Cell Probes* 2015; 29: 299–307.
21. Lee J, Hegele R a. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: A framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 333–339.
22. Lund C, Bjørnvold M, Tuft M, et al. Aicardi syndrome: an epidemiologic and clinical study in Norway. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 182–6.e3.
23. M'hamdi O, Redin C, Stoetzel C, et al. Clinical and genetic characterization of Bardet-Biedl syndrome in Tunisia: Defining a strategy for molecular diagnosis. *Clin Genet* 2014; 85: 172–177.
24. Martel JN, Rutar T, Lujan BJ, et al. Chorioretinal architecture in Aicardi syndrome: an optical coherence tomography and fluorescein angiography study. *J AAPOS* 2011; 15: 308–10.
25. Mets MB, Young NM, Pass a, et al. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am*

Ophthalmol Soc 2000; 98: 237–242; discussion 243–245.

26. Nowak V, Bremner F, Massey L, et al. Kjellin syndrome: hereditary spastic paraplegia with pathognomonic macular appearance. *Pr Neurol* 2014; 14: 278–9.
27. Puech B, Lacour A, Stevanin G, et al. Kjellin syndrome: long-term neuro-ophthalmologic follow-up and novel mutations in the SPG11 gene. *Ophthalmology* 2011; 118: 564–73.
28. Rinaldi E, Cotticelli L, Di Meo A, et al. Ocular findings in Refsum's disease. *Metab Pediatr Ophthalmol* 1981; 5: 149–54.
29. Saleh SI, Mady S a., Al-Ghanem MM, et al. Bardet-Biedl syndrome: Clinical, endocrinological and imaging evaluation of three unrelated Bedouin children. *Med Princ Pract* 1998; 7: 230–236.
30. Sanabria MR, Coco RM. Sjögren-Larsson Syndrome. *Ophthalmology* 2011; 118: 2101–2102.
31. Savige J, Sheth S, Leys A, et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 703–709.
32. Sigesmund D, Weleber R, Pillers D, et al. Characterization of the ocular phenotype of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Ophthalmology* 1994; 101: 856–65.
33. Sirisena ND, Thalgahagoda S, Abeyagunawardena A, et al. Novel COL4A3 gene mutations in a consanguineous family with autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrology* 2015; 20: 580–580.
34. Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders; a clinical and genetic study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1957; 113: 1–112.
35. Sohar E. A heredo-familial syndrome characterized by renal disease, inner ear deafness, and ocular changes. *Harefuah* 1954; 47: 161–2.
36. Sperling MA, Hiles DA, Kennerdell JS. Electroretinographic responses following vitamin A therapy in A-beta-lipoproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 342–51.
37. Steinberg S, Raymond G, Braverman N, et al. Peroxisome Biogenesis Disorders, Zellweger Syndrome Spectrum. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (eds) *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>.
38. Tarantola RM, Nguyen V, Agarwal A. Characterization of Kjellin Syndrome using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence. *Retin Cases Br Reports* 2011; 5: 49–55.
39. Valente E, Dallapiccola B, Bertini E. Joubert syndrome and related disorders. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1879–88.
40. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–8.
41. Wong A, Héon E. Helicoid peripapillary chorioretinal degeneration in abetalipoproteinemia. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 250–1.
42. Young NM, Mets MB, Hain TC. Early diagnosis of Usher syndrome in infants and children. *American Journal of Otology* 1996; 17: 30–34.
43. Zylbermann R, Silverstone B, Brandes E, et al. Retinal lesions in Alport's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980; 17: 255–60.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 7: ¿Qué signos y síntomas deben hacernos sospechar que estamos ante una distrofia hereditaria de la retina sintomática?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Sigesmund, 1994 Estudio observacional	Veintiún pacientes con un diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne y cinco pacientes con distrofia muscular de Becker.	El propósito de este estudio es definir el fenotipo ocular asociado con mutaciones en Xp21, el gen locus de la distrofia muscular de Duchenne. Se realizaron exámenes oftalmológicos, incluyendo electroneuroretinogramas (ERGs). Los resultados de los electroneuroretinogramas se correlacionaron con el análisis de ADN del paciente.	La mayoría de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker tienen ERG escotópicos anormales. Los pacientes con deleciones en la región central del gen tuvieron cambios más severos en ERG. Este estudio apoya las investigaciones previas de que la distrofina puede jugar un papel en la neurotransmisión retiniana. La presencia de un aumento de la pigmentación macular y ERG fototópicos normales distingue a los pacientes con mutaciones de distrofia muscular Duchenne de otros trastornos de la retina ligados al cromosoma X con ERG negativo.	La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad XL que se caracteriza por debilidad muscular proximal progresiva. El 95% de los pacientes habrá perdido la capacidad para caminar a la edad de 12 años y la mortalidad es del 95% a los 20 años. La distrofina, el producto del gen mutado en esta enfermedad se ha encontrado depositada en la capa plexiforme externa de la retina y puede ser importante en la neurotransmisión retiniana. La mayor parte de los pacientes tienen ERG con amplitudes subnormales, hiperpigmentación focal de la mácula; pero son normales la AV, la visión de color y la función de los músculos extraoculares.	Muy baja
Beales, 1999	Estudio transversal	Se revisaron los criterios para mejorar la	Síndrome de Bardet-Biedl: se concluyó que se debe	El síndrome de Bardet-Biedl es la 2ª DHR	Muy baja

Transversal	mediante cuestionario administrado a personas con síndrome de Bardet-Biedl (n=109) y sus familias	detección del síndrome de Bardet-Biedl.	sospechar de síndrome de Bardet-Biedl ante la presencia de RP progresiva que no aparece hasta la adolescencia, y que asocia obesidad troncular, hipogonadismo, polidactilia y/o braquisindactilia, ceguera nocturna, retraso psicomotor, del lenguaje y alteraciones del comportamiento. Síndrome Lawrence-Moon: Menos frecuente, se diferencia del síndrome de Bardet-Biedl en que asocia paraparesia espástica progresiva y debilidad muscular distal ambas de aparición tardía y que no presenta polidactilia.	sindrómica en frecuencia. Los signos y síntomas oculares y sistémicos aparecen en la adolescencia. Asocia obesidad troncular, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y/o braquisindactilia entre otros. Algunas DHR sindrómicas como el síndrome de Lawrence-Moon, USH, Refsum, y las Hipo/abetalipoproteinemias, pueden asociar trastornos del movimiento, del equilibrio y/o de la marcha entre otros.	
Mets, 2000 Estudio observacional	Evaluación de 48 pacientes niños con trastornos auditivos y preverbales graves para detectar el síndrome de Usher mediante exámenes oftalmológicos, incluyendo pruebas electróretinográficas.	Duración: 2 años de seguimiento. Variables de resultados: evaluación audiológica, oftalmológica y vestibular.	5 de los 48 pacientes con síndrome de Usher fueron diagnosticados y recibieron implantes cocleares. Varias DHR asocian sordera y degeneración retiniana, siendo el USH el más frecuente. Algunas DHR sindrómicas como el síndrome de Lawrence-Moon, USH, Refsum, y las Hipo/abetalipoproteinemias, pueden asociar trastornos del movimiento, del	Múltiples síndromes asocian sordera y degeneración retiniana, aunque el USH es de los más frecuentes. Todos los neonatos con sordera preverbal neurosensorial severa y profunda, deberían ser estudiados para descartar el USH, a través de un examen oftalmológico que incluya test neurofisiológico. Se inicia en el periodo neonatal, como resultado tanto de la malformación de órganos como de la	Muy baja

			equilibrio y/o de la marcha entre otros. Algunas DHR sindrómicas como el síndrome de Senior-Loken, el síndrome de Bardet-Biedl y el síndrome Cerebro-Hepato-Renal pueden asociar alteraciones renales. El Síndrome Kearns Sayre se asocia a distintas formas de degeneración retiniana (se ha descrito RP típica y también atrofia similar a la que produce la distrofia corioidea areolar central), oftalmoplejia externa progresiva, fatiga muscular, insuficiencia mitral alteraciones en el electrocardiograma (bloqueo auriculoventricular), diabetes, dismorfias faciales y/o retraso psicomotor. El síndrome de Zellweger causa manifestaciones oftálmicas incluyen opacificación corneal, catarata, glaucoma, RP y atrofia óptica. Los cambios y pérdidas visuales son progresivos. Puede presentarse pérdida de	disfunción peroxisomal que causa un deterioro progresivo. Los hallazgos oculares incluyen cataratas, glaucoma, RP, nistagmus, opacidad corneal y atrofia del nervio óptico. Los cambios y pérdida visuales son progresivos. Puede presentarse pérdida de audición neurosensorial. Puede producirse criptorquidia e hipospadias y clitoromegalia. La función del sistema nervioso central está gravemente afectada y sufren un retraso psicomotor profundo. Síndrome Refsum del adulto o heredopatía atáctica polineuritiforme: Esta enfermedad es completamente diferente del Refsum infantil. Es un trastorno hereditario en el que el ácido fitánico se acumula en los tejidos y suero. Presenta RP progresiva, sordera, alteraciones del movimiento y del equilibrio, alteraciones gustativas y olfativas, neuropatía sensoriomotora, ictiosis, arritmias cardíacas y hasta un 35% de los pacientes presentan metacarpianos o	
--	--	--	--	--	--

			audición neurosensorial. El síndrome Refsum del adulto presenta RP progresiva, sordera, alteraciones del movimiento y del equilibrio, alteraciones gustativas y olfativas. Para el diagnóstico precoz se realizará una analítica de sangre sobre los niveles elevados de ácido fitánico. En la hipo/abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig, existen niveles bajos de apoproteína B lo que conduce a alteraciones en el equilibrio, debilidad muscular, ataxia, oftalmoplejía y también asocia degeneración pigmentaria de la retina. El síndrome de Alstrom cursa con degeneración pigmentaria retiniana, sordera neurosensorial, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.	metatarsianos cortos. Para el diagnóstico precoz en estos casos nos apoyaremos en analíticas de sangre que muestren esos niveles elevados de ácido fitánico. Hipo/abetalipoproteinemias o enfermedad de Bassen-Kornzweig: El déficit de vitaminas liposolubles origina alteraciones neurológicas como la ataxia espinocerebelosa y otras como la RP. Cursa con ataxia, oftalmoplejía, alteración del equilibrio y debilidad muscular. Síndrome de Alström: Es otra ciliopatía AR que cursa con degeneración pigmentaria retiniana, sordera neurosensorial, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Los primeros síntomas aparecen en la infancia, con una gran variabilidad en cuanto a la gravedad y la evolución clínica incluso dentro de la misma familia.	
Fleischhauer, 2005 Estudio observacional	Revisión retrospectiva de los historiales clínicos de 82 pacientes vistos	Duración: estudio retrospectivo de los últimos 20 años. Variables de resultados: Respuestas	Algunas DHR sindrómicas como el síndrome de Lawrence-Moon, USH, Refsum, y las Hipo/abetalipoproteinemias,	La ausencia de signos oftalmológicos evidentes en la exploración de un caso con sospecha de DHR, no excluye el	Muy baja

	en los últimos 20 años con RP síndromico (SRP). Los datos clínicos se compararon con los cambios en el ERG. Se diagnosticó SRP en pacientes con los siguientes síndromes: Usher (45 pacientes), Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB, 17 pacientes), Kearns-Sayre (10), Batten (6), Refsum (3), Senior-Loken (1).	aisladas de varilla, respuestas mixtas de varilla cónica y respuestas cónicas aisladas. Cambios oftalmoscópicos, diagnóstico de formas síndromicas basada en ERG.	pueden asociar trastornos del movimiento, del equilibrio y/o de la marcha entre otros. Algunas DHR síndromicas como el síndrome de Senior-Loken, el síndrome de Bardet-Biedl y el síndrome Cerebro-Hepato-Renal pueden asociar alteraciones renales. El Síndrome Kearns Sayre se asocia a distintas formas de degeneración retiniana (se ha descrito RP típica y también atrofia similar a la que produce la distrofia corioidea areolar central), oftalmoplejia externa progresiva, fatiga muscular, insuficiencia mitral alteraciones en el electrocardiograma (bloqueo auriculoventricular), diabetes, dismorfias faciales y/o retraso psicomotor. El síndrome de Senior-Loken produce RP y nefronoptosis. El síndrome de Alstrom cursa con degeneración pigmentaria retiniana,	diagnóstico. Se recomiendan test de Electroneurofisiología para aproximarnos al diagnóstico. USH: recomiendan los test electroneurofisiológicos auditivos, vestibulares y oftalmológicos para confirmar precozmente el diagnóstico ante la sospecha de USH. Síndrome Kearns Sayre: es una enfermedad mitocondrial que comienza a dar sus manifestaciones pronto en la vida y que asocia degeneración retiniana (se ha descrito RP típica y también atrofia similar a la que produce la distrofia corioidea areolar central), oftalmoplejia externa progresiva que produce una ptosis palpebral muy severa, fatiga muscular, insuficiencia mitral y alteraciones en el electrocardiograma (bloqueo aurículo-ventricular) entre otras. Síndrome de Senior-Loken: Ciliopatía que produce degeneración pigmentaria	
--	---	--	---	--	--

			sordera neurosensorial, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.	tapetoretiniana y nefronoptosis. Síndrome de Alström: Es otra ciliopatía AR que cursa con degeneración pigmentaria retiniana, sordera neurosensorial, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. Los primeros síntomas aparecen en la infancia, con una gran variabilidad en cuanto a la gravedad y la evolución clínica incluso dentro de la misma familia.	
Dammeyer, 2012 Estudio observacional	26 niños con síndrome de Usher y 17 niños con síndrome de CHARGE.	El objetivo del estudio es describir las características de desarrollo de los niños con síndrome de Usher y síndrome de CHARGE, respectivamente. Variables de resultado: Se obtuvieron datos sobre las características de desarrollo y se exploraron las asociaciones entre la sordoceguera (pérdida sensorial doble), el desarrollo motor (edad de caminar), las habilidades del lenguaje y el resultado	Síndrome de Charge: presenta coloboma, ceguera, atresia de coanas, malfunción vestibular y auditiva, retraso del crecimiento y del desarrollo psicomotor, déficit intelectual y alteración de pares craneales. Se encontró discapacidad intelectual y/o retraso del lenguaje en el 42% de los niños con síndrome de Usher y el 82% de los niños con síndrome de CHARGE. La discapacidad intelectual se asoció con retraso del lenguaje y edad para caminar para ambos grupos.		Muy baja

		intelectual de estos niños para cada grupo independientemente.			
--	--	--	--	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: la calidad de los estudios seleccionados fue baja o muy baja, lo que determinó la fuerza de la recomendación.
2. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes asociados.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando qué signos y síntomas de sospecha presentan las DHR sindrómicas.

Pregunta Clínica:

¿Cuándo está indicado realizar un estudio genético en personas con DHR? ¿Cómo se debe realizar?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Genetic Testing/ 5. ((Predisposition adj2 Testing Genetic) or (Predictive adj2 Genetic Testing) or (Genetic adj2 (Screening or Screenings)) or (Testing adj2 Predictive Genetic)).tw. 6. Genetic Predisposition Testing.tw. 7. genetic analysis.tw. 8. (gene testing or genetic characterization).tw. 9. 4 or 5 or 6 or 7 or 8	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	207

	10. 3 and 9 11. limit 10 to (humans and (english or spanish)) 12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'genetic screening'/mj #9. predisposition NEAR/2 'testing genetic' OR predictive NEAR/2 'genetic testing' OR genetic NEAR/2 'screening or screenings' OR (testing NEAR/2 'predictive genetic'):ab,ti #10. 'genetic predisposition testing' OR 'genetic analysis':ab,ti #11. 'gene testing' OR 'genetic	Inicio de la base de datos hasta diciembre 2014	248

	characterization':ab,ti #12. #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13. #7 AND #12 #14. #7 AND #12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentosa' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. predisposition near/2 'testing genetic' or predictive near/2 'genetic testing' or genetic	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	10

	near/2 'screening or screenings' or (testing NEAR/2 'predictive genetic'):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7. 'genetic predisposition testing' or 'genetic analysis':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. 'gene testing' or 'genetic characterization' #9. #6 or #7 or #8 #10. #5 and #9		
WOK	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular) OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone") OR ((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone") OR ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años #2. Título: (((predisposition NEAR/2 "testing genetic")) OR Título: (((predictive NEAR/2 "genetic testing")) OR Título: (((screening or screenings) NEAR/2 genetic))) OR Título: (((testing NEAR/2 "predictive genetic")) OR Título: (('genetic predisposition testing' or 'genetic analysis')) OR Título: ('genetic predisposition testing' or 'genetic analysis')) Índices=SCI-EXPANDED Período de	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	444

	tiempo=Todos los años #3.Tema: (Genetic Testing) OR Título: ('gene testing' OR 'genetic characterization') Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años #4. #3 OR #2 Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años #5. (#4 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

La respuesta a esta pregunta clínica se basa, por un lado, en la Orden SSI/2065/2014, de cartera de servicios comunes del SNS, que plantea un marco general para la aplicación de los estudios genéticos diagnósticos (21) y, por otro, en 55 documentos identificados que recogen opiniones de expertos (n=30) y estudios observacionales (n=25) en pacientes con diferentes DHR entre las que se encuentran la RP, coroideremia, el USH, las distrofias de conos y bastones, la enfermedad de Stargardt, la ACL, la vitreorretinopatía exudativa familiar y el síndrome de Bardet-Biedl. Para conocer el listado de los genes implicados en DHR consultar RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/>).

Fecha de la búsqueda:

4 de diciembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Audo I, Bujakowska KM, Leveillard T, et al. Development and application of a next-generation-sequencing (NGS) approach to detect known and novel gene defects underlying retinal diseases. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 8.
2. Bhatti MT. Retinitis pigmentosa, pigmentary Retinopathies, and Neurologic Diseases.
3. Bong C, Potrata B, Hewison J, et al. Attitudes of patients and relatives/carers towards genetic testing for

inherited retinal disease. *Eye (Lond)* 2010; 24: 1622–1625.

4. Chan S, Freund PR, MacDonald I. Advances in the genetics of eye diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 25: 645–52.
5. Chang S, Vaccarella L, Olatunji S, et al. Diagnostic challenges in retinitis pigmentosa: genotypic multiplicity and phenotypic variability. *Curr Genomics* 2011; 12: 267–75.
6. Combs R, McAllister M, Payne K, et al. Understanding the impact of genetic testing for inherited retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1–5.
7. Downs K, Zacks DN, Caruso R, et al. Molecular testing for hereditary retinal disease as part of clinical care. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 252–258.
8. Drenser KA, Dailey W, Vinekar A, et al. Clinical presentation and genetic correlation of patients with mutations affecting the FZD4 gene. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1649–1654.
9. Forsythe E, Beales PL. Bardet–Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 8–13.
10. Fu Q, Wang F, Wang H, et al. Next-Generation Sequencing–Based Molecular Diagnosis of a Chinese Patient Cohort With Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2013; 54: 4158.
11. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, et al. ABCA4 Gene Screening by Next-Generation Sequencing in a British Cohort. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2013; 54: 6662.
12. Furgoch M, Mewes-Arès J, Radziwon A, et al. Molecular genetic diagnostic techniques in choroideremia. *Mol Vis* 2014; 20: 535–544.
13. Gillespie RL, Hall G, Black GC. Genetic testing for inherited ocular disease: delivering on the promise at last? *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42: 65–77.
14. Golovleva I, Köhn L, Burstedt M, et al. Retinal Degenerative Diseases. 2010; 664: 1–6.
15. Goodwin P. Hereditary retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 255–262.
16. Hanein S, Perrault I, Gerber S, et al. Leber congenital amaurosis: Comprehensive survey of the genetic heterogeneity, refinement of the clinical definition, and genotype-phenotype correlations as a strategy for molecular diagnosis. *Hum Mutat* 2004; 23: 306–317.
17. Jaijo T, Aller E, Beneyto M, et al. Estudio genético molecular del síndrome de Usher en España. 2005; 1: 285–289.
18. Khan A, Al-Mesfer S, Al-Turkmani S, et al. Genetic analysis of strictly defined Leber congenital amaurosis with (and without) neurodevelopmental delay. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1724–1728.
19. Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer a E, et al. Frequency of Usher Syndrome in Two Pediatric Populations: Implications for genetic screening of Deaf and Hard of Hearing Children. *Genet Med* 2011; 12: 512–516.
20. Koenekeop RK, Lopez I, Den Hollander AI, et al. Genetic testing for retinal dystrophies and dysfunctions: Benefits, dilemmas and solutions. *Clin Exp Ophthalmol* 2007; 35: 473–485.
21. Li S, Shen T, Xiao X, et al. Detection of CRB1 mutations in families with retinal dystrophy through phenotype-oriented mutational screening. *Int J Mol Med* 2014; 913–918.
22. MacDonald IM, Tran M, Musarella MA. Ocular genetics: current understanding. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 159–196.
23. McKibbin M, Ahmed M, Allsop MJ, et al. Current understanding of genetics and genetic testing and information needs and preferences of adults with inherited retinal disease. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1058–1062.
24. Ministerios de Sanidad SS e I. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los

anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actuali. 2014.

25. Pradhan M, Hayes I, Vincent A. An audit of genetic testing in diagnosis of inherited retinal disorders: a prerequisite for gene-specific intervention. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 703–711.
26. Ruddle J. Gene testing for the next generation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42: 1–1.
27. Scanga HL, Nischal KK. Genetics and Ocular Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 555–565.
28. Shanks ME, Downes SM, Copley RR, et al. Next-generation sequencing (NGS) as a diagnostic tool for retinal degeneration reveals a much higher detection rate in early-onset disease. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 274–280.
29. Stone E, Ho CY. Genetic testing for inherited heart disease. *Arch Ophtalmol* 2007; 125: 205–212.
30. Stone E. Leber Congenital Amaurosis—A Model for Efficient Genetic Testing of Heterogeneous Disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 791–811.
31. Stroh E. Taking the family history in genetic disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 340–346.
32. Sutherland J, Day M. Genetic counseling and genetic testing in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 343–350.
33. Sutherland JE, Day M a. Advantages and disadvantages of molecular testing in ophthalmology. *Expert Rev Ophthalmol* 2011; 6: 221–245.
34. Thiadens A, Klaver C. Genetic Testing and Clinical Characterization of Patients with Cone-Rod Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6904–6905.
35. Wang DY, Chan WM, Tam POS, et al. Gene mutations in retinitis pigmentosa and their clinical implications. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 5–16.
36. Wang X, Wang H, Sun V, et al. Comprehensive molecular diagnosis of 179 Leber congenital amaurosis and juvenile retinitis pigmentosa patients by targeted next generation sequencing. *J Med Genet* 2013; 50: 674–688.
37. Wiggs J, Pierce E. Genetic testing for inherited eye disease: who benefits? *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 9–10.
38. Willis T, Potrata B, Ahmed M, et al. Understanding of and attitudes to genetic testing for inherited retinal disease: a patient perspective. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1148–1154.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 8: ¿Cuándo está indicado realizar un estudio genético en personas con DHR? ¿Cómo se debe realizar?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Stone, 2007 Casos y controles	Estudio de casos y controles genéticos moleculares Casos=642 individuos con el diagnóstico clínico de LCA Control=200 individuos	Los pacientes fueron revisados para detectar variaciones en la secuencia causante de la enfermedad en ocho genes.	Los datos demuestran que una estrategia de cribado escalonada que combina la detección alelo-específica con la secuenciación automática de ADN puede aumentar la eficacia de la detección de mutaciones autosómicas recesivas cuádruple en comparación con la secuenciación de ADN sola. Sin embargo, la alta tasa de mutaciones únicas observadas en este estudio (77%) sugiere que la secuenciación del ADN seguirá siendo una parte importante de la estrategia global si se quiere lograr una alta sensibilidad.	En el pasado, aunque los clínicos se daban cuenta de que una prueba genética puede permitir proporcionar asesoramiento más preciso sobre una enfermedad, la mayoría tendía a subestimar el valor de este asesoramiento a menos que hubieran tenido experiencia específica en casos concretos.	Muy baja
Downs, 2007 Estudio	Estudio de mutaciones genéticas de 8 genes (se	El objetivo del estudio es describir	Las pruebas moleculares pueden confirmar un	Pertinencia de asociar el asesoramiento genético pre-	Baja

genético	realizaron un total de 350 pruebas)	las pruebas clínicas moleculares para las degeneraciones retinianas hereditarias, resaltando los resultados, la interpretación y la educación del paciente.	diagnóstico clínico, identificar el estado de portador y confirmar o descartar la presencia de una mutación familiar en parientes no asintomáticos en riesgo. Debido a que las mutaciones causales no pueden ser identificadas en todos los pacientes con enfermedades retinianas, es esencial que los pacientes sean asesorados antes de realizar las pruebas con respecto a los beneficios y limitaciones de esta herramienta diagnóstica emergente.	y post-test a la práctica de estudios genéticos diagnósticos en DHR. La utilidad clínica del diagnóstico genético radica en la confirmación, mejora (refinamiento) o reclasificación del diagnóstico clínico y en el asesoramiento genético a la familia. Asociar el asesoramiento genético previo y posterior a la práctica de estudios genéticos diagnósticos en DHR parece pertinente.	
----------	-------------------------------------	---	--	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: la evidencia disponible deriva de diversas cohortes, series de casos y revisiones de casos aislados, considerándose la calidad global de la evidencia como muy baja.
2. Valores y preferencias de los pacientes: se identificaron varios estudios que exploran los valores y preferencias de pacientes con DHR y sus familiares sobre las pruebas genéticas. Los principales resultados se resumen a continuación:

En el estudio llevado a cabo en Reino Unido por Willis et al. (38), la mayoría (90%) consideró la prueba buena o muy buena y que se sometería a ella si se la ofrecieran. Además, el 87% consideraba que la prueba debe ser ofrecida sólo después de que el individuo ha recibido asesoramiento genético de un profesional.

En esta misma línea, los encuestados en Bong et al. (3) consideraron que las pruebas genéticas deben estar disponible para todos los afectados (92%) y también para los familiares no afectados (78%), además, la mayoría afirmó que la prueba genética debería estar disponible sólo después del asesoramiento genético (72%). Las principales razones dadas a favor de la prueba fueron: identificar un nuevo tratamiento (89%), ayudar en la comprensión de la causa de la discapacidad visual (81%), confirmar la forma en que se hereda la condición (78%), y predecir el futuro función visual (75%).

En Combs et al. (6), los entrevistados, tanto afectados como no afectados, pertenecientes a familias con DHR de Reino Unido, expresaron puntos de vista principalmente positivos sobre la prueba genética, destacando beneficios tales como la confirmación del diagnóstico, la información sobre los riesgos y una preparación mejor para el futuro (6). En la misma línea, en otro estudio realizado en los Estados Unidos de América con pacientes con USH, estos informaron de que las pruebas genéticas tienen importantes implicaciones positivas para la seguridad de la infancia, la planificación de la educación, el asesoramiento genético y el tratamiento (23).

En otro estudio realizado en Reino Unido por McKibbin et al. (23) los pacientes manifestaron que la información derivada de las pruebas genéticas deberían darse en una consulta cara a cara y acompañada de un formato accesible para las personas con discapacidad (19).

En el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, los pacientes confirmaron los valores y preferencias ya señalados en la literatura.

3. Costes y uso de recursos: El coste actual de la NGS oscila entre los 500 y los 1500€, incluidos los costes de personal y de amortización de los equipos, para estudios con paneles de genes. La aparición de la tecnología, su potente capacidad para identificar mutaciones y causas genéticas en enfermedades genéticamente heterogéneas, permite secuenciar de un modo razonablemente rápido y a un coste

moderado un elevado número de genes. Las actuales técnicas de NGS permiten caracterizar un elevado porcentaje de casos (alrededor del 50%) incluso sin tener un diagnóstico clínico previo muy preciso y ayudar al diagnóstico oftalmológico y al asesoramiento genético.

4. Accesibilidad: Existe un desigual reparto de los servicios de genética dotados de la tecnología NGS disponible para el estudio de las DHR en el territorio nacional.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones sobre las pruebas genéticas en las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cuándo está indicado el asesoramiento genético en personas con DHR? ¿cómo se debe realizar?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	*Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 1 or 2 *Preimplantation Diagnosis/ ((Genetic Diagnoses or Genetic Diagnosis or Diagnoses or Screening or Screenings) adj2 Preimplantation).tw. ((Diagnosis or Diagnoses) adj2 Genetic).tw. 4 or 5 or 6	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	50

	8. 3 and 7 9. limit 8 to (humans and (english or spanish)) 10. remove duplicates from 9		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'prenatal diagnosis'/mj #9. (('genetic diagnoses' OR 'genetic diagnosis' OR diagnoses OR screening OR screenings) NEAR/2 preimplantation):ab,ti #10. ((diagnosis OR diagnoses) NEAR/2 genetic):ab,ti #11. #8 OR #9 OR #10 #12. #7 AND #11 #13. #7 AND #11 AND ([english]/lim OR	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	82

	[spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
SCI, SSCI	#1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal)))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #4. Título: (((('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #5. #4 OR #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #6. Tema: ('prenatal diagnosis') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #7. Título: (preimplantation NEAR/2 diagnoses OR screening OR screenings) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	277

	#8. Título: (genetic NEAR/2 diagnosis OR diagnoses) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #9. Título: ('genetic diagnoses' OR 'genetic diagnosis') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #10. #9 OR #8 OR #7 OR #6 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #11. (#10 AND #5) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	0

	macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Preimplantation Diagnosis] this term only #7. ((Genetic Diagnoses or Genetic Diagnosis or Diagnoses or Screening or Screenings) near/2 Preimplantation):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. ((Diagnosis or Diagnoses) near/2 Genetic):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. #5 and #9		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

La respuesta a estas preguntas clínicas se basa, por un lado, en la Orden SSI/2065/2014, de Cartera de Servicios Comunes del SNS (16) y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB) (9) y, por otro, en 21 documentos identificados que recogen opiniones de expertos (n=7) y estudios observacionales (n=14) en pacientes con diferentes DHR entre las que se encuentran la RP, coroideremia, el USH, las distrofias de conos y bastones, la ACL, la vitreorretinopatía exudativa familiar y la distrofia macular de Sorby.

Fecha de la búsqueda:

18 de noviembre de 2014 Medline y Premedline, Embase, SCI, SSCI.

18 de noviembre de 2014 Cochrane.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ayuso C, Dal-Ré R. Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras. In: Ayuso C, Dal-Ré R, Palau F (eds) Ética en la investigación de las

enfermedades raras. Madrid: Ergon, 2016, pp. 57–73.

2. Branham K, Yashar BM. Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. *Clin Genet* 2013; 84: 183–189.
3. Bong C, Potrata B, Hewison J, et al. Attitudes of patients and relatives/carers towards genetic testing for inherited retinal disease. *Eye (Lond)* 2010; 24: 1622–1625.
4. Combs R, McAllister M, Payne K, et al. Understanding the impact of genetic testing for inherited retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 1–5.
5. Downs K, Zacks DN, Caruso R, et al. Molecular testing for hereditary retinal disease as part of clinical care. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 252–258.
6. Eden M, Payne K, Combs RM, et al. Valuing the benefits of genetic testing for retinitis pigmentosa: a pilot application of the contingent valuation method. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1051–1056.
7. Evans K, Gregory CY, Er AFRY, et al. The role of molecular genetics in the prenatal diagnosis of retina I dystrophies. *Eye* 1995; 9: 24–28.
8. Heon E. Predictive DNA testing in ophthalmology: View 1. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 633–635.
9. Jefatura del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. 2007.
10. Kimberling WJ, Hildebrand MS, Shearer a E, et al. Frequency of Usher Syndrome in Two Pediatric Populations: Implications for genetic screening of Deaf and Hard of Hearing Children. *Genet Med* 2011; 12: 512–516.
11. MacDonald IM, Tran M, Musarella MA. Ocular genetics: current understanding. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 159–196.
12. Mackey D, Heon E, Webster A. Predictive DNA testing in ophthalmology: View 2. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 633.
13. Mackey D. -Overview. Predictive DNA testing in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 637–8.
14. McKibbin M, Ahmed M, Allsop MJ, et al. Current understanding of genetics and genetic testing and information needs and preferences of adults with inherited retinal disease. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1058–1062.
15. Mezer E, Sutherland J, Goei SL, et al. Utility of molecular testing for related retinal dystrophies. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophtalmologie* 2006; 41: 190–196.
16. Ministerios de Sanidad SS e I. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actuali. 2014.
17. Potrata B, McKibbin M, Lim JN, et al. 'To perpetuate blindness!': attitudes of UK patients with inherited retinal disease towards genetic testing. *J Community Genet* 2014; 5: 215–22.
18. Pradhan M, Hayes I, Vincent A. An audit of genetic testing in diagnosis of inherited retinal disorders: a prerequisite for gene-specific intervention. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 703–711.
19. Schwartz M, Rosenberg T. Prenatal diagnosis of choroidemia. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 33–6.
20. Sutherland J, Day M. Genetic counseling and genetic testing in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 343–350.
21. Willis T, Potrata B, Ahmed M, et al. Understanding of and attitudes to genetic testing for inherited retinal disease: a patient perspective. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1148–1154.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 9: ¿Cuándo está indicado el asesoramiento genético en personas con DHR? ¿cómo se debe realizar?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Mckibbin, 2014 Estudio cualitativo	50 adultos con enfermedades hereditarias de la retina de Reino Unido.	Estudio cualitativo con entrevistas en profundidad cara a cara realizado en Reino Unido para conocer qué entienden los pacientes con enfermedades hereditarias de la retina acerca de la genética y las pruebas genéticas y sus necesidades de información y preferencias para la divulgación de los resultados de las pruebas genéticas.	Los pacientes manifestaron que la información derivada de las pruebas genéticas debería darse en una consulta cara a cara y acompañada de un formato accesible para las personas con discapacidad. Casi todos los participantes querían obtener un diagnóstico preciso y saber las consecuencias de su enfermedad. Especialmente querían conocer y comprender los patrones de herencia y el riesgo para su descendencia.		Baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: la evidencia deriva de diversas opiniones de expertos, cohortes, revisiones de casos y series de casos de baja o muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación.
2. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes asociados.
3. Valores y preferencias: Se identificaron varios estudios relacionados con los valores y preferencias de pacientes y familiares de pacientes con DHR sobre el asesoramiento. Los principales resultados se resumen a continuación:

En el estudio desarrollado por Willis et al. (21) llevado a cabo en Reino Unido, la mayoría (90%) consideró la prueba buena o muy buena y que se sometería a ella si se la ofrecieran. Además, el 87% consideraba que la prueba debe ser ofrecida sólo después de que el individuo ha recibido asesoramiento genético de un profesional. En esta misma línea, en el estudio de Bong et al. (3), los encuestados consideraron que las pruebas genéticas deben estar disponibles para todos los afectados (92%) y también para los familiares no afectados (78%), además, la mayoría afirmó también que la prueba genética debería estar disponible sólo después del asesoramiento genético (72%). Prácticamente la totalidad de los pacientes y los familiares de pacientes del estudio de Mezer et al. (15), realizado en Canadá, están completamente de acuerdo con el hecho de que el individuo debe ser educado y aconsejado sobre la naturaleza de la prueba antes de someterse a esta.

Por último, en el estudio llevado a cabo en Reino Unido por McKibbin et al. (14) los pacientes manifestaron que la información derivada de las pruebas genéticas deberían darse en una consulta cara a cara y acompañada de un formato accesible para las personas con discapacidad (10).

En el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, los pacientes confirmaron los valores y preferencias ya señalados en la literatura. Aparte de los beneficios señalados previamente, todas las personas entrevistadas valoraron positivamente la posibilidad de tener información preconcepcional que les permita planificar sus decisiones reproductivas.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es el rol del médico de atención primaria en la atención de las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline, Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Professional Practice/ 5. *Primary Health Care/ 6. (primary adj2 (health care or healthcare or care)).tw. 7. (non-specialist or family practice).tw. 8. 4 or 5 or 6 or 7	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	4

	9. 3 and 8 10. limit 9 to (humans and (english or spanish)) 11. remove duplicates from 10		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'professional practice'/mj OR 'primary health care'/mj #9. (primary NEAR/2 ('health care' OR healthcare OR care)):ab,ti #10. 'non specialist' OR 'family practice':ab,ti #11. #8 OR #9 OR #10 #12. #7 AND #11 #13. #7 AND #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	9

	[embase]/lim		
WOK	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) OR Título: (((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))OR Título: (((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))) OR Título: (((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))) OR Título: (((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR Título: (((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy'OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: (Primary Health Care) OR Título: (('health care" or healthcare or care) NEAR/2 primary) OR Título: ((non-specialist or family practice)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. (#2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	3
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	0

	dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Primary Health Care] this term only #7. ((primary) near/2 (health care or healthcare or care)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. (non-specialist or family practice):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. #5 and #9		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se ha identificado ningún estudio que explore el rol del médico de atención primaria en el seguimiento y control de las DHR. La respuesta a esta pregunta se basa, por tanto, en el documento del Ministerio de

Sanidad y Política Social publicado en 2009 sobre los servicios comunes del SNS en el que se especifica (anexo II) la cartera de servicios comunes de atención primaria y, por tanto, el rol del médico de atención primaria dentro del actual sistema (1). El grupo elaborador ha seleccionado aquellos servicios que se pueden ofrecer desde atención primaria para el adecuado seguimiento y control de los pacientes con DHR, además de los cuidados recomendados para la población general.

Fecha de la búsqueda:

10 de diciembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Ministerio de Sanidad y Política Social. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y procedimiento para su actualización.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

No se ha encontrado evidencia científica.

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Las recomendaciones formuladas para esta pregunta recogidas a continuación se han elaborado a partir de un documento que describe la cartera de servicios comunes de atención primaria y son de buena práctica clínica puesto que no hay evidencia que las sustente.

1. Balance entre beneficios y riesgos. Todos los procedimientos valorados en este apartado están destinados a describir el adecuado seguimiento y control de los pacientes con DHR en atención primaria, de acuerdo a los servicios actuales.
2. Valores y preferencias: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, se observó que los pacientes valoran que el médico de atención primaria:

- Se centre en las capacidades y posibilidades de automanejo
 - Les recomiende dirigirse a las asociaciones de profesionales y pacientes y a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), donde pueden tener acceso a información y recursos específicos para las DHR
 - Para aquellos que cumplen criterios de baja visión pero no de ceguera legal, les informe sobre la baja visión y los recursos disponibles para ellos
 - Les deriven o faciliten el acceso a la atención psicológica en el momento del diagnóstico y en los momentos de pérdida de visión o de complicaciones que supongan un empeoramiento de las capacidades y de la calidad de vida
 - Les deriven o faciliten el acceso al trabajador social a la hora de un tratamiento global de los problemas derivados de las DHR.
 - Atienda a sus comorbilidades
 - Les escuche y aprenda a lo largo del tiempo
 - Realice un seguimiento de su enfermedad, les ofrezcan el “acompañamiento” y les facilite el acceso a los servicios de oftalmología
 - Les de pautas de autocuidados, alimentación y de estilo de vida adaptadas a su enfermedad.
3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios disponibles.
4. Viabilidad: en la actualidad, solo tienen acceso a la ONCE aquellos pacientes que cumplen los requisitos de ceguera legal.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando el rol del médico de atención primaria en el seguimiento y control del tratamiento de las personas con DHR.

Pregunta Clínica:

¿Con qué periodicidad deben ser valorados las personas con DHR en oftalmología?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Ophthalmology/ 5. *Physician's Practice Patterns/ 6. Ophthalmology specialist.tw. 7. *Disease Management/ 8. Ophthalmologist.tw. 9. management disease.tw. 10. 4 or 5 or 6 or 7 or 9	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	35

	11. 3 and 10 12. limit 11 to (humans and (english or spanish)) 13. remove duplicates from 12		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6#12 #7 AND #10 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim #8. 'ophthalmology'/mj OR 'clinical practice'/mj OR 'disease management'/mj OR 'ophthalmologist'/mj #9. 'ophthalmology specialist' OR 'management disease' OR ophthalmologist:ab,ti #10. #8 OR #9	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	102

	#11. #7 AND #10		
WOK	#1. Tema: (('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))) OR Título: (((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: (Ophthalmology or Disease Management or Physician's Practice Patterns or ophthalmologist or clinical practice) OR Título: ('ophthalmology specialist' or 'management disease' or ophthalmologist) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. (#2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	329

Resultado de la búsqueda:

No se ha identificado ningún estudio que explore la periodicidad adecuada con la que los pacientes con DHR deben ser evaluados en oftalmología. Sin embargo, algunos estudios y documentos sobre las características así como sobre el curso natural de la enfermedad (1-21), pueden dar algunas pistas sobre los periodos críticos en la evolución de la enfermedad.

Fecha de la búsqueda:

28 e noviembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Berson E, Sandberg M, Rosner B, et al. Natural course of retinitis pigmentosa over a three-year interval. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 240–51.
2. Berson E. Electroretinographic findings in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31: 327–48.
3. Berson EL. Retinitis pigmentosa: The Friedenwald lecture. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659–1676.
4. Carr R. Congenital stationary nightblindness. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1974; LXXII: 448–487.
5. Coco-Martín R, Navarro R, Pinilla I, et al. Guía clínica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. 2a ed. Madrid: MacLine S.L, 2013.
6. Flynn MF, Fishman G a, Anderson RJ, et al. Retrospective longitudinal study of visual acuity change in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 2001; 21: 639–646.
7. Freund PR. The natural history and genotypes of choroideremia. University of Alberta. Epub ahead of print 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
8. Genead M a, Fishman G a. Cystic macular oedema on spectral-domain optical coherence tomography in choroideremia patients without cystic changes on fundus examination. *Eye (Lond)* 2011; 25: 84–90.
9. Gerth C, Wright T, Heón E, et al. Assessment of Central Retinal Function in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 2007; 48: 1312–1318.
10. Grover S, Fishman G a, Brown J. Patterns of visual field progression in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1998; 105: 1069–1075.
11. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. *Lancet* 2006; 368: 1795–809.
12. Holopigian K, Greenstein V, Seiple W, et al. Rates of change differ among measures of visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1996; 103: 398–405.

13. Ikenoya K, Kondo M, Piao C-H, et al. Preservation of macular oscillatory potentials in eyes of patients with retinitis pigmentosa and normal visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3312–7.
14. Kaiser-Kupfer M, Kuwabara T, Askanas V. Systemic manifestations of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88: 302–6.
15. MacDonald I, Hume S, Chan S, et al. Choroideremia. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (eds) *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2003. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1337/> (2003).
16. Nagy D, Schönfisch B, Zrenner E, et al. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4664–71.
17. Roberts MF, Fishman G a, Roberts DK, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 658–662.
18. Rubin M, Fishman R, McKay R. Choroideremia. Study of a family and literature review. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 563–74.
19. Takki KK, Milton RC. The natural history of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88: 292–301.
20. Watanabe I, Taniguchi Y, Morioka K, et al. Congenital stationary night blindness with myopia: a clinico-pathologic study. *Doc Ophthalmol* 1986; 63: 55–62.
21. Wolsley CJ, Silvestri G, O'Neill J, et al. The association between multifocal electroretinograms and OCT retinal thickness in retinitis pigmentosa patients with good visual acuity. *Eye* 2009; 23: 1524–1531.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 11: ¿Con qué periodicidad deben ser valorados las personas con DHR en oftalmología?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Berson, 1985 Estudio observacional	Noventa y cuatro pacientes, de 6 a 49 años de edad, con formas progresivas de retinitis pigmentaria.	Duración: 3 años. Variables de resultados: examen de agudeza visual, campos visuales cinéticos, umbrales de adaptación oscura, electroretinogramas promediados por computadora y fotografías de fondo de ojo.	Durante un intervalo de tres años, los electroretinogramas de campo completo disminuyeron significativamente en 66 de los 86 pacientes (77%). Los pacientes perdieron un promedio de 16% a 18.5% de la amplitud electroretinográfica por año y 4.6% del área de campo visual por año. La pigmentación de espículas óseas aumentó en 41 de 76 pacientes para los que se pudieron hacer comparaciones en un intervalo de tres años (54%). Los umbrales de agudeza visual y de adaptación oscura se mantuvieron relativamente estables.	El curso clínico típico de la RP supone la pérdida progresiva del CV, la AV y la actividad del ERG con el tiempo. La función central de la retina disminuye más lentamente que la función de la retina más periférica. En pacientes con RP, la AV disminuye más lentamente que la pérdida de CV.	Muy baja
Flynn, 2001	182 pacientes con retinitis	Intervención:	La AV disminuye más		Muy baja

Cohorte	pigmentaria (RP). Se determinó que el estado de la lesión macular en el examen inicial no era ninguna lesión, una lesión atrófica en el ojo de buey o una lesión atrófica geográfica.	Determinar en qué medida las lesiones maculares clínicamente evidentes en pacientes con RP. Duración: 5 años. Variables de resultados: agudeza visual (AV).	lentamente que la pérdida de CV. Sin embargo, su evolución depende de la presencia de lesiones maculares en la presentación inicial, ya que ésta se asocia con una mayor pérdida de la AV. Los pacientes con una mácula normal, perdieron una media de una línea de la AV en cinco años mientras que los pacientes con una lesión macular perdieron una media de tres a cuatro líneas en cinco años. La presencia o ausencia de una lesión macular en la visita inicial del paciente fue un determinante importante de la pérdida de la VA en esta cohorte de pacientes con RP.		
---------	--	--	---	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: No hay evidencia directa en relación a la periodicidad en la que el oftalmólogo debe evaluar al paciente con DHR, por lo que se seleccionaron estudios y documentos sobre las características y el curso natural de la enfermedad.
2. Balance entre beneficios y riesgos: No se han identificado estudios que exploren los riesgos y parece que el potencial beneficio es superior a los posibles riesgos.
3. No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando la información recopilada de estudios sobre las características y el curso natural de la enfermedad, puesto que no se dispone de evidencia literatura científica que aborde la periodicidad del seguimiento del paciente con DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los criterios para remitir a los especialistas en otorrinolaringología a las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *"Referral and Consultation"/ 5. ((Referral or Referrals) adj2 (criteria or pattern or patterns or guideline or guidelines or Hospital)).tw. 6. (Referral or referrals or 'patient referral' or 'referral procedure' or consultation or consultations).tw. 7. ((Consultation or consultations) adj2 (referral or referrals)).tw.	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	64

	8. *Otolaryngology/ 9. ("nose and throat specialist").tw. 10. (specialists or specialist or otolaryngology or otolaryngologies or 'otolaryngology specialty' or 'otolaryngology field' or 'oto rhino laryngology' or otorhinolaryngology).tw. 11. *Pediatrics/ 12. *Child Health Services/ 13. (paediatrician or pediatrician or paediatric or Pediatrics).tw. 14. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 15. 3 and 14 16. limit 15 to (english or spanish) 17. remove duplicates from 16		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti	Inicio base de datos hasta noviembre de 2014	351

	#7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'patient referral'/mj #9. ((referral OR referrals) NEAR/2 (criteria OR pattern OR patterns OR guideline OR guidelines OR hospital)):ab,ti #10. referral OR referrals OR 'patient referral' OR 'referral procedure' OR consultation OR consultations:ab,ti #11. ((consultation OR consultations) NEAR/2 (referral OR referrals)):ab,ti #12. 'otorhinolaryngology'/mj #13. 'nose and throat specialist':ab,ti #14. specialists OR specialist OR otolaryngology OR otolaryngologies OR 'otolaryngology specialty' OR 'otolaryngology field' OR 'oto rhino laryngology' OR otorhinolaryngology:ab,ti #15. 'pediatrics'/mj #16. 'child health care'/mj #17. paediatrician OR pediatrician OR paediatric OR pediatrics:ab,ti #18. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19. #7 AND #18 #20. #7 AND #18 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
WOK	#1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: (((('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	37

	OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #2. Tema: ('patient referral') OR Título: (((referral OR referrals) NEAR/2 (criteria OR pattern OR patterns OR guideline OR guidelines OR hospital))) OR Título: (referral OR referrals OR 'patient referral' OR 'referral procedure' OR consultation OR consultations) OR Título: (((consultation OR consultations) NEAR/2 (referral OR referrals))) OR Tema: (otorhinolaryngology) OR Título: ('nose and throat specialist') OR Título: (specialists OR specialist OR otolaryngology OR otolaryngologies OR 'otolaryngology specialty' OR 'otolaryngology field' OR 'oto rhino laryngology' OR otorhinolaryngology) OR Tema: (pediatrics) OR Tema: ('child health care') OR Título:(paediatrician OR pediatrician OR paediatric OR pediatrics) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años #3. #2 AND #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or	Inicio de base de datos hasta noviembre de 2014	0

	'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or 'choroideremia' or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or 'bestrophinopathy' or 'bestrophinopathies' or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Referral and Consultation] this term only #7. ((referral or referrals) near/2 (criteria or pattern or patterns or guideline or guidelines or hospital)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. referral or referrals or 'patient referral' or 'referral procedure' or consultation or consultations:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. ((consultation or consultations) near/2 (referral or referrals)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10. MeSH descriptor: [Otolaryngology] this term only #11. 'nose and throat specialist':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. specialists or specialist or otolaryngology or otolaryngologies or 'otolaryngology specialty' or 'otolaryngology field' or 'oto rhino laryngology' or otorhinolaryngology:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13. MeSH descriptor: [Pediatrics] this term only #14. MeSH descriptor: [Child Health Services] this term only		
--	---	--	--

	#15. paediatrician or pediatrician or paediatric or pediatrics:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #16. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 #17. #5 and #16		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

Para saber en qué casos se debe solicitar la valoración del especialista en otorrinolaringología, se han revisado las características más frecuentes que aparecen en la bibliografía sobre pacientes con esta afectación. La respuesta a esta pregunta se basa en tres opiniones de expertos (4,6,8), un estudio observacional retrospectivo (3), tres estudios transversales (2,5,7), y una serie de casos (1) que en su conjunto incluyeron un total de 899 pacientes, de los cuales 427 presentaban problemas auditivos. Por un lado, algunos estudios exploraban las características de niños que habían recibido un implante coclear y que tenían un diagnóstico de USH antes o después de la implantación (3), pacientes con USH de 21 familias holandesas (5), pacientes con RP registrados como miembros de la Japanese Retinitis Pigmentosa Society (2), pacientes con diagnóstico de enfermedad de Refsum y pérdida de audición (1) y niños sordos sometidos a evaluación preoperatoria antes de la implantación coclear (7).

Fecha de la búsqueda:

19 e noviembre de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Bamiou DE, Spraggs PRD, Gibberd FB, et al. Hearing loss in adult Refsum's disease. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003; 28: 227–230.
2. Iwasaki S, Maruyama Y, Hotta Y, et al. Survey in to the prevalence of hearing loss in patients diagnosed with retinitis pigmentosa. Int Ophthalmol 2004; 25: 277–282.
3. Jatana K, Thomas D, Weber L. Usher Syndrome: Characteristics and Outcomes of Pediatric Cochlear

Implant Recipients. *Otol ...* 2013; 34: 484–489.

4. Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007; 120: 898–921.
5. Pennings R, Huygen P, Weston M, et al. Pure tone hearing thresholds and speech recognition scores in Dutch patients carrying mutations in the USH2A gene. *Otol Neurotol* 2003; 24: 58–63.
6. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994; 50: 32–38.
7. Teschner M, Neuburger J, Gockeln R, et al. 'Minimized rotational vestibular testing' as a screening procedure detecting vestibular areflexy in deaf children: screening cochlear implant candidates for Usher syndrome type I. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2008; 265: 759–763.
8. Trinidad-Ramos G, de Aguilar VA, Jaudenes-Casaubón C, et al. Recomendaciones de la comision para la deteccion precoz de la hipoacusia (CODEPEH) para 2010. *Acta otorrinolaringológica española* 2010; 61: 69–77.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 12: ¿Cuáles son los criterios para remitir a los especialistas en otorrinolaringología a las personas con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Smith, 1994 Opinión de expertos	Dirigido a clínicos con pacientes con síndrome de Usher tipo I y el síndrome de Usher tipo II.	Conjunto de criterios clínicos recomendados para el diagnóstico del síndrome de Usher tipo I y el síndrome de Usher tipo II. Estos criterios han sido adoptados por el Consorcio del Síndrome de Usher y se utilizan en los estudios reportados por los miembros de este Consorcio.	El USH es el más frecuente de los síndromes que asocian DHR e hipoacusia. La hipoacusia es neurosensorial de tipo coclear y congénita, siendo profunda en el tipo1 (USH1) mientras que en el tipo 2 (USH2) suele ser de moderada a severa. En el USH1 los niños también presentan importantes alteraciones del sistema vestibular, que generalmente les impide caminar de forma independientemente antes de los 18 meses.		Muy baja
Iwasaki, 2004 Transversal	Pacientes con RP registrados como miembros de la Japanese Retinitis Pigmentosa Society (n=3.200)	Se envió un cuestionario a 3.200 pacientes y se devolvió el 26,1% de los cuestionarios.	Los síntomas cocleares fueron reportados por 356 pacientes (43,0% de la población total), con pérdida de audición en 29,5%, tinnitus en 31,5% y pérdida de audición y	La hipoacusia es de carácter progresivo en el USH2A, USH3, síndrome de Cockayne, síndrome de Alstrom, miopatía mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre), síndrome de	Muy baja

		Se evaluaron los datos de 828 pacientes con RP diagnosticados por un oftalmólogo. Variables de resultados: edad al inicio de las alteraciones visuales, el conocimiento de la pérdida auditiva y la presencia de pérdida auditiva progresiva, la edad al inicio de la pérdida auditiva, el conocimiento del tinnitus y la historia del examen audiométrico y el uso de audífonos.	tinnitus en 39,3% de los 356 pacientes. De estos 356 pacientes, la pérdida progresiva de audición fue reportada por el 44,9% y fue independiente de la edad al inicio de los síntomas cocleares. La edad media al inicio de los síntomas visuales fue mayor para los pacientes con pérdida auditiva progresiva, y se encontró una correlación significativa entre la edad al inicio de los síntomas visuales y la pérdida auditiva para los pacientes que eran mayores al inicio de los síntomas (>30 años de edad). El inicio de la pérdida auditiva ocurre más tarde y la pérdida de audición también es más progresiva para los pacientes con aparición tardía de RP. Esto sugiere que es necesario un cuidado particular con respecto a la pérdida de audición para esta población de pacientes, y que se requiere la cooperación entre oftalmólogos y otólogos para el diagnóstico de síndromes asociados a la discapacidad auditiva RP en este grupo de pacientes.	Refsum y síndrome de Edward. Es importante la realización del cribado auditivo universal ya que la mayoría de los casos de USH1 no tienen historia familiar. Además, es importante la realización de un seguimiento por la posibilidad de que la hipoacusia tenga un carácter progresivo. La tasa de hipoacusia progresiva no depende de la edad de comienzo. Los síndromes que asocian hipoacusia progresiva y DHR, además del USH, (fundamentalmente el USH2A y USH3), son síndrome de Cockayne, síndrome de Alstrom, miopatía mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre), síndrome de Refsum y síndrome de Edward. USH2A es el que con más frecuencia asocia hipoacusia progresiva.	
--	--	---	--	---	--

Joint Committee on Infant Hearing, 2007 GPC	Dirigida a profesionales clínicos pediátricos que atienden a población pediátrica con problemas de audición.	El objetivo de la detección e intervención temprana de la audición (EHDl) es maximizar la competencia lingüística y el desarrollo de la alfabetización de los niños sordos o con dificultades auditivas.	La hipoacusia es de carácter progresivo en el USH2A, USH3, síndrome de Cockayne, síndrome de Alstrom, miopatía mitocondrial (síndrome de Kearn-Sayre), síndrome de Refsum y síndrome de Edward. Según esta GPC, para maximizar los resultados con los bebés sordos o con dificultades auditivas, la audición de todos los bebés debe ser evaluada a más tardar con 1 mes de edad. Aquellos que no pasen la prueba de detección deben tener una evaluación audiológica completa a más tardar a los 3 meses de edad. Los bebés con pérdida de audición confirmada deben recibir una intervención apropiada antes de los 6 meses de edad por parte de profesionales de la salud y de la educación con experiencia en pérdida de audición y sordera en bebés y niños pequeños. Independientemente de los resultados previos de las pruebas de audición, todos los lactantes con o sin factores de riesgo	Los casos de hipoacusia congénita se suelen detectar mediante la prueba de cribado auditivo neonatal universal, la cual es obligatoria en todas las comunidades autónomas españolas. La sospecha de USH está considerado como un factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial, lo cual aparece explícitamente en el punto 7 del apéndice 2 de los criterios del Joint Committee on Infant. Debe hacerse un estudio audiológico en los casos de: Síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío como neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, etc.	Muy baja
---	--	--	--	---	----------

			deben recibir una vigilancia continua del desarrollo comunicativo a partir de los 2 meses de edad durante las visitas al médico.		
Trinidad-Ramos, 2010 Opinión de expertos	Recomendaciones de la CODEPEH dirigidas a las Administraciones, a los profesionales, tanto sanitarios como no sanitarios, y a las familias.	Realizar unas nuevas recomendaciones con el objeto de mejorar la calidad de los programas establecidos y de unificar criterios y establecer normas que permitan la máxima uniformidad en la Detección Precoz de Hipoacusias.	La hipoacusia es de carácter progresivo en el USH2A, USH3, síndrome de Cockayne, síndrome de Alstrom, miopatía mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre), síndrome de Refsum y síndrome de Edward.	Los casos de hipoacusia congénita se suelen detectar mediante la prueba de cribado auditivo neonatal universal, la cual es obligatoria en todas las comunidades autónomas españolas. La sospecha de USH está considerado como un factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial, lo cual aparece explícitamente en el punto 8 de las recomendaciones de la Comisión para la detección precoz de la hipoacusia en España. Debe hacerse un estudio audiológico en los casos de: Síndromes asociados con pérdida auditiva o pérdida auditiva progresiva o de comienzo tardío como neurofibromatosis, osteopetrosis y los síndromes de Usher, Waardenburg, Alport, Pendred, etc.	Muy baja
Jatana, 2013 Estudio observacional	Serie retrospectiva de 712 pacientes	Intervención/control: Niños que recibieron un implante coclear que fueron	Los casos de USH1 requieren implante coclear de forma precoz, antes de comenzar con		Baja

	Exploraban las características de niños que habían recibido un implante coclear y que tenían un diagnóstico de USH antes o después de la implantación,	diagnosticados antes o después de la implantación. Duración: estudio retrospectivo de 9 años. Variables de resultados: electrorretinografía y hallazgos oftalmológicos, anatomía coclear basada en el envejecimiento preoperatorio, edad de la ambulación independiente, edad al implantar, nivel de percepción del habla y método de comunicación.	los problemas de visión. Los casos más graves tienen lugar en el USH1, ya que la hipoacusia suele requerir un implante coclear. En condiciones generales, toda hipoacusia congénita debe ser tratada cuanto antes ya que de ello depende la normal adquisición del lenguaje, por tanto, su desarrollo personal y social. Pero en estos casos es especialmente importante realizar el implante y la rehabilitación antes de que comiencen los problemas de visión, ya que gran parte de la rehabilitación auditiva se apoya en estímulos visuales.		
--	---	--	---	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: la calidad de los estudios seleccionados fue baja o muy baja, lo que determinó la fuerza de la recomendación.
2. Balance entre beneficios y riesgos: Parece que el potencial beneficio de la derivación del paciente en las situaciones sugeridas es superior a los posibles riesgos.
3. No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando las situaciones en las que se podría derivar al paciente con DHR al especialista en otorrinolaringología.

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los criterios para remitir a los pacientes con DHR a los oftalmólogos expertos en oftalmología pediátrica?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que la utilizada para la pregunta 12.

Resultado de la búsqueda:

La respuesta a esta pregunta se basa en cuatro estudios de cohortes, dos retrospectivos y dos prospectivos (7,9), ocho series de casos (1-4,6,11-13) y tres estudios de caso único (5,14,15) que en su conjunto incluyeron un total de 601 pacientes. Por un lado, algunos estudios exploraron las características oftalmológicas y clínicas de pacientes con enfermedad de Kearns-Sayre (7), hipo/abetalipoproteinemia (10), enfermedad de Refsum (9), Bardet-Biedl (12), síndrome de Alström (13) y síndrome de Senior Loken (4), mientras que, otros reclutaron a niños y jóvenes con diversas enfermedades oculares y sistémicas (2,3,5,6,8,9,11,14,15).

Fecha de la búsqueda:

19 de noviembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Bamiou DE, Spraggs PRD, Gibberd FB, et al. Hearing loss in adult Refsum's disease. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003; 28: 227–230
2. Collins J, Holder GE, Herbert H, et al. Batten disease: features to facilitate early diagnosis. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1119–1124.
3. Dulz S, Wagenfeld L, Nickel M, et al. Novel morphological macular findings in juvenile CLN3 disease. Br J Ophthalmol 2005; in press.
4. Fleischhauer J, Njoh W, Niemeyer G. Syndromic retinitis pigmentosa: ERG and phenotypic changes. Klin

Monbl Augenheilkd 2005; 222: 186–190.

5. Francis JH, Rao L, Rosen RB. Methylmalonic aciduria and homocystinuria-associated maculopathy. *Eye (Lond)* 2010; 24: 1731–2.
6. Gerth C, Morel CF, Feigenbaum A, et al. Ocular phenotype in patients with methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *J AAPOS* 2008; 12: 591–6
7. Lamont P, Surtees R, Woodward C, et al. Clinical and laboratory findings in referrals for mitochondrial DNA analysis. *Arch Dis Child* 1998; 79: 22–27.
8. Logan NS, Gilmartin B, Marr JE, et al. Community-based study of the association of high myopia in children with ocular and systemic disease. *Optom Vis Sci* 2004; 81: 11–13.
9. Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, et al. Associations of high myopia in childhood. *Eye* 2001; 15: 70–74.
10. Mets MB, Young NM, Pass a, et al. Early diagnosis of Usher syndrome in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 237–242; discussion 243–245.
11. Puech B, Lacour A, Stevanin G, et al. Kjellin syndrome: long-term neuro-ophthalmologic follow-up and novel mutations in the SPG11 gene. *Ophthalmology* 2011; 118: 564–73.
12. Riise R. Visual function in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. A survey of 26 cases. *Acta Ophthalmol Suppl* 1987; 182: 128–131.
13. Russell-Eggitt M, Clayton PT, Kriss A, et al. Alstrom Syndrome Report of 22 Cases and Literature Review. *Ophthalmology* 1998; 105: 1274–1280.
14. Ticho B, Feist R, Fishman G. Nondetectable electroretinogram in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Ann Ophthalmol* 1992; 24: 180–1.
15. Tsina E, Marsden D, Hansen R, et al. Maculopathy and retinal degeneration in Cobalamin C methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1143–6.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 13: ¿Cuáles son los criterios para remitir a los pacientes con DHR a los oftalmólogos expertos en oftalmología pediátrica?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Lamont, 1998 Cohorte retrospectiva	Exploraron las características oftalmológicas y clínicas de 190 pacientes con enfermedad de Kearns-Sayre,	Intervención/control: análisis de ADN mitocondrial en 190 niños entre 1992 y 1996. Duración: estudio retrospectivo de 4 años. Variables de resultados: La mayoría de los pacientes fueron revisados para la reordenación a gran escala y mutaciones puntuales en las posiciones de nucleótidos 3243, 3271, 8344 y 8993.	La enfermedad de Kearns-Sayre, producida por mutaciones en el ADN mitocondrial, presenta degeneración pigmentaria de la retina, oftalmoplejia externa progresiva, ptosis, ataxia, bloqueo cardíaco y debilidad proximal de extremidades por miopatía. En niños se ha hallado asociación entre la alta miopía (> 6D) y diversas enfermedades oculares y sistémicas. Los problemas oculares incluyen ambliopía, distrofias retinianas como la RP, la distrofia corioidea areolar central, y también alteraciones lenticulares o zonulares, como la microesferofaquia, la ectopia lentis y el lenticono.		Baja

Mets, 2000 Cohorte prospectiva	48 pacientes mayores de 2 años de edad, a los que se les diagnosticó una pérdida de audición de severa a profunda y preverbal.	Examinar a los niños con trastornos auditivos graves a profundos y preverbales para detectar el síndrome de Usher mediante exámenes oftalmológicos, incluyendo pruebas electrorretinográficas.	Cinco de 48 pacientes (10.4%) fueron diagnosticados con síndrome de Usher y recibieron implantes cocleares. En la hipo/abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig, existen niveles bajos de apoproteína B. El déficit de vitaminas liposolubles origina alteraciones en el equilibrio, debilidad muscular, ataxia, oftalmoplejía y también asocia degeneración pigmentaria de la retina.	Todos los niños con pérdida auditiva sensorineural severa a profunda y preverbal deben ser revisados para detectar el síndrome de Usher mediante un examen oftalmológico, incluyendo el electrorretinograma.	Baja
Logan, 2004 Cohorte prospectiva	85 Niños de 3 a 10 años con miopía entre 5 y 10,5D.	Investigación de la miopía alta que se presenta en las clínicas y centros de atención a la salud con el objetivo de compilar directrices para la evaluación y la posterior remisión de la miopía.	El 25% presentaban asociaciones oculares sin alteraciones sistémicas que incluían ambliopía y DHR. En el 18% de los niños sí se halló asociación sistémica que incluyó síndrome de Stickler, síndrome de Weil-Marchesani, homocistinuria y displasia espondiloepifisaria. Frecuentemente, los padres de los niños incluídos en el estudio presentaban también alta miopía (56% si no había patologías sistémicas asociadas y 75% en los	Existen importantes síndromes sistémicos asociados a la alta miopía como el síndrome de Marfan (quizás el más frecuentemente asociado), la homocistinuria, el síndrome de Stickler, la displasia espondiloepifisaria, el síndrome de Weil-Marchesani y el síndrome. Dentro de los síndromes que conforman el complejo Wagner-Stickler, el Síndrome de Wagner tiene afectación exclusivamente ocular. Sin embargo, el	Baja

			casos de asociaciones). El tratamiento precoz de los cuadros asociados puede prevenir la pérdida de AV e incluso prolongar la vida, como ocurre en la homocistinuria. Por eso, los autores del estudio recomiendan que todos los niños menores de 10 años que presenten más de 5 dioptrías de miopía sean evaluados por un oftalmólogo, para detectar patología ocular asociada, y por el pediatra, para descartar asociaciones sistémicas.	síndrome de Stickler se caracteriza por afectación articular, paladar hendido, anomalía facial, leve sordera y vítreo licuado e hipoplásico que se complica frecuentemente con desprendimiento de retina. de Down.	
--	--	--	--	---	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La calidad de los estudios seleccionados fue baja o muy baja, lo que determinó la fuerza de la recomendación.
2. Balance entre beneficios y riesgos: Parece que el potencial beneficio de la derivación del paciente pediátrico en las situaciones sugeridas es superior a los posibles riesgos.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, los pacientes valoran que el pediatra ofrezca información a la familia, prepare para posibles complicaciones y ofrezca acompañamiento emocional en el proceso de diagnóstico y complicaciones.
4. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes y uso de recursos asociados.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando que las situaciones en las que se podría derivar al paciente con DHR al oftalmólogo experto en oftalmología pediátrica.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos disponibles para las DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y PreMedline	1. *Retinal Dystrophies/ 2. *Retinitis Pigmentosa/ 3. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 4. 1 or 2 or 3 5. *Drug Therapy/ or *Therapeutics/ or *Disease Management/ or *Vitamins/ 6. (therap* or drug therapy or intervention or interventions or treatment or treatments or disease management or Vitamin or Supplementation).ab,ti. 7. (Therapeutic adj2 (aspects or interventions or procedure)).ab,ti. 8. exp Stem Cells/ 9. exp "Cell- and Tissue-Based Therapy"/ 10. *Transplantation/ 11. *Genetic Therapy/	Inicio de la base de datos hasta febrero de 2015	1504

	12. (Transplantation or Supplement* or stem cells or tissue or genetic Therapy or Neurothrophic factors or neurothroph* or computer vision).ab,ti. 13. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 14. 4 and 13 15. limit 14 to (humans and (english or spanish)) 16. remove duplicates from 15		
Cochrane Trials	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrate' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. Or/ #1 - #4	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	61

	#6. MeSH descriptor: [Drug Therapy] this term only #7. MeSH descriptor: [Disease Management] this term only #8. MeSH descriptor: [Vitamins] this term only #9. therap* or 'drug therapy' or intervention or interventions or treatment or treatments or 'disease management' or vitamin or supplementation:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10. (therapeutic near/2 (aspects or interventions or procedure)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11. 'cell- and tissue-based therapy' or transplantation or supplement* or 'stem cells' or tissue or 'genetic therapy' or 'neurothrophic factors' or neurothroph* or 'computer vision':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. MeSH descriptor: [Stem Cells] explode all trees #13. MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees #14. MeSH descriptor: [Transplantation] this term only #15. MeSH descriptor: [Genetic Therapy] this term only #16. Or/ #6 - #15 #17. MeSH descriptor: [Treatment Outcome] this term only #18. Effectiveness or Efficacy or safety or effect* or Security or Adverse effect or Adverse effects or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Side effect:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #19. Or/ #17 - #18 #20. #6 and #16 and #19 (in Trials)		
SCI, SSCL	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCL Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: ('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	101

	dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: ('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. 1 OR #2 OR #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Título: ('drug therapy' OR 'therapy' OR 'disease management' OR 'vitamin') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 6. Título: (therap* OR 'drug therapy' OR intervention OR interventions OR treatment OR treatments OR 'disease management' OR vitamin OR supplementation) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 7. Título: (therapeutic NEAR/2 (aspects OR interventions OR procedure)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	---	--	--

	# 8. Tema: ('Stem Cells' or 'Cell- and Tissue-Based Therapy' or Transplantation or 'Genetic Therapy') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 9. Título: (Transplantation or Supplement* or stem cells or tissue or genetic Therapy or Neurothrophic factors or neurothroph* or computer vision) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 10. #5 or #6 or #7 or #8 or #9 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 11. Tema: ('Treatment Outcome') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 12. Título: (Effectiveness or Efficacy or safety or effect* or Security or Adverse effect or Adverse effects or Adverse event or Adverse events or Adverse reaction or Adverse reactions or Side effect) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 13. #11 or #12 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 14. #4 AND #10 AND #13 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration':ab,ti #3. 'pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	929

	'enhanced s-cone syndrome'OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'drug therapy'/mj OR 'therapy'/mj OR 'disease management'/mj OR 'vitamin'/mj #6. therap* OR 'drug therapy' OR intervention OR interventions OR treatment OR treatments OR 'disease management' OR vitamin ORsupplementation:ab,ti #7. (therapeutic NEAR/2 (aspects OR interventions OR procedure)):ab,ti #8. 'stem cell'/exp OR 'biological therapy'/exp OR 'transplantation'/mj OR 'gene therapy'/mj #9. 'cell- and tissue-based therapy' OR transplantation OR suplement* OR 'stem cells' OR tissue OR 'genetic therapy' OR 'neurothrophic factors'OR neurothroph* OR 'computer vision':ab,ti #10. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 #11. 'treatment outcome'/mj OR 'adverse drug reaction'/mj #12. 'adverse effect' OR 'adverse reaction':ab,ti #13. safety OR effect* OR effectiveness OR efficacy OR security OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR'adverse reaction' OR 'adverse reactions' OR 'side effect':ab,ti #14. #11 OR #12 OR #13 #15. #4 AND #10 AND #14 #16. #4 AND #10 AND #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
--	--	--	--

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

No se incluyeron estudios.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Son muy pocos los estudios de calidad disponibles que informan sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos frente a las DHR. En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico recomendado para mejorar o estabilizar la progresión de la RP ni ninguna otra DHR.

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia estuvo compuesta por: un ECA de calidad moderada sobre la eficacia y seguridad del tartrato de brimonidina; un ECnoA de calidad baja con placebo doble ciego (n=62) en el que se combinaba taurina, diltiazem y vitamina E; una serie de casos de calidad muy baja que exploraba los efectos del alcaloide indólico raubasina en pacientes con RP típica; tres estudios, dos revisiones retrospectivas de cohortes de pacientes con RP (n=31 y n=13) y un estudio de casos y controles (casos=15, controles=15) de calidad muy baja que exploraron el efecto del tratamiento oral con ácido valproico; dos estudios, un estudio de casos y controles y una cohorte, ambos de calidad muy baja, que evaluaban el efecto terapéutico de la unoprostona isopropilo tópico en pacientes con RP; dos series de casos, compuestas por siete y cuatro pacientes cada una, de calidad muy baja, en las que los pacientes seguían un esquema terapéutico que se componía de una dieta baja en cobre, sulfuro de potasio en cada comida, penicilamida y piroxidina; una serie de casos de calidad muy baja sobre la acetazolamida publicada en 1993 (n=13 pacientes con RP); un estudio de cohorte de calidad baja con seguimiento hasta los 14 años de pacientes que tomaban Encad; dos pequeños ECA sobre la nivaldipina, (n=37 y n=41) de baja calidad y

un ECA doble ciego de calidad baja (n=32) en el que se administró inyecciones intramusculares de gangliósidos. En líneas generales, la calidad de los estudios primarios seleccionados fue baja o muy baja y la calidad de la evidencia global también fue considerada baja.

2. Balance entre beneficios y riesgos: El grupo de elaboración consideró que aunque puede existir un potencial beneficio neto asociado a los tratamientos con deflazacort, ácido valproico, raubasina, unoprostona isopropilo, encad y tartrato de brimonidina, las pruebas científicas de efectividad y seguridad son muy limitadas. Por tanto, por el momento el balance beneficio riesgo se considera incierto en estas intervenciones.

3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de la siguiente recomendación.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la eficacia de la neuroprotección en el tratamiento de las DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que se ha utilizado en la pregunta 14.

Resultado de la búsqueda:

Se localizaron un ECA (1) con una publicación asociada sobre el seguimiento longitudinal a parte de la muestra que participó en el ECA (3) y una serie de casos (2). Los estudios identificados evaluaron la efectividad la implantación de dispositivos con neurotróficos.

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad de la implantación de dispositivos con neurotróficos.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Birch D, Weleber R, Duncan J, et al. Randomized trial of ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 2013; 156: 283–292.

2. Pilli S, Zawadzki RJ, Telander DG. The dose-dependent macular thickness changes assessed by FD-OCT in patients with retinitis pigmentosa treated with ciliary neurotrophic factor. *Retina* 2014; 34: 1384–1390.
3. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2219–26.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 15: ¿Cuál es la eficacia de la neuroprotección en el tratamiento de las DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*

Birch, 2013 ECA	Pacientes con RP en etapas avanzadas, n=65, y pacientes con RP en estadios precoces, n=68 Evaluar la seguridad y el efecto sobre la función visual del factor neurotrófico ciliar entregado a través de un implante intraocular de células encapsuladas para el tratamiento de la retinitis pigmentosa.	Intervención/control: terapia que comprende un dispositivo intravítreo con células manipuladas para sobreexpresar CNTF. Pacientes a recibir dosis altas o bajas en un ojo, mientras que en el otro se le realizaba una cirugía simulada Duración: 12 meses. Variables de resultados: Agudeza visual.	Los resultados hasta el momento indican que el dispositivo fue bien tolerado, aunque no se obtuvieron efectos beneficiosos en la AV o la sensibilidad del visual campo.		Muy baja
--------------------	---	--	--	--	----------

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia deriva de un ECA y una serie de casos (n=8) que evaluaron la efectividad la implantación de dispositivos con neurotróficos. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.
2. Balance entre beneficios y riesgos: La evidencia existente sobre la neuroprotección en pacientes con DHR muestra una efectividad muy limitada, por lo que el grupo de elaboración consideró el balance beneficio riesgo incierto en esta intervención.
3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de la siguiente recomendación.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los implantes retinianos electrónicos en el tratamiento de las DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que se ha utilizado en la pregunta 14.

Resultado de la búsqueda:

Se identificaron tres ECnoA (1, 4, 6) de muestras muy pequeñas y una cohorte (2) que probaron estos dispositivos en pacientes con RP.

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad de los implantes retinianos electrónicos.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol 2004; 122: 460–469.
2. Dorn J, Ahuja A, Caspi A, et al. The detection of motion by blind subjects with the epiretinal 60-electrode (argus II) retinal prosthesis. JAMA Ophthalmol 2013; 131: 183–189.
3. Drummond, M.F., Wilson, D.A., Kanavos, P. et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care 2007; 23: 36–42.
4. Klauke S, Goertz M, Rein S, et al. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 449–455.
5. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por

Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, 2015.

6. Yanai D, Weiland JD, Mahadevappa M, et al. Visual Performance Using a Retinal Prosthesis in Three Subjects With Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*; 143. Epub ahead of print 2007. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.027.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 16: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los implantes retinianos electrónicos en el tratamiento de las DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Chow, 2004 ECnA	La muestra la constituyeron 6 pacientes con una edad media de 63 años. Estudiaron el efecto de un microchip artificial de silicona implantado quirúrgicamente en el espacio subretiniano temporal superior en el tratamiento de la pérdida de visión en pacientes con RP.	Intervención/control: El ojo derecho de cada paciente fue el intervenido mientras que el ojo izquierdo, que no recibió ninguna intervención, se usó como control. Duración: Se realizaron visitas de seguimiento cada mes completando un periodo total de seguimiento que varió de seis a 18 meses. Variables de resultados: La medida de resultado principal fue el cambio subjetivo de la función visual, respondiendo preguntas sobre brillo, contraste, color, formas, movimiento, resolución y tamaño del CV, usando el ojo control como referencia.	Agudeza visual: En pacientes con un implante subretiniano, el 50% de los pacientes mejoró la AV. Las mejoras observadas no aparecen inmediatamente, sino entre una semana y dos meses después de la intervención. Los autores no realizan análisis estadístico. Campo visual: el 33% (2/6) de los pacientes con un microchip artificial de silicona implantado quirúrgicamente en el espacio subretiniano, mejoró el área de CV. Al igual que en el caso de la AV, las mejoras observadas no aparecen inmediatamente y no se realizaron análisis estadístico. Eventos adversos: en el 50% de los pacientes (3/6) se		Baja

			produjo una elevación de la presión intraocular postoperatoria a más de 25 mmHg, por lo general, hacia el final de la primera semana tras el implante, que se relacionó con los corticoides tópicos postoperatorios. El 83% (5/6) informó de picor en el ojo intervenido, resuelto en seis semanas al reabsorberse las suturas. Por último, un paciente (17%) notó aniseiconia entre el ojo intervenido y el ojo control cuando usaba gafas.		
Yanai, 2007 ECnA	Muestra de 3 sujetos con RP y disminución severa de la AV (uno con ceguera y dos con solo percepción de luz). Implante epirretiniano de una prótesis de retina. La prótesis tenía un grupo de electrodos de platino y estaba controlada de manera inalámbrica por un ordenador o por una cámara de video colocada sobre la cabeza del paciente.	Intervención/control: La prótesis se implantó en el ojo peor de cada sujeto, según los resultados de los exámenes oftalmológicos preoperatorios. El porcentaje de respuestas correctas en cada tarea fue comparado con lo esperado por el azar para determinar la significación estadística. Duración: Cada paciente fue analizado en un momento diferente tras el implante, a los siete, 15 y 18 meses. Variables de resultados: función visual.	Agudeza visual: la mayoría de los pacientes con un implante epirretiniano (83%) mostraron algún grado de mejoría postoperatoria en su función visual ($P < 0,01$) (la función visual fue evaluada mediante una serie de pruebas visuales realizadas con estímulos por ordenador o con estimulación basada en la información visual recibida a través de una videocámara). Eventos adversos: Aunque en el estudio de Yanai et al. no se informó de eventos adversos, sí se observaron otras complicaciones tales como una reintervención a los 11 meses post-implante debido a desplazamiento de la placa de electrodos		Baja

			retinianos tras caída con traumatismo craneoencefálico.		
Klauke, 2011 ECnA	Muestra de 6 pacientes con ceguera y RP. Eficacia y seguridad del dispositivo epirretiniano EPIRET3	Intervención/control: Este dispositivo con control remoto sin cables se implantó en un solo ojo de cada paciente que fueron sometidos a tres sesiones de estimulación eléctrica de una hora de duración a lo largo de un periodo de cuatro semanas, tras las cuales se extrajo. Duración: 6 meses. Variables de resultados: agudeza visual.	Agudeza visual: Todos los pacientes con un microchip artificial de silicona implantado quirúrgicamente en el espacio subretiniano o epirretiniano mostraron algún grado de mejoría postoperatoria en la percepción de su visión. Eventos adversos: En general la implantación fue exitosa, provocando únicamente moderada inflamación postoperatoria temporal, un caso de hipopión estéril que se resolvió eficazmente con esteroides y antibióticos y un caso de rotura retiniana durante la eliminación del dispositivo que requirió cirugía con taponamiento con aceite de silicona.		Baja
Dorn, 2013 Cohortes	28 pacientes ciegos con RP de distintos centros del mundo. Implantación de dispositivo epirretiniano para detectar la dirección de objetos en movimiento.	Intervención/control: El sistema consistía en una matriz de 60 electrodos controlados independientemente implantados en el espacio epirretiniano, una bobina inductiva para transmitir datos de forma inalámbrica, una unidad de procesamiento de vídeo	Agudeza visual: Todos los pacientes con un microchip artificial de silicona implantado quirúrgicamente en el espacio subretiniano o epirretiniano mostraron algún grado de mejoría postoperatoria en la percepción de su visión.		Baja

		externa, y una cámara de video en miniatura montada en un par de gafas. Duración: El dispositivo se implantó al menos 6 meses. Variables de resultados: agudeza visual.	Dirección de movimiento: El 54% de los pacientes ciegos con RP con un implante epirretiniano mejoran su capacidad para detectar objetos en movimiento.		
--	--	--	---	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: Prótesis de visión artificial: Se identificaron tres ECnoA de muestras muy pequeñas y una cohorte, todas de calidad baja. La calidad de la evidencia global fue considerada baja por lo que la fuerza de la recomendación fue condicional.
2. Balance entre beneficios y riesgos: Distintos tipos de dispositivos se han probado en un número muy pequeño de pacientes con RP con resultados positivos, dado que todos los pacientes mostraron algún grado de mejoría postoperatoria en la percepción de su visión y la mayoría en su función visual. Además, en general, no se observaron eventos adversos importantes. El grupo de elaboración consideró que, en el balance beneficio riesgo, los efectos deseados pueden superar a los indeseados por lo que emitió una recomendación a favor.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, se observó variabilidad sobre las preferencias de los pacientes en cuanto a las prótesis de visión artificial, mientras unos manifestaron su deseo por acceder a este tipo de intervención, otros se mostraron cautelosos y prefieren esperar a una mayor evolución de la tecnología.
4. Costes y uso de recursos: Se identificó una evaluación económica realizada en Alemania sobre dispositivos de visión artificial en pacientes ciegos con RP. El ratio coste-efectividad incremental fue de 53.165€ por AVAC ganado, por lo que tienen el potencial de ser una opción de tratamiento coste-efectiva en pacientes con RP en Alemania; sin embargo, no sería una alternativa en España dado el umbral en el SNS se encuentra aproximadamente en los 21.000 € - 24.000 € (5). Sin embargo, en el ámbito de las enfermedades raras no hay consenso sobre la disposición del SNS a pagar este tratamiento (3).

El grupo de trabajo propuso la inclusión de la siguiente recomendación.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los trasplantes retinianos en el tratamiento de las DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que se ha utilizado en la pregunta 14.

Resultado de la búsqueda:

Se identificaron varias series de casos en las que se explora la viabilidad, efectividad y seguridad de los trasplantes de neuroretina fetal (1, 2, 3, 4) de fotorreceptores (5), de células madre pluripotentes inducidas (6, 7) y de células madre del EPR (8, 9, 10).

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad de los trasplantes retinianos (retina fetal, células pluripotentes, células pluripotentes inducidas, trasplante del epitelio pigmentario retinal (EPR)).

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Das T, Cerro M, Jalali S, et al. Das T. Exp Neurol. 1999; 68: 58–68.
2. Radtke ND, Aramant RB, Seiler M, et al. Preliminary report: Indications of improved visual function after retinal sheet transplantation in retinitis pigmentosa patients. Am J Ophthalmol 1999; 128: 384–387.
3. Humayun MS, De Juan E. J, Del Cerro M, et al. Human neural retinal transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 3100–3106.
4. Radtke ND, Seiler MJ, Aramant RB, et al. Transplantation of intact sheets of fetal neural retina with its retinal pigment epithelium in retinitis pigmentosa patients. Am J Ophthalmol 2002; 133: 544–550.

5. Berger AS, Tezel TH, Del Priore L V., et al. Photoreceptor transplantation in retinitis pigmentosa: Short-term follow-up. *Ophthalmology* 2003; 110: 383–391.
6. Park SS, Bauer G, Abedi M, et al. Intravitreal Autologous Bone Marrow CD34+ Cell Therapy for Ischemic and Degenerative Retinal Disorders: Preliminary Phase 1 Clinical Trial Findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 56: 81–89.
7. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, et al. Intravitreal Injection of Autologous Bone Marrow–Derived Mononuclear Cells for Hereditary Retinal Dystrophy. *Retina* 2011; 31: 1207–1214.
8. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, et al. Vision Improvement in Retinal Degeneration Patients by Implantation of Retina Together with Retinal Pigment Epithelium. *Am J Ophthalmol*; 146. Epub ahead of print 2008. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.04.009.
9. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: Follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet* 2015; 385: 509–516.
10. Schwartz SD, Hubschman J, Heilwell G, et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet* 2012; 379: 713–720.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 17: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los trasplantes retinianos en el tratamiento de las DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Radtke, 2008 ECnA	Estudio clínico fase II en el que se analizó la eficacia y seguridad del implante de capas de células progenitoras neurales retinianas con su EPR en pacientes con RP o degeneración macular asociada a la edad con una AV de 20/200 o peor mediante el test de visión Early Treatment Diabetic Retinopathy Study de (ETDRS). Estudio realizado en 10 pacientes. De un total de 10 pacientes incluidos en el ensayo, 6 presentaban diagnóstico de RP.	Intervención/control: Implante de capas de células progenitoras neurales retinianas con su EPR. Se intervino el ojo con peor visión de cada paciente y, aunque los autores manifiestan que no hubo grupo control, los resultados se comparan con los ojos no intervenidos. Duración: Todos completaron al menos un año de seguimiento (al menos siete exámenes post-intervención) y tres consintieron en participar en exámenes de seguimiento anuales posteriores opcionales hasta los	Agudeza visual: la AV mejoró en más del 70% de los pacientes que recibieron un trasplante de EPR que se mantuvo durante el seguimiento. En el subgrupo de pacientes con RP (n=6), la AV del ojo con implante celular aumentó en tres pacientes, en uno de los cuales se observó un mismo grado de mejoría en ambos ojos, en uno se mantuvo igual mientras que en dos empeoró. En cuanto a los ojos no intervenidos, dos mejoraron, tres se mantuvieron igual y uno empeoró. ERG: No se observaron cambios en las medidas de ERG-mf. Tampoco mediante microperimetría se observaron cambios en la sensibilidad a la luz con la excepción de un paciente con RP que aumentó un 22,7% entre el examen a tres años post-implante (1,6 dB) y el examen a cinco años post-implante (2,7 dB).		Muy baja

		dos, tres y seis años en los distintos casos. Variables de resultados: agudeza visual, ERG.	Este mismo paciente logró mantener una mejoría de la AV durante más de cinco años tras el implante, de 20/800 basal a 20/200 a los cinco años y 20/320 a los seis años, mientras que el ojo no intervenido pasó de 20/400 basal a movimiento de manos. Seguridad: No hubo evidencia de rechazo, o graves problemas oculares o sistémicas de seguridad relacionados con el tejido trasplantado. En ocho de 10 ojos intervenidos se informó de que las células trasplantadas perdieron su pigmentación en el intervalo de tres a seis meses post-implante.		
Schwartz, 2015 ECnA	Dos estudios prospectivos en fase I/II para evaluar la seguridad y tolerabilidad del trasplante de células madre embrionarias humanas derivadas a EPR en 9 pacientes con distrofia macular de Stargardt (edad > 18 años) y 9 con la degeneración macular asociada a la edad (edad > 55 años).	Intervención/control: Trasplante de células madre embrionarias humanas derivadas a EPR. Duración: seguimiento medio de 22 meses. Variables de resultados: Las evaluaciones incluyeron AV, AFG, OCT y pruebas de CV.	Agudeza visual: En el subgrupo de pacientes con Stargardt, de los ocho pacientes con una evaluación a los seis meses la AV mejoró en tres ojos (cambio ≥ 15 letras), se mantuvo estable en cuatro ojos (cambio ≤ 10 letras) y empeoró en un ojo (cambio > 10 letras). De los siete pacientes con seguimiento a los 12 meses, la AV mejoró en tres, se mantuvo estable en tres y empeoró en uno. Seguridad: El resto de eventos adversos se asociaron con la cirugía vitreoretiniana o con la inmunosupresión.		

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia deriva de pequeñas series de casos sobre el trasplante de células neuroretinianas fetales humanas, sobre la eficacia terapéutica del trasplante de fotorreceptores y sobre células pluripotentes inducidas. Sobre el implante de capas de células progenitoras neurales retinianas se identificó un estudio clínico fase II y una serie de casos. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.
2. Balance entre beneficios y riesgos: la evidencia existente sobre los implantes retinianos en pacientes con DHR muestra una efectividad muy limitada, por lo que el grupo de elaboración consideró el balance beneficio-riesgo incierto en esta intervención.
3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de la siguiente recomendación.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia génica en el tratamiento de las DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que se ha utilizado en la pregunta 14.

Resultado de la búsqueda:

Son muy pocos los estudios de calidad disponibles para informar sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos frente a las DHR.

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad de la terapia génica.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Bainbridge J, Mehat M, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2015; 372: 1887–97.
2. Bainbridge JWB, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med 2008; 358: 2231–39.
3. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, et al. AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. Sci Transl Med 2012; 8: 120.
4. Ghazi N, Abboud E, Nowilaty S, et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. H. Hum Genet 2016; 135: 327–343.

5. Jacobson SG, Cideciyan A V, Ratnakaram R, et al. Gene Therapy for Leber Congenital Amaurosis caused by RPE65 mutations: Safety and Efficacy in Fifteen Children and Adults Followed up to Three Years. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 9–24.
6. LaVail M, Yasumura D, Matthes M, et al. Gene Therapy for MERTK-Associated Retinal Degenerations. *Adv Exp Med Biol* 2016; 854: 487–493.
7. MacLaren RE, Groppe M, Barnard AR, et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet* 2014; 383: 1129–37.
8. Weleber RG, Pennesi ME, Wilson DJ, et al. Results at 2 Years after Gene Therapy for RPE65-Deficient Leber Congenital Amaurosis and Severe Early-Childhood-Onset Retinal Dystrophy. *Ophthalmology* 2015; 123: 1606–1620.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia génica en el tratamiento de las DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Bainbridge, 2008 ECnA	Muestra de 3 adultos jóvenes (de 17 a 23 años de edad) con distrofia retiniana de inicio precoz grave causada por mutaciones de sentido erróneo en RPE65.	Intervención/control: se administró inyecciones subretiniana del virus rAAV 2/2.hRPE65p.hRPE65. Duración: 12 meses. Variables de resultados: agudeza visual, campo visual, ERG, función visual, movilidad visual.	No se observaron cambios clínicamente significativos en la AV o el CV. No se detectaron cambios en el ERG. Un paciente tuvo una mejoría significativa en la función visual y en una prueba subjetiva de la movilidad visual.	La terapia génica en la ACL se realiza vehiculizando el gen RPE65 con un adenovirus, aunque existen diferencias según la localización de la administración y el volumen inyectado, el tratamiento postquirúrgico, etc. Aunque en investigaciones iniciales no se presentaron problemas con la seguridad y la eficacia de esta terapia y se asociaron con mejoras en distintas medidas de la función visual (sensibilidad retiniana, AV y CV así como en las áreas de respuesta cerebrales que corresponden a las áreas de inyección	Muy baja

				retiniana),	
Jacobson, 2012 ECnA	Estudio de Fase I de 15 pacientes (11-30 años) evaluados después de la inyección subretinal rAAV2-hRPE65 en el ojo con peor funcionamiento.	Intervención/control: Los pacientes recibieron una inyección subfoveal rAAV2-hRPE65 en el ojo con peor funcionamiento. Duración: 3 años. Variables de resultados: función visual, seguridad.	Se obtuvieron diferentes grados de mejora de la función visual en las áreas tratadas sin problemas con la inyección respecto a la seguridad (sin presencia de toxicidad sistémica) y sin efectos dependientes de la edad.	La terapia génica en la ACL se realiza vehiculizando el gen RPE65 con un adenovirus, aunque existen diferencias según la localización de la administración y el volumen inyectado, el tratamiento postquirúrgico, etc. Aunque en investigaciones iniciales no se presentaron problemas con la seguridad y la eficacia de esta terapia y se asociaron con mejoras en distintas medidas de la función visual (sensibilidad retiniana, AV y CV así como en las áreas de respuesta cerebrales que corresponden a las áreas de inyección retiniana).	Muy baja
MacLaren, 2014 ECnA	Seis pacientes (edad 35-63 años) con coroideremia.	Intervención/control: recibieron una inyección subfoveal. Duración: 6 meses. Variables de resultados: Agudeza visual.	Tras la administración del vector, los dos pacientes con la coroideremia más avanzada tuvieron una mejora sustancial en la AV. Los otros cuatro pacientes que tenían AV casi normal al inicio del estudio recibieron el vector sin efectos perjudiciales significativos. Los ojos tratados mejoraron su sensibilidad retiniana, a pesar	La terapia génica en la coroideremia se encuentra en un estado inicial, sin embargo, se ha asociado a mejoras en la AV en pacientes con coroideremia avanzada, mejoras en la sensibilidad retiniana y sin efectos perjudiciales	Baja

			de la separación de la mácula, seis meses después de la cirugía.	significativos.	
Bainbridge, 2015 ECnA	12 Pacientes con ACL.	Intervención/control: se administró inyecciones subretiniana del virus rAAV 2/2.hRPE65p.hRPE65. Duración: 3 años. Variables de resultados: Agudeza visual.	12 pacientes completaron tres años de seguimiento (cuatro con una dosis más baja del vector, y ocho con una dosis más alta). Las mejoras en la sensibilidad retiniana fueron evidentes en seis participantes, alcanzando su mejor nivel entre los seis y los 12 meses tras el tratamiento y luego declinando. Tres participantes tuvieron inflamación intraocular y dos tuvieron un deterioro clínicamente significativo de la AV.	En el momento actual, y dado que los resultados no se mantienen a largo plazo, se están estudiando otros vectores virales para mejorar la respuesta y la permanencia de esta. La terapia génica mejoró la sensibilidad de la retina aunque tan solo modesta y temporalmente.	Muy baja
Weleber, 2015 ECnA	12 pacientes: ocho adultos y cuatro niños.	Intervención/control: recibieron una inyección subretiniana del vector rAAV2-CB-hRPE65 en el ojo con peor función visual. Duración: 2 años. Variables de resultados: función visual.	Todos los pacientes toleraron las inyecciones subretinianas y no se presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, pero sí con el procedimiento quirúrgico (hemorragia subconjuntival en ocho pacientes e hiperemia ocular en cinco pacientes). En el ojo tratado, la MAVC aumentó en cinco pacientes y disminuyó en uno. El examen de 30º del CV mejoró en seis pacientes, del CV total en cinco pacientes y en la prueba cinética mejoró en tres pacientes, mientras que dos mostraron peores resultados en esta medida tras el tratamiento. En total, nueve pacientes mejoraron su función visual en		Baja

			al menos una medida.		
Ghazi, 2016 ECnA	Pacientes con RP debida a mutaciones en el gen MERTK	Intervención/control: estudio en fase I donde se evaluaba eficacia y seguridad de la inyección subretiniana de rAAV2-VMD2-hMERTK. La inyección se recibió en el ojo de peor visión. Duración: 2 años. Variables de resultados: agudeza visual.	Tras dos años de seguimiento, no se observaron complicaciones que pudieran ser atribuibles con certeza a la administración del vector. Tres pacientes mostraron una mejoría en la AV del ojo tratado que desapareció en dos de ellos al cabo de dos años.	Los ensayos clínicos mediante terapia génica en la RP debida a mutaciones en el gen MERTK se encuentran en una fase inicial, sin embargo, se ha asociado a mejoras en la AV en pacientes con RP por déficit de MERTK aunque este efecto parece reversible.	Baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Balance entre beneficios y riesgos: Aunque la investigación de la vehiculización del gen RPE65 con un adenovirus en pacientes con ACL está en etapas iniciales de investigación, no ha mostrado problemas respecto a la seguridad y se ha asociado con mejoras en la sensibilidad retiniana, AV y CV, así como mejoras en las áreas de respuesta cerebrales corresponden a las áreas de inyección retiniana. El grupo de elaboración consideró que puede existir un beneficio neto asociado a la intervención.
2. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de las siguientes recomendaciones.

Pregunta Clínica:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los suplementos dietéticos para las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La estrategia de búsqueda es la misma que se ha utilizado en la pregunta 14.

Resultado de la búsqueda:

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 9 de febrero de 2015, Cochrane Trials 21 de agosto de 2014, SCI, SSCI y Embase 20 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad y seguridad de los suplemento dietéticos.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Aleman TS, Cideciyan A V., Windsor EAM, et al. Macular pigment and lutein supplementation in ABCA4-associated retinal degenerations. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1319–1329.
2. Aleman TS, Duncan JL, Bieber ML, et al. Macular Pigment and Lutein Supplementation in Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. *Inves Ophtalmol Vis ...* 2001; 42: 1873–81.
3. Allen H, Haskell M. Estimating the potential for vitamin A toxicity in women and young children. *J Nutr* 2002; 132: 2907–19S.
4. Alpers DH. Vitamins as drugs: the importance of pharmacokinetics in oral dosing. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 146–51.
5. Bahrami H, Melia M, Dagnelie G. Lutein supplementation in retinitis pigmentosa: PC-based vision

assessment in a randomized double-masked placebo-controlled. *BCM Ophthalmol* 2006; 6: 23.

6. Berson E, Rosner B, Sandberg M, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761–72.
7. Berson E, Rosner B, Sandberg M, et al. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 761–72.
8. Berson E, Rosner B, Sandberg M, et al. Clinical trial of lutein in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 403–11.
9. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1306–14.
10. Chowers I, Banin E, Merin S, et al. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipo-proteinaemia patients. *Eye* 2001; 15: 525–30.
11. Dagnelie G, Zorge I, McDonald T. Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet. *Optometry* 2000; 71: 147–64.
12. European Food Safety Authority. Tolerable Upper Intake Levels Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006.
13. Geubel A, De Galocsy C, Alves N, et al. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991; 100: 1701–9.
14. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancer of the skin. *N Engl J Med* 1990; 323: 789–95.
15. Hoffman DR, Highbanks-Wheaton DK, Pearson NS, et al. Four-year placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid in X-linked retinitis pigmentosa (DHAX trial): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 866–73.
16. Hoffman DR, Locke KG, Wheaton DH, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of docosahexaenoic acid supplementation for X-linked retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 704–18.
17. Kapil U. Time to stop giving indiscriminate massive doses of synthetic vitamin A to Indian children. *Public Health Nutr* 2009; 12: 285.
18. Kennaway NG, Weleber RG, Buist NR. Gyrate atrophy of the choroid and retina with hyperornithinemia: biochemical and histologic studies and response to vitamin B6. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 529–541.
19. Lam H, Chow C, Poon W, et al. Risk of vitamin A toxicity from candy-like chewable vitamin supplements

for children. *Pediatrics* 2006; 118: 820–4.

20. Lawson J, McGuire J. The spectrum of skeletal changes associated with long-term administration of 13-cis-retinoic acid. *Skelet Radiol* 1987; 16: 91–7.
21. Lee TKM, Clandinin MT, Hébert M, et al. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on the macular function of patients with Best vitelliform macular dystrophy: randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2010; 45: 514–9.
22. Massof RW, Fishman G a. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa? *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 493–495.
23. Napoli JL. Retinoic acid: its biosynthesis and metabolism. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1999; 63: 139–88.
24. Oliveira MR De. The neurotoxic effects of vitamin A and retinoids. 2015; 87: 1361–1373.
25. Olson J. Vitamin A. Present Knowledge in Nutrition. In: *Present Knowledge in Nutrition*. Washington, DC: The Nutrition Foundation, 1993, pp. 176–91.
26. Peltola K, Heinonen OJ, Näntö-Salonen K, et al. Oral lysine feeding in gyrate atrophy with hyperornithinaemia - A pilot study. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 305–307.
27. Penniston KL, Tanumihardjo S. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 191–201.
28. Radu R a, Yuan Q, Hu J, et al. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following vitamin a supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3821–3829.
29. Rayapudi S, Schwartz S, Wang X, et al. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008428.
30. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, et al. Treatment With 9- cis β -Carotene-Rich Powder in Patients With Retinitis Pigmentosa: A Randomized Crossover Trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1–8.
31. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S, et al. Treatment with 9-cis β -carotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 985–92.
32. Rutkowski M, Grzegorzczak K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25: 105–121.
33. Rotenstreich Y, Harats D, Shaish A, et al. Treatment of a retinal dystrophy, fundus albipunctatus, with oral 9-cis- β -carotene. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 616–21.
34. Sipilä I, Rapola J, Simell O, et al. Supplementary Creatine as a Treatment for Gyrate Atrophy of the

Choroid and Retina. N Engl J Med 1981; 304: 867–870.

35. Snodgrass S. Vitamin neurotoxicity. Mol Neurobiol 1992; 6: 41–73.

36. Weleber RG, Kennaway NG. Clinical Trial of Vitamin B6 for Gyrate Atrophy of the Choroid and Retina. Ophthalmology 1981; 88: 316–24.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 19: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los suplementos dietéticos para las personas con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Berson, 1993 ECA	N=601 Retinosis pigmentaria: basándose en indicios previos de la acción protectora de las vitaminas A y E sobre la función y estructura de los fotorreceptores de la retina, llevaron a cabo un ECA que comparó el efecto de varias combinaciones de ambas vitaminas en la progresión de la RP. Los pacientes (n=601, rango edad: 18-49 años) fueron aleatorizados a recibir: 1) tratamiento con vitamina A (15.000 UI/día) (n=146), 2)	Intervención/control: compararon pacientes a los que se les administró vitamina A y E con otros que recibieron placebo. Duración: 6 años. Variables de resultados: campo visual, agudeza visual, amplitud respuesta ERG, retinosis pigmentaria.	Vitamina A: Campo visual: no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de disminución del CV residual usando perimetría cinética de Goldmann entre el grupo suplementado con vitamina A (5,6%) y el grupo control (5,9%). Agudeza visual: informaron de una disminución de 1,1 letras por año medida en todos los estudios por medio del test ETDRS en el grupo suplementado con vitamina A y de 0,9 letras por año en el grupo control, sin que esto supusiera una diferencia significativa entre los grupos. Amplitud respuesta ERG: informaron de un efecto de la vitamina A en la diferencia de las amplitudes de respuestas de conos en el ERG en unidades logarítmicas estadísticamente significativa (P=0,01).	La vitamina A no parece tener un efecto significativo en la disminución anual del CV ni en la tasa media anual de disminución de sensibilidad de campo. Tampoco parece tener un efecto beneficioso con significación estadística sobre la AV medida en disminución de letras ETDRS/año. La vitamina E no parece tener un efecto protector sobre la disminución anual del CV ni en la tasa media anual de disminución de sensibilidad de campo. Tampoco sobre la AV. La suplementación con vitamina E parece tener un efecto negativo	Alta

	tratamiento con vitamina E (400 UI/día) (n=155), 3) ambos tratamientos (n=151) o, por último, como grupo control, 4) tratamiento con dosis mínimas de ambas vitaminas (75 UI/día de vitamina A más 3 UI/día de vitamina E) (n=149). La variable de resultado principal fue la amplitud de respuesta de los conos en el ERG, con visitas anuales durante un periodo de seguimiento medio de 5,2 años.		Vitamina E: Campo visual: No se obtuvo efecto significativo de la vitamina A ni de la vitamina E, ni efecto de interacción en el porcentaje de descenso anual del área de CV. Agudeza visual: En la evaluación de la disminución de la AV por año, mediante optotipos ETDRS a una distancia de 3,2 m, no se observaron diferencias significativas en la comparación del grupo suplementado con vitamina E y el grupo control. Amplitud de respuesta ERG: Contrariamente a lo ocurrido con la suplementación de vitamina A, no encontraron un efecto significativo de la vitamina E en la tasa de disminución de la amplitud de respuesta de los conos en el ERG a 30 Hz (grupo vitamina E: 7,9% vs. grupo control: 7,1%). Cuando se compararon los resultados combinados de los que recibieron vitamina A (grupos A y A+E) con los resultados combinados de los que no la recibieron (grupo E y grupo control), se obtuvo que la tasa de descenso anual durante los cuatro años fue significativamente más lenta para los grupos combinados de vitamina A (P=0,01). Además, aquellos que no recibieron vitamina E mantuvieron su amplitud inicial mejor que los que la recibieron (P=0,03). Un análisis de subgrupo posterior	sobre la amplitud de respuesta del ERG. No se observaron eventos adversos asociados al consumo de vitamina E en las condiciones experimentales indicadas (400 UI/día durante 4-6 años).	
--	---	--	--	---	--

			de la cohorte con mayor amplitud de respuesta del ERG al inicio dio como resultado que el grupo tratado con vitamina E sufrió una disminución más acusada que los grupos que no recibieron vitamina E ($P=0,04$). Por todo ello se concluyó que la vitamina E parecía mostrar un efecto perjudicial. Seguridad: La toxicidad de la vitamina E fue evaluada por medio de un cuestionario administrado en cada visita de seguimiento, además de mediante medidas séricas de la función hepática. No se observaron reacciones adversas al uso de la vitamina E Suplementada.		
Aleman, 2001 ECnA	Analizaron la hipótesis de que, en caso de afectación retiniana, la función retiniana puede ser estabilizada mediante suplementación del carotenoide luteína. Muestra de 58 pacientes	Intervención/control: De un total de 58 participantes, un subgrupo ($n=31$, de los cuales $RP=21$; $USH2=2$; RP no sindrómica=8) fueron suplementados con 20 mg diarios de luteína. Trece de los 58 participantes tomaban un suplemento de vitamina A (15.000 UI/día) antes del comienzo y siguieron tomándolo a lo largo del mismo. Duración: 6 meses. Variables de resultados: Las medidas de resultados	Agudeza visual: se encontró de media una mejora de una letra ($\log MAR$, $0,02 \pm 0,07$; $P=0,11$). Los resultados no están diferenciados por tipo de sujeto, por lo que se entiende que corresponden a 31 participantes suplementados ($RP=21$, $USH2=2$, sujetos sanos=8). Densidad del pigmento macular: la densidad en cuatro puntos de la retina ($0,17^\circ$; $0,5^\circ$; 1°; y 2°) al inicio y tras seis meses de suplementación con luteína, en 21 pacientes que presentaban degeneración macular (sin dejar claro si incluía los dos pacientes afectados por $USH2$) aumentó en $0,07$ en $0,17^\circ$ ($P=0,02$), y de forma estadísticamente significativa: $0,07$ en $0,5^\circ$ ($P=0,001$), $0,08$ en 1°		Baja

		incluyeron análisis de carotenoides en sangre, AV según test ETDRS, densidad del pigmento macular y sensibilidad absoluta de la fovea.	($P=0,0004$) y $0,04$ en 2° ($P=0,01$). El aumento no fue significativo en ninguno de los cuatro puntos en los ocho individuos sin degeneración igualmente suplementados. No se reportan resultados comparativos de participantes con degeneración y participantes normales. Sensibilidad absoluta de la fovea: informaron de un ligero cambio en este parámetro después del periodo de suplementación con luteína al compararlo con los valores iniciales ($r=0,95$). La sensibilidad absoluta foveal media aumentó en $0,30 \pm 1,85$ dB ($P=0,33$) de un valor inicial de $28,41$ dB. Los resultados no están diferenciados por tipo de sujeto, por lo que se entiende que corresponden a 31 participantes suplementados (RP=21, USH2=2, sujetos sanos=8).		
Berson, 2004 ECA	N= 208	Intervención/control: Compararon la administración de vitamina A más DHA con la de vitamina A más placebo. Duración: 4 años. Variables de resultados: agudeza visual, amplitud de respuesta ERG.	Vitamina A: No hallaron diferencias significativas en la tasa media anual de disminución de la sensibilidad perimétrica estática entre el grupo suplementado con vitamina A más DHA ($36,95 \pm 3,36$ dB/año) y el grupo que recibió vitamina A más placebo ($37,68 \pm 3,36$ dB/año, $P=0,88$). Agudeza visual: No se obtuvieron diferencias en el número de letras perdidas por año en el test ETDRS entre el grupo que recibió vitamina A más DHA y el que solo recibió	La vitamina A no parece tener un efecto significativo en la disminución anual del CV ni en la tasa media anual de disminución de sensibilidad de campo. Tampoco parece tener un efecto beneficioso con significación estadística sobre la AV medida en disminución de letras ETDRS/año.	Alta

			vitamina A (0,7 letras en ambos casos). Amplitud de respuesta ERG: no encontraron diferencias significativas en el ratio medio de disminución de la amplitud ERG 30 Hz por año de seguimiento entre pacientes suplementados con vitamina A más DHA y pacientes suplementados solamente con vitamina A (P=0,64).		
Hoffman, 2004 ECA	Pacientes con rinitis pigmentosa: grupo DHA (n=23), grupo placebo (n=21) Investigaron la hipótesis de que niveles bajos de DHA en sangre pueden influir en la función retiniana de las personas afectadas por XLRP.	Intervención/control: compararon el DHA 400 mg/día con placebo en pacientes varones con XLRP. Duración: 4 años. Variables de resultados: campo visual, agudeza visual, amplitud de respuesta ERG, seguridad.	Campo visual: informaron que no existieron diferencias significativas entre los grupos en el descenso de la sensibilidad campimétrica media a los cuatro años (grupo DHA: 2,4 dB $\pm$ 3,66; grupo placebo: 1,4 dB $\pm$ 1,32; P=0,29). Agudeza visual: la diferencia media de la AV tras cuatro años de seguimiento fue de 0,05 unidades logMAR (IC95%: -0,04 a 0,14), equivalente a 2,5 DHA, y de 0,06 unidades logMAR (IC95%: -0,02 a 0,14) en los participantes que recibieron placebo, lo que supuso una diferencia de menos de una letra de variación entre los dos grupos [Diferencia media: -0,01 unidades logMAR (IC95%: -0,14 a 0,12)], no significativa. Amplitud de respuesta ERG: informan que la diferencia del cambio medio de la amplitud de respuesta de conos del ERG entre el grupo suplementado con DHA y el grupo placebo, aunque menos acusada en el primero, no fue estadísticamente significativa		Alta

			(P=0,20). Estos resultados pueden estar limitados dado que el estudio fue diseñado para detectar cambios anticipados de 0,085 unidades log/año, y la disminución de la amplitud de los conos del ERG fue de solamente 0,066. Un análisis de subgrupos de este estudio mostró un efecto estadísticamente significativo del DHA en la amplitud de respuesta del ERG de bastones en menores de 12 años (P=0,04). Estos resultados se invirtieron en mayores de 12 años, donde el efecto estadísticamente significativo del DHA ocurrió en la amplitud de conos del ERG pero no en bastones (P=0,038). no encontraron efecto del tratamiento con DHA sobre la pérdida de función mediada por conos (P=0,30), aun cuando la pérdida de función en ambos grupos fue notablemente menor que en el estudio previo, especialmente en el grupo placebo. Seguridad: No hubo efectos adversos de la suplementación con ácidos grasos omega-3 (DHA).		
Rayapudi, 2013 RS	Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que analiza la efectividad y seguridad de la vitamina A y del ácido docosahexaenoico	Intervención/control: efectividad y seguridad de la vitamina A y del ácido docosahexaenoico (DHA) en la prevención de la progresión de la RP.	Campo visual: al examinar solamente el subgrupo de pacientes (n=208) que no utilizaban vitamina A antes del comienzo del ensayo, los autores encontraron diferencias significativas en la disminución del declive de la sensibilidad del CV	No se han observado eventos adversos o toxicidad relacionados con la suplementación con 15000 UI/día de vitamina A en estudios realizados a medio plazo. Sin embargo se	Alta

	(DHA) en la prevención de la progresión de la RP. Esta revisión incluyó dos ECA del mismo autor para la vitamina A: Berson et al. 1993 (n=601) y 2004 (n=208).	Duración: 4-6 años. Variables de resultados: campo visual, amplitud de respuesta ERG, seguridad.	central y total a favor del grupo que recibió DHA además de la suplementación con 15.000 unidades internacionales (UI) de vitamina A, frente al grupo suplementado con igual cantidad de vitamina A más placebo. Esta diferencia solo se mantuvo durante los dos primeros años de este estudio de cuatro años de seguimiento. Amplitud de respuesta ERG: Un análisis de subgrupo en el que solo se incluyeron participantes que al inicio presentaban una diferencia de las amplitudes de respuestas de conos en unidades logarítmicas igual o superior a 68 μV, dio como resultado una diferencia estadísticamente significativa en el ratio anual de pérdida de amplitud respuesta de conos entre los participantes suplementados con 15000 UI de vitamina A frente a aquellos que no recibían esta cantidad (8,3% de disminución anual frente a 10%, P=0,01). Así mismo, se informaron resultados estadísticamente significativos cuando se incluyeron en el análisis todos los pacientes aleatorizados: 6,1% de disminución anual en el grupo suplementado con vitamina A frente a 7,1% de disminución anual en el grupo control que no recibía esta vitamina (P=0,01). Los autores de la revisión Cochrane aclaran que estos resultados del análisis de subgrupos no han sido reproducidos en otros ECA. No encontraron diferencias	deben vigilar los posibles efectos adversos a largo plazo de la suplementación con esta vitamina liposoluble.	
--	---	--	---	--	--

			significativas en el ratio medio de disminución de la amplitud ERG 30 Hz por año de seguimiento entre pacientes suplementados con vitamina A más DHA y pacientes suplementados solamente con vitamina A (P=0,64). Seguridad: En ninguno de los dos ECA incluidos en la revisión se observaron eventos adversos o toxicidad relacionados con la vitamina A. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo aún son desconocidos.		
Bahrami, 2006 ECA	Pacientes con RP y un CV menor de 30 grados (n=45)	Intervención/control: Tratamiento con luteína (10 mg/día las primeras 12 semanas y 30 mg/día las siguientes) o placebo durante 24 semanas. A continuación, sin periodo de lavado, se cruzaron las intervenciones entre los grupos. Desde cuatro semanas antes del inicio de la suplementación a luteína/placebo, a todos los participantes del ensayo se les ofreció suplementación de multivitaminas. Duración: 24 semanas. Variables de resultados: agudeza visual, campo visual,	No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características basales excepto en la edad y en la sensibilidad al contraste con nivel de iluminación bajo (ambas variables fueron menores en el grupo que fue tratado inicialmente con placebo). Los pacientes fueron evaluados cada seis semanas y la variable principal fue el cambio en la AV mediante el test ETDRS. Agudeza visual: informaron que, en condiciones normales de iluminación (100%), la AV mejoró con la luteína pero este efecto no fue significativo. Tampoco fueron significativos los cambios en la sensibilidad al contraste con iluminación normal, con baja iluminación (4%) ni con muy baja iluminación (0,1%). Campo visual: indicaron que la media del área de CV en el periodo luteína fue		Moderada/baja

		seguridad.	significativamente mayor que en el periodo placebo ($P=0,038$). Asumiendo seis semanas de retraso en el inicio del efecto de la luteína, este efecto sería aún mayor ($P=0,001$). Sin embargo, el CV se deterioró a lo largo del estudio con un cambio de $-0,2\%$ semanal ($P<0,001$). Seguridad: No se presentaron eventos adversos de severidad asociados al consumo de suplementos de luteína.		
Aleman, 2007 ECnA	Pacientes con enfermedad de Stargardt o CORD, que presentaban afectación retiniana, aunque mantenían un grado relativamente bueno de función foveal ($n=11$) y controles sanos ($n=8$).	Intervención/control: suplementación con luteína (20 mg/día) en el pigmento macular y la función y estructura de la retina central. Duración: 6 meses. Variables de resultados: Se realizó una única visita de seguimiento al final del estudio, en la que se tomaron datos de los niveles séricos de carotenoides, densidad óptica del pigmento macular y sensibilidad de la fovea adaptada a oscuridad total. La variable resultado densidad óptica del pigmento macular fue medida usando fotometría intermitente heterocromática, mientras que para la	Densidad del pigmento macular: las diferencias absoluta inter-visitas (dos visitas al inicio y una a los seis meses) entre los pacientes (aquejados en su mayoría de distrofias asociadas al gen ABCA4) y los pacientes sin mutaciones del gen (pero también con problemas de degeneración de la retina), no fueron significativamente diferentes. Dieciséis ojos de 10 pacientes se usaron para medir la respuesta de la densidad óptica del pigmento macular tras la luteína. La densidad óptica del pigmento macular foveal aumentó con la suplementación: en $0,2^\circ$, de $0,17 \pm 0,09$ a $0,28 \pm 0,14$ (t-test, $P<0,001$); en $0,5^\circ$, de $0,11 \pm 0,06$ a $0,18 \pm 0,10$ ($P<0,001$). La magnitud de estos cambios fue mayor entre los pacientes que entre los sujetos normales: en $0,2^\circ$, $0,12 \pm 0,12$ vs. $0,07 \pm 0,06$ ($P=0,28$); en $0,5^\circ$, $0,06 \pm 0,07$ vs.		

		función de la visión foveal se usó el perímetro automatizado Humphrey (Zeiss, Dublin, CA).	0,01 ± 0,04 (P=0,02). Niveles séricos de luteína: sin diferenciar entre individuos con enfermedades asociadas al gen ABCA4 y los sujetos normales, la variación en los niveles séricos de luteína tras la suplementación y al inicio fue significativamente mayor (0,74 ± 0,44 vs. -0,01 ± 0,03 µmol/L; P<0,001). La diferencia en el nivel de luteína en sangre al final del tratamiento, no fue significativamente diferente entre los 11 pacientes y los ocho sujetos normales. Sensibilidad absoluta de la fovea: este parámetro utilizado para medir la función visual central, cambió ligeramente tras el periodo de suplementación, desde el valor medio al inicio 26,2 ± 6,3 dB a 26,0 ± 6,7 dB. Los resultados pre- y post-suplementación estuvieron altamente correlacionados (r=0,94, P<0,001). Seguridad: el estudio no contiene información sobre eventos adversos o toxicidad de la intervención. Sin embargo, al ser la luteína un derivado de la vitamina A, y al estar contraindicada el uso de esta en esta enfermedad, existen dudas de si esta suplementación pudiera resultar perjudicial en esta enfermedad y en cualquiera con mutaciones en ABCA4 en general.		
Berson, 2010	N=240	Intervención/control: Los participantes de	Agudeza visual: No se encontraron diferencias significativas entre los		Moderada

ECA	Los pacientes fueron asignados al azar a dos grupos: el experimental, que recibió luteína (12 mg/día), y el control con placebo, que recibió una tableta diaria de almidón de maíz.	ambos grupos recibieron suplemento de vitamina A (15.000 UI/día) en forma de palmitato de retinol y se les aconsejó por carta consumir 1-2 servicios por semana de pescado azul (rico en DHA). Duración: 4 años. Variables de resultados: agudeza visual, campo visual, amplitud de respuesta ERG, seguridad.	grupos en la AV (P=0,80). Campo visual: no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la sensibilidad del CV central (P=0,66) ni tampoco en la tasa de descenso combinado de la sensibilidad del CV central y medio-periférico (P=0,24). Sin embargo, sí se obtuvo un efecto significativo del tratamiento con luteína en la sensibilidad del campo medio-periférico (P=0,05). La disminución media en la tasa de pérdida de sensibilidad del campo medio-periférico fue más lenta entre los que presentaban la concentración de luteína en suero más alta o entre los de mayor aumento en la densidad óptica del pigmento macular (P=0,01 y P=0,006, respectivamente). Aquellos con el mayor incremento en la densidad óptica del pigmento macular también mostraron la disminución más lenta en la sensibilidad combinada del CV central y medio-periférico (P=0,005). Amplitud de respuesta ERG: no encontraron diferencias significativas entre el grupo suplementado con luteína y el grupo placebo (P=0,59). Seguridad: No se presentaron eventos adversos de severidad asociados al consumo de suplementos de luteína.		
Rotenstreich,	ECA de diseño cruzado, que estudia	Intervención/control: recibieron cuatro	Niveles séricos de β -caroteno: el tratamiento con Dunaliella provocó	Terminaron la fase I del estudio 13 y 16	Alta

2013 ECA	la relación entre la suplementación oral de 9-cis β-caroteno y la función visual en adultos no fumadores con RP. Grupo de intervención: 16 pacientes Grupo control: 18 pacientes	cápsulas diarias de 300 mg cada una de polvo del alga rica en 9-cis β-caroteno Dunaliella bardawil conteniendo 20 mg aproximadamente de β-caroteno (n=16) o placebo (n=18). Duración: 9 meses. Variables de resultados: niveles séricos de β-caroteno, amplitud máxima del ERG, campo visual, agudeza visual, seguridad.	un aumento significativo en los valores plasmáticos medios de todos los trans-β-caroteno, tanto en el grupo que fue tratado primero con Dunaliella (P=0,03), como en el que fue primero tratado con placebo (P=0,01). Amplitud máxima del ERG: la media aritmética de la diferencia en la amplitud máxima en adaptación a la oscuridad del ERG (función objetiva de los conos-bastones en oscuridad), en el grupo tratado con Dunaliella sufrió un aumento significativo con respecto a los valores iniciales (+8,9μV, P=0,01 y +7,8μV, P=0,004 en ojos derechos e izquierdos, respectivamente); mientras que para el grupo placebo hubo un decremento en ambos ojos, pero sólo significativo en el ojo derecho (-7,9μV, P=0,03 y -3,9μV, P=0,15 en ojos derechos e izquierdos, respectivamente). La diferencia entre ambos grupos para el ojo derecho fue estadísticamente significativa (P=0,001), al igual que para el ojo izquierdo (P=0,02). En ambos ojos en conjunto, la mejora del grupo Dunaliella fue de +8,4 $\pm$ 2,8 (P=0,004), mientras que el empeoramiento en el grupo placebo fue de -5,9 (P=0,04), resultando en una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (P=0,001). En términos de porcentaje de cambio los valores fueron +39,8% (P=0,002) y -15,9% (P=0,20)	pacientes respectivamente, y tras un periodo de lavado de 90 días los grupos cruzaron las intervenciones sin que hubiera nuevas pérdidas de seguimiento. El estudio tuvo cuatro momentos de evaluación clínica: al inicio e inmediatamente después de los periodos de 90 días (tras el primer tratamiento, tras el periodo de lavado y tras el segundo tratamiento). El resultado de salud principal fue la respuesta ERG tanto en condiciones de adaptación a la oscuridad como a la luz, según el protocolo de la International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Otros resultados de salud secundarios fueron: respuesta de conos en ERG fotópico (función objetiva de los conos), respuesta escotópica del CV con estímulos cromáticos (función subjetiva de conos o bastones), respuesta	
---------------------	--	--	---	--	--

			respectivamente, diferencia entre los grupos significativa $P=0,002$). Todos estos resultados de la variable principal del estudio responden a la diferencia de valores entre el inicio del estudio y el final del periodo de lavado. El cambio en función de los conos, medido objetivamente por amplitud de la onda b con Estímulo único, fue mejorado por el tratamiento con Dunaliella. Al comparar con el grupo placebo, la diferencia fue significativa: el cambio medio desde el inicio hasta el final del tratamiento fue $+17,8\%$ ($+3,4 \mu V$) para 9-cis β-caroteno frente a $-3,0\%$ ($-0,7 \mu V$) para placebo ($P=0,01$), ($P=0,06$ para los valores absolutos de respuesta). Campo Visual: el tratamiento con Dunaliella mejoró el área de CV adaptada a oscuridad. El test de Goldman adaptado a la oscuridad mostró un aumento significativo de la visión nocturna tras el tratamiento con el extracto de alga ($+8,6 \text{ cm}^2$; $P=0,03$ con respecto al inicio) y un aumento no significativo tras el tratamiento placebo ($+3,8 \text{ cm}^2$; $P=0,30$ con respecto al inicio). La diferencia entre grupos no fue significativa ($P=0,40$). La mejora con respecto al inicio del área del CV adaptada a luz, que evalúa visión diurna y nocturna, no fue significativa en el grupo tratado con Dunaliella ($+7,8$; $P=0,09$).	adaptada a la luz del área de CV (función subjetiva de conos y bastones), y MAVC medida con el test ETDRS. Durante el análisis de los resultados, los autores concluyen que 90 días no es un periodo suficiente de tiempo para eliminar los efectos de la Dunaliella. Algunos resultados se presentan separados en ojo izquierdo y ojo derecho; además se presentaron los resultados medios, pero no todos los pacientes experimentaron el efecto del β-caroteno.	
--	--	--	---	--	--

			Agudeza visual: la MAVC no sufrió una mejora significativa tras el tratamiento con Dunaliella (+0,4 letras; P=0,70) o placebo (+0,15 letras; P=0,90). Tampoco se encontró diferencia tras el tratamiento con Dunaliella en comparación con placebo (P=0,90). Seguridad: no se encontraron efectos adversos del 9-cis β-caroteno en los tres años siguientes en los que se continuó con la suplementación tras finalizar este estudio.		
Hoffman, 2014 ECA	Determinar si una dosis alta de DHA puede retrasar la progresión de la XLRP, usando como variable principal la respuesta de los conos en el ERG. Loa participantes fueron todos hombres (n=78).	Intervención/control: Los participantes fueron asignados a un grupo suplementado con una dosis de DHA entre 600 y 3600 mg/día o a un grupo control que recibió un placebo. Todos los participantes recibieron un complejo vitamínico que cubría la cantidad diaria recomendada de vitamina A, C, D, E, B6 y B12. Duración: 4 años. Variables de resultados: amplitud de respuesta ERG, seguridad.	El análisis de los grupos al inicio del estudio mostró que no eran totalmente comparables sino que había pequeñas diferencias, como que el grupo intervención era ligeramente de mayor edad y presentaba un mayor nivel de DHA en sangre. Amplitud de respuesta ERG: no encontraron efecto del tratamiento con DHA sobre la pérdida de función mediada por conos (P=0,30), aun cuando la pérdida de función en ambos grupos fue notablemente menor que en el estudio previo, especialmente en el grupo placebo. Así mismo, tampoco se encontraron diferencias entre los participantes que recibieron placebo y aquellos que recibieron DHA para la tasa anual de disminución de amplitud de bastones del ERG (P=0,27) y la tasa anual de disminución de	No existe un efecto protector del DHA en la amplitud de respuesta de conos o bastones en el ERG, al compararlo con placebo.	Moderada/alta

			amplitud ERG máxima (P=0,65). Seguridad: de los 78 participantes inscritos, 27 sufrieron 42 eventos posiblemente relacionados con el tratamiento (22 en el grupo DHA y 20 en el grupo placebo). Hubo un caso de sensibilidad al DHA en un paciente con antecedentes familiares de enfermedad de Crohn. Ninguno de los eventos necesitó hospitalización por lo que se pueden clasificar como no severos.		
--	--	--	---	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: Para la vitamina A se consideró una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane en la RP que incluye dos ECA de buena calidad por lo que, la calidad de la evidencia se considera alta. Para la vitamina E se identificó un ECA sin importante riesgo de sesgos, por lo que la calidad de la evidencia global también fue considerada alta. Para la vitamina B6 en atrofia girata se identificó tan solo dos pequeños estudios de caso antiguos de muy baja calidad.
2. Balance entre beneficios y riesgos: La Vitamina A en dosis altas parece que podría ser recomendada para ralentizar la progresión de la RP. Sin embargo, la evidencia considerada para hacer esta afirmación ha sido posteriormente matizada por algunos autores, debido a que existe riesgo en interpretar como positivos los resultados de los estudios de 1993 y 2004 de Berson et al. por estar basados en análisis secundarios de los datos obtenidos (22).

Además, por un lado, se han observado incrementos de A2E y A2PE-H2 en ratones con mutación en ABCD4 tras dos meses de suplementos con vitamina A (28). Por lo que el grupo de elaboración consideró que el balance beneficio riesgo es negativo en pacientes con RP con una mutación en ABCD4 genéticamente o sospecha de ésta. Por otro lado, la vitamina A tiene riesgo potencial de efectos indeseables producidos por el exceso de vitamina A, retinoides, y carotenoides (23,35). La intoxicación aguda por hipervitaminosis A aparece después de la ingesta de 150 a 1.200 mg (500.000-4.000.000 UI) de vitamina A a lo largo de dos días para los adultos, tras una dosis única de 45 mg aproximadamente (150.000 UI) para niños en edad escolar, o después de la ingesta de alrededor de 22 mg (75.000 UI) para niños más pequeños (32). Como resultado, se puede producir incluso la muerte (17). Por su parte, la intoxicación crónica en el contexto de la ingesta a largo plazo de esta vitamina (que va desde varias semanas a más de tres años) se producirá con la ingestión de más de 25.000 UI/día durante más de seis años o de más de 100.000 UI/día (>30 mg/día) durante más de seis meses, aunque existe una elevada variabilidad interindividual (27). Así, se han descrito numerosos casos de intoxicación aguda por vitamina A que incluyen la aparición de signos y síntomas como: náuseas, vómitos, diarrea, falta de apetito, fatiga, fiebre, dolor de cabeza por edema cerebral o elevación de la fontanela en lactantes como resultado de una mayor presión intracraneal, por citar unos pocos (3,19). Además aparecen en la lista algunas disfunciones nerviosas, como por ejemplo confusión, irritabilidad, ansiedad, depresión e ideación suicida (35). Por último, una intoxicación por vitamina aguda puede dar lugar a visión borrosa y disminución de la coordinación muscular (25). Pero los efectos indeseables se observan con mucha mayor frecuencia después de la ingesta de vitamina A de forma crónica. Los adultos que han tomado dosis elevadas de vitamina A clínicamente pueden presentar alteraciones en la piel (cambio de color, picor, eritema, descamación, rash cutáneo e incluso ulceración), caída del cabello, visión doble o borrosa, nistagmus, papiledema por pseudotumor cerebral, hematuria por disfunción renal, hepatoesplenomegalia, anemia aplásica, fatiga

crónica, insomnio, parestesias, convulsiones y en ocasiones comportamiento psicótico además de alteraciones óseas o de las articulaciones (32). Entre los riesgos asociados a la ingesta también se encuentran el retraso del crecimiento y el cierre temprano de la epífisis en niños con hipervitaminosis A (20), la disminución de la densidad ósea (osteoporosis) y la aparición de fracturas óseas con mayor frecuencia y a edades más tempranas en adultos que tomaban dietas ricas en vitamina A (27), la toxicidad hepática, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas previas como la hepatitis vírica o los pacientes que toman medicamentos que se eliminan por vía hepática de forma crónica (13), el aumento de cáncer fundamentalmente de pulmón y, principalmente, en fumadores (14). Así tendríamos que tener especial cuidado en pacientes diagnosticados además de una RP, de trastornos neuronales, como podría suceder en algunas formas de RP sindrómicas (24).

El control efectivo de los niveles plasmáticos de retinol es dificultoso y poco fiable (4). En general se admite que una concentración en sangre de vitamina A $>1,0$ mg/l (3,5 mmol/l) es indicativa de posible toxicidad y habría que discontinuar la ingesta de estos suplementos si se alcanzasen estos niveles. Sin embargo, en la práctica clínica, la toxicidad por Vitamina A es realmente rara, y no se monitorizan los niveles en sangre de retinol de forma estandarizada. A pesar de todo, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria ha establecido niveles máximos de ingesta tolerables para los precursores de vitamina A (retinol) (12):

Edad (años)	UL (mg/día)
1–3	0,8
4–6	1,1
7–10	1,5
11–14	2,0
15–17	2,6
Adultos	3,0

No se tiene constancia de que la vitamina A obtenida desde los β -caroteno aumente el riesgo de defectos de nacimiento. Sin embargo, sí se tiene constancia de que algunos derivados sintéticos del retinol (p. ej. etretinato, isotretinoína o tretinoína) causan serios defectos de nacimiento y no deberían ingerirse durante el embarazo o si existe la posibilidad de un embarazo. Por ello, las mujeres embarazadas o en edad fértil que

puedan quedarse embarazadas deberían evitar suplementos multivitamínicos o prenatales que contengan más de 1,5 mg/día (5.000 UI) de vitamina A.

Por su parte el Consejo de Alimentación y Nutrición estadounidense (FNB) del Instituto de Medicina ha establecido niveles de ingesta máximos tolerables (UL) para los precursores de la vitamina A (retinol):360

Grupo de edad	UL en mg/día	(UI/día)
Bebés de 0 a 12 meses	0,6	(2.000 UI)
Niños de 1 a 3 años	0,6	(2.000 UI)
Niños de 4 a 8 años	0,9	(3.000 UI)
Niños de 9 a 13 años	1,7	(5.667 UI)
Adolescentes de 14 a 18 años	2,8	(9.333 UI)
Adultos de 19 años en adelante	3,0	(10.000 UI)

La vitamina E no parece tener un efecto protector ni en la AV, ni en el CV, sin embargo, parece que sí presenta un efecto negativo sobre la amplitud de respuesta del ERG. El grupo de elaboración consideró que puede existir un perjuicio asociado a la intervención.

3. Valores y preferencias de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, la mayoría de los pacientes informó de haber tomado complejos vitamínicos en algún momento de su vida. Sin embargo, solo una minoría mantiene su ingestión en el tiempo. Los motivos por los que informan su cese son el cansancio, el coste asociado a los suplementos o nuevas informaciones sobre la seguridad del suplemento. Otro factor que los pacientes informaron que influyó en la toma de los suplementos fue la recepción de información contradictoria entre sus médicos (variabilidad en las recomendaciones).

4. Costes y uso de recursos. No se identificaron estudios que valoren los costes asociados a la suplementación con vitaminas de las personas con DHR.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de las siguientes recomendaciones.

Pregunta Clínica:

¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación de la baja visión para las personas con DHR? ¿En qué casos es útil?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. low vision rehabilitation in retinitis pigmentosa patients {Incluyendo términos relacionados} 2. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 3. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 4. 2 or 3 5. *Lenses/ or *Sensory Aids/ or *Eyeglasses/ 6. (Rehabilitation adj2 (low vision or vision impaired or blindness or visually impaired or blind or vision disorders)).tw. 7. (optoelectronic aid or tinted filter lens or sunscreens or sun screens).tw. 8. 5 or 6 or 7 9. 4 and 8	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	49

	10. limit 9 to (humans and (english or spanish)) 11. remove duplicates from 10		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'optical instrumentation'/mj OR 'sensory aid'/mj OR 'spectacles'/mj #9. (rehabilitation NEAR/2 ('low vision' OR 'vision impaired' OR blindness OR 'visually impaired' OR blind OR 'vision disorders')):ab,ti #10. 'optoelectronic aid' OR 'tinted filter lens' OR sunscreens OR 'sun screens':ab,ti #11. #8 OR #9 OR #10 #12. #7 AND #11 #13. #7 AND #11 AND ([english]/lim OR	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	13

	[spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Lenses] this term only #7. MeSH descriptor: [Sensory Aids] this term only #8. MeSH descriptor: [Eyeglasses] this term only #9. (rehabilitation near/2 ('low vision' or 'vision	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	4

	impaired' or blindness or 'visually impaired' or blind or 'vision disorders'):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10. 'optoelectronic aid' or 'tinted filter lens' or sunscreens or 'sun screens':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 #12. #5 and #11		
WOK	# 1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))))OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy'OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2 Tema: ((Lenses OR Sensory Aids OR Eyeglasses)) OR Título: ((rehabilitation NEAR/2 ("low vision" OR "vision impaired" OR blindness OR "visually impaired" OR blind OR "vision disorders")))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: ("optoelectronic aid" OR "tinted filter lens" OR sunscreens OR "sun screens")	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	245

	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. (#4 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

Se identificó un revisión sistemática de 2012 sobre la efectividad de los programas de rehabilitación de baja visión. Sólo se localizaron siete ECA y varios de ellos con fallos significativos de diseño (3). Se observó que la rehabilitación de la baja visión junto con los dispositivos de baja visión, proporcionados por los servicios de rehabilitación, mejoran la capacidad de lectura, son valorados por los usuarios del servicio y tienen un efecto positivo sobre la capacidad funcional de estos pacientes.

Así, dentro de la atención a los pacientes con DHR, parece importante ofrecer apoyo psicosocial junto a un tratamiento de rehabilitación visual y un reentrenamiento para la vida laboral (5). Sin embargo, aún existe la necesidad de mejorar el diseño de las ayudas ópticas que se deben utilizar en los distintos pacientes.

Por otro lado, se identificó otra revisión sistemática publicada en 2015 que examinaba el efecto de las ayudas técnicas electrónicas en la lectura, los resultados educativos y la calidad de vida en niños y jóvenes con problemas de visión.

Sin embargo, los resultados de esta revisión muestran que por el momento se necesitan ensayos de alta calidad para poder llegar a conclusiones sólidas sobre la utilidad de las ayudas electrónicas en niños y jóvenes con discapacidad visual.

Fecha de la búsqueda:

10 de diciembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron los beneficios de la rehabilitación de la baja visión.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Alexander KR, Fishman GA, Derlacki DJ. Intraocular light scatter in patients retinitis pigmentosa. *Vision* 1996; 36: 3703–9.
2. Altpeter E, Mackeben M, Trauzettel-Klosinski S. The importance of sustained attention for patients with maculopathies. *Vision Res* 2000; 40: 1539–1547.
3. Binns AM, Bunce C, Dickinson C, et al. How effective is low vision service provision? A systematic review. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 34–65.
4. Bowers AR, Luo G, Rensing NM, et al. Evaluation of a prototype Minified Augmented-View device for patients with impaired night vision. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004; 24: 296–312.
5. Branham K, Yashar BM. Providing comprehensive genetic-based ophthalmic care. *Clin Genet* 2013; 84: 183–189.
6. Brilliant R, Ginsburg L. Rehabilitation of peripheral field defects. Chapter 12. In: Brilliant R (ed) *Essentials of low vision practice*. Boston: Butterworth heinemann, 1999.
7. Drasdo N. Visual field expanders. *Am J Optom Physiol Opt* 1976; 53: 464–7.
8. Fishman G a. When your eyes have a wet nose: The evolution of the use of guide dogs and establishing the seeing eye. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 452–458.
9. Fonda G, Gardner LR. Characteristics and Low Vision, Corrections in Stargardt's Disease. *Ophthalmology* 1985; 92: 1084–1091.
10. Friedburg C, Serey L, Sharpe LT, et al. Evaluation of the Night Vision Spectacles on patients with impaired night vision. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 125–136.
11. Grover S, Alexander KR, Choi DM, et al. Intraocular light scatter in patients with choroideremia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1641–1645.
12. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Verdon WA, et al. Clinical vision characteristics of the congenital achromatopsias. I. Visual acuity, refractive error, and binocular status. *Optom Vis Sci* 1996; 73: 446–56.
13. Hartong DT, Jorritsma FF, Neve JJ, et al. Improved mobility and independence of night-blind people using night-vision goggles. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1725–1731.
14. Hartong DT, Kooijman a. C. Night-vision goggles for night-blind subjects: Subjective evaluation after 2 years of use. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26: 490–496.
15. Hoeft WW, Feinbloom W, Brilliant R, et al. Amorphic lenses: a mobility aid for patients with retinitis pigmentosa. *Am J Optom Physiol Opt* 1985; 62: 142–8.
16. Hoeft WW, Feinbloom W, Brilliant R, et al. Amorphic lenses: a mobility aid for patients with retinitis pigmentosa. *Am J Optom Physiol Opt* 1985; 62: 142–8.
17. Holm O. Visual field widening in retinitis pigmentosa [proceedings]. *Acta Ophthalmol Suppl* 1975; 125: 25–6.
18. Holm OC. A simple method for widening restricted visual fields. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 611–2.
19. Hoover KL. Visual acuity with the ITT Night Vision Aid for patients with night blindness. *Am J Optom Physiol Opt* 1983; 60: 762–8.

20. Jonsson ÅC, Burstedt MSI, Golovleva I, et al. Tinted contact lenses in Bothnia dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 534–539.
21. Kennedy W, Rosten J, Young L, et al. A field expander for patients with retinitis pigmentosa: a clinical study. *Am J Optom Physiol Opt* 1977; 54: 744–55.
22. Kozlowski JM, Mainster MA, Avila MP. Negative-lens field expander for patients with concentric field constriction. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1182–4.
23. Laderman DJ, Szlyk JP, Kelsch R, et al. A curriculum for training patients with peripheral visual field loss to use bioptic amorphic lenses. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37: 607–619.
24. Loshin DS, Juday RD. The programmable remapper: clinical applications for patients with field defects. *Optom Vis Sci* 1989; 66: 389–95.
25. Lowe J, Drasdo N. Using binocular field expander on a wide-field search task. *Optom Vis Sci* 1992; 69: 186–9.
26. Mancil RM, Mancil GL, King E, et al. Improving nighttime mobility in persons with night blindness caused by retinitis pigmentosa: A comparison of two low-vision mobility devices. *J Rehabil Res Dev* 2005; 42: 471–486.
27. Park WL, Sunness JS. Red contact lenses for alleviation of photophobia in patients with cone disorders. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 774–775.
28. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1060–1066.
29. Radu R a, Mata NL, Bagla A, et al. Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 5928–5933.
30. Schuchard R a. Adaptation to macular scotomas in persons with low vision. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc* 1995; 49: 870–876.
31. Shah M, Zaman M, Khan M, et al. Visual rehabilitation of patients with stargardt's disease. *J Coll Physicians Surg Pakistan* 2008; 18: 294–8.
32. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 27–33.
33. Spandau UH, Wechsler S, Blankenagel A. Testing night vision goggles in a dark outside environment. *Optom Vis Sci* 2002; 79: 39–45.
34. Sparrow JR, Nakanishi K, Parish C a. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1981–9.
35. Szlyk JP, Seiple W, Laderman DJ, et al. Use of bioptic amorphic lenses to expand the visual field in patients with peripheral loss. *Optom Vis Sci* 1998; 75: 518–24.
36. Terry RL. The use of tinted contact lenses in a case of congenital rod monochromatism. *Clin Exp Optom* 1988; 71: 188–90.
37. Vingolo EM, Salvatore S, Cavarretta S. Low-vision rehabilitation by means of MP-1 biofeedback examination in patients with different macular diseases: A pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2009; 34: 127–133.
38. Weiss N. Low vision management of retinitis pigmentosa. *J Am Optom Assoc* 1991; 62: 42–52.
39. Woods R, Giorgi R, Berson E, et al. Extended wearing trial of trifield lens device for 'tunnel vision'. 2011; 18: 1492–1501.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 20: ¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación de la baja visión para las personas con DHR? ¿En qué casos es útil?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Hoelt, 1985 E. antes y despues	69 pacientes con retinitis pigmentosa.	Intervención: Se probaron lentes anamórficas, diseñada por William Feinbloom, en 69 pacientes con retinitis pigmentosa. Duración: 2 semanas. Variables de resultado: campo visual.	Los resultados mostraron que la mitad de los pacientes experimentaron una mejoría inmediata en la movilidad y un tercio de los pacientes equipados con las lentes reportaron (después de usar las lentes durante 2 semanas) mejoras en la movilidad en comparación con su movilidad antes de usar las lentes.	Para expandir el CV en pacientes con RP y coroideremia, se han propuesto el uso de lentes anamórficas, que aumenta el CV de los pacientes al reducir el tamaño de los objetos en el plano horizontal sin producir cambios en el tamaño de las cosas en el eje vertical, aunque se debe tener en cuenta que esta opción requiere de un periodo de aprendizaje.	Muy baja
Szlyk, 1998 ECnA	Quince pacientes con pérdida del campo visual periférico fueron entrenados en el uso de lentes anamórficas para conducir y otras actividades diarias.	Intervención/control: Evaluar la efectividad de una forma bióptica de una lente de aumento de la visión periférica en pacientes con retinitis pigmentaria (RP), coroideremia y síndrome de Usher tipo II.	Después del entrenamiento, los pacientes mostraron mejoría en todas las categorías de habilidades visuales en las pruebas de evaluación, con una mejoría general del 37%. No hubo diferencias significativas en los niveles de mejoría entre	Se ha utilizado este mismo tipo de lentes anamórficas, pero montadas en gafas en localización inferior a modo de bióptico. Los pacientes con pérdida de la visión periférica pueden beneficiarse de este tipo de lentes.	Muy baja

		Duración: 6 meses. Se utilizó un diseño de estudio cruzado (cross-over), en el que un grupo de ocho pacientes recibió capacitación durante los tres primeros meses del estudio, y otro grupo de siete pacientes recibió capacitación durante los tres meses siguientes. Variables de resultado: batería de pruebas clínicas, psicofísicas, funcionales, de movilidad y de evaluación de la conducción al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses. También se registraron habilidades visuales: reconocimiento, detección periférica, escaneo, rastreo, memoria visual y movilidad.	los dos grupos. Aquellos con extensiones de campo visual más pequeñas mostraron una mejora significativamente mayor en las tareas de detección periférica y escaneo. Aquellos pacientes entrenados durante los primeros 3 meses del estudio mantuvieron sus habilidades cuando fueron evaluados a los 6 meses.		
Hartong, 2004 E. antes y después	Veinte sujetos ciegos nocturnos con retinitis pigmentosa	Intervención: Investigar si el uso de gafas de visión nocturna (GVN) por parte de personas ciegas mejora su movilidad y sentido de independencia en	El número medio de impactos en el corredor oscurecido disminuyó de ocho a dos cuando se utilizaron las GVN. El PVMP medio (34%) no mejoró. En el área residencial, los impactos	El uso de las GVN parece mejorar la movilidad nocturna en condiciones oscuras al aire libre disminuyendo los contactos involuntarios con obstáculos y aumentando la velocidad al caminar. La utilización de	Muy baja

		circunstancias oscuras. Se pidió a los pacientes que caminaran por la noche por rutas predeterminadas con y sin GVN. Duración: Las evaluaciones se realizaron antes y después de un período de capacitación de 5 semanas, durante el cual los sujetos practicaron el uso de GNV en su propio entorno, registraron sus experiencias en un diario y rellenaron cuestionarios. Variables de resultado: el número de contactos involuntarios con obstáculos (impactos) y el porcentaje de velocidad de marcha preferida (PVMP) se evaluaron en tres situaciones diferentes: un corredor interior oscurecido, una zona residencial al aire libre moderadamente iluminada y una zona comercial al aire libre	medios disminuyeron de ocho a prácticamente cero y el PVMP medio aumentó del 60% al 72% (después de la capacitación al 78%). En el área comercial, los sujetos caminaron con un 93% de PVMP sin resultados positivos y no mostraron mejorías con las GVN. Las puntuaciones subjetivas revelaron un buen sentido de orientación, sensaciones de seguridad y tranquilidad y un aumento de la movilidad independiente cuando se utilizaron las GVN.	GVN aumentó la realización de actividades de manera independiente y, en general, se evaluó positivamente para el uso diario al aire libre.	
--	--	--	---	---	--

		bien iluminada.			
Woods, 2011 ECnA	Participaron doce pacientes con visión túnel (5-22 grados de ancho) debido a retinitis pigmentaria o coroideremia.	Intervención/control: evaluación de las gafas Trifield como un dispositivo de rehabilitación de la movilidad para la visión del túnel. A los pacientes se les pidió que usaran estas gafas tanto como fuera posible durante la duración del ensayo de uso (media 8, rango 6-60 semanas). Duración: 5 visitas durante 60 semanas. Variables de resultado: Se midieron el éxito clínico (uso continuo, indicando el beneficio general percibido), la expansión del campo visual, la dirección percibida y la capacidad visual percibida.	De 12 pacientes, nueve optaron por seguir usando las gafas Trifield al final del ensayo. De esos nueve pacientes, en el seguimiento a largo plazo (35-78 semanas), tres de esos nueve pacientes reportaron que seguían utilizando las gafas Trifield. Se demostró la expansión del campo visual (media 18, rango 9-38 grados) para todos los pacientes.		Muy baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia los beneficios de la rehabilitación de la baja visión en pacientes con Stargardt deriva de diversos estudios observacionales y un ECA, todos de baja o muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación. La evidencia para la RP y la coroideremia deriva de opiniones de expertos y diversos estudios observacionales de baja o muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación. Los estudios identificados en pacientes con enfermedades de los conos son series de casos muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación
2. Balance entre beneficios y riesgos: Los datos sugieren que el potencial beneficio de las ayudas ópticas supera los riesgos de las mismas. No se han encontrado estudios que valoren la ocurrencia de eventos adversos.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, se observó que los pacientes presentan una alta valoración de las ayudas ópticas, una vez que son adaptadas a las condiciones individuales y que han sido probadas en condiciones de vida cotidiana, y consideran que éstas facilitan el automanejo de la enfermedad y aumentan su autonomía así como sus capacidades laborales o formativas. Valoran positivamente que se les ofrezca apoyo técnico para la adaptación y aprendizaje, así como seguimiento. Por otro lado, los pacientes manifiestan su preferencia por recibir la información sobre la rehabilitación de la baja visión cerca del diagnóstico pero también a lo largo de seguimiento para así, por un lado, adaptarla a sus necesidades en función del curso de su enfermedad y, por otro, poder acceder a las novedades técnicas que aparecen.
4. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes asociados.
5. Viabilidad: en la actualidad, antes de afiliarse a la ONCE se presentan dificultades a la hora de acceder a rehabilitación (solo tienen acceso aquellos afectados de DHR que cumplen los requisitos de ceguera legal). Además algunas de las ayudas ópticas de baja visión sólo existen en unas pocas ópticas especializadas en España, no se encuentran presentes en todas las CCAA y no hay muchas ayudas oficiales en la que apoyarse.
6. Aceptabilidad: Algunos pacientes pueden tener dificultades para aceptar de forma temprana los posibles beneficios de la rehabilitación al identificarla con la pérdida completa de visión y no con la baja visión, por lo que tienden a retrasar la demanda de apoyo.

El grupo elaborador formuló estas recomendaciones considerando que las ayudas a la baja visión son las que más se adaptan a las distintas DHR.

Pregunta Clínica:

¿Es efectivo el asesoramiento y/o el tratamiento psicológico en las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Psychology/ 5. *Psychotherapy/ 6. ((psychology or psychological) adj2 (therapy or therapies or treatment or intervention)).tw. 7. (Psychosocial adj2 (intervention or strategy or support)).tw. 8. 4 or 5 or 6 or 7 9. 3 and 8 10. *Blindness/ or *Night Blindness/ 11. (blind or blindness).tw. 12. 3 or 10 or 11 13. 8 and 12 14. limit 13 to (humans and (english or	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	225

	spanish)) remove duplicates from 14		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. 'blindness'/mj OR 'night blindness'/mj #8. blind OR blindness:ab,ti #9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10. 'psychology'/mj OR 'psychotherapy'/mj #11. ((psychology OR psychological) NEAR/2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention)):ab,ti #12. (psychosocial NEAR/2 (intervention OR strategy OR support)):ab,ti #13. #10 OR #11 OR #12	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	399

	#14. #9 AND #13 #15. #9 AND #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. MeSH descriptor: [Blindness] this term only #6. MeSH descriptor: [Night Blindness] this term only #7. (blind or blindness):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	716

	#8. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #9. MeSH descriptor: [Psychology] this term only #10. MeSH descriptor: [Psychotherapy] this term only #11. ((psychology or psychological) near/2 (therapy or therapies or treatment or intervention)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. (psychosocial near/2 (intervention or strategy or support)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13. #9 or #10 or #11 or #12 #14. #8 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials		
WOK	# 1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))))OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy'OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	232

	tiempo=Todos los años # 2. Tema: ('psychology' OR 'psychotherapy') OR Título: (((psychology OR psychological) NEAR/2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention))) OR Título: ((psychosocial NEAR/2 (intervention OR strategy OR support))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Tema: ('blindness' OR 'night blindness') OR Título: (blind OR blindness) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. (#4 AND #2) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
PsycINFO	S1. TI ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) S2. TI ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S3 TI ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) S4. TI ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S5. TI ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult ... S6. TI (blind OR blindness) OR AB (blind OR blindness)	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	450

	S7. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 S8. (MM "Psychology") OR (MM "Psychotherapy") S9. TI (((psychology OR psychological) N2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention))) OR AB (((psychology OR psychological) N2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention))) S10. TI ((psychosocial N2 (intervention OR strategy OR support))) OR AB ((psychosocial N2 (intervention OR strategy OR support))) S11. S8 OR S9 OR S10 S12. S11 Limitadores - Tipo de publicación: All Journals, Peer Reviewed Journal, Peer-Reviewed Status-Unknown; Idioma: English, Spanish; Grupo de población: Human		
CINAHL	S1. TI ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) S2. TI ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S3. TI ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) S4. TI ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S5. TI ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult ... S6. TI (blind OR blindness) OR AB (blind OR blindness) S7. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 S8. (MM "Psychology") OR (MM "Psychotherapy")	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	116

	S9. TI (((psychology OR psychological) N2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention))) OR AB (((psychology OR psychological) N2 (therapy OR therapies OR treatment OR intervention))) S10. TI ((psychosocial N2 (intervention OR strategy OR support))) OR AB ((psychosocial N2 (intervention OR strategy OR support))) S11. S8 OR S9 OR S10 S12. S7 AND S11		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

Para responder a esta pregunta se ha identificado un solo ECA en el que se evaluaba la efectividad de la Terapia Racional Emotiva Conductual sobre las creencias irracionales y bienestar psicológico de pacientes ciegos (1).

Fecha de la búsqueda:

11 de diciembre de 2014 Medline, Premedline, Embase, Cochrane, WOK, PsycINFO.
18 de diciembre de 2014 CINAHL.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.
Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad del tratamiento psicológico.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Jalali MD, Moussavi MS, Yazdi SAA, et al. Effectiveness of Rational Emotive Behavior Therapy on Psychological Well-Being of People with Late Blindness. J Ration Cogn Ther 2014; 32: 233–247.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 21: ¿Es efectivo el asesoramiento y/o el tratamiento psicológico en las personas con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Jalali, 2014 ECA	ECA en el que se evaluaba la efectividad de la Terapia Racional Emotiva Conductual sobre las creencias irracionales y bienestar psicológico de pacientes ciegos. N=60 pacientes con ceguera, 30 grupo de intervención y 30 grupo control	Intervención/control: Terapia Racional Emotiva Conductual sobre las creencias irracionales y bienestar psicológico de pacientes ciegos. Asignaron a 60 personas con ceguera de un centro de rehabilitación y formación de Irán (edad entre 20-30 años) a un grupo de intervención, que recibían un curso de entrenamiento en Terapia Racional Emotiva Conductual, o a un grupo control, donde no eran intervenidos. Duración: 1 mes. Variables de resultados: bienestar psicológico.	Los pacientes asignados al grupo de intervención disminuyeron las creencias irracionales, el nivel de depresión, ansiedad y estrés y aumentaron su autoestima tras la intervención y en el seguimiento a un mes (P-valores< 0,001). La terapia racional emotiva conductual puede aumentar el bienestar psicológico (ansiedad, depresión, estrés y autoestima) de los pacientes con una ceguera o pérdida visual.	La Terapia Racional Emotiva Conductual es una intervención estructurada, que parte de la idea de que los pensamientos irracionales son la base de los problemas emocionales y conductuales y en la que el objetivo es la detección y modificación de las evaluaciones de la realidad distorsionada, así como de las creencias irracionales y negativas del paciente.	Baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia disponible se considera baja debido a que el único estudio es un ECA con limitaciones metodológicas (no se describe el proceso de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, ni el cegamiento de la muestra; no se realiza cálculo del tamaño muestral, etc.) y debido a su indireccionalidad (estudio realizado en pacientes con ceguera en general, no específicamente debida a DHR).
2. Balance entre beneficios y riesgos: El hecho de presentar resultados positivos en distintas variables (ansiedad, depresión, estrés y autoestima) sugiere que el potencial beneficio de las intervenciones psicológicas supere los riesgos de las mismas. No se han encontrado estudios que valoren la ocurrencia de eventos adversos.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se identificaron estudios publicados sobre valores y preferencias de las personas con DHR en cuanto a esta pregunta. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, se observó que los motivos principales por los que los afectados buscan apoyo psicológico son, por un lado, afrontar el diagnóstico y, por otro, recibir ayuda en aquellos momentos percibidos por el paciente como de inflexión de la enfermedad, es decir, en los que se percibe una pérdida brusca de capacidades (por ejemplo, la pérdida de la capacidad lectora o el inicio del uso de bastón de movilidad) y que pueden ser experimentados con mucho malestar. Asimismo, los pacientes entrevistados, especialmente aquellos sin herencia familiar directa, mostraron su valoración por conocer personas con su misma patología en terapia.
4. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes asociados a estas intervenciones.
5. Viabilidad: Se debe valorar si se dispone del personal capacitado para realizar este tipo de intervenciones. En la actualidad, solo tienen acceso a las intervenciones psicosociales aquellos pacientes con DHR afiliados a la ONCE, es decir, que cumplen los requisitos de ceguera legal. Además, algunas asociaciones de pacientes prestan a sus asociados estos servicios antes de llegar a dicho extremo.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones.

Pregunta Clínica:

Educación estructurada a familiares y personas con DHR: ¿cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos impartirla?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Dystrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. *Blindness/ or *Night Blindness/ 4. *Patient Education as Topic/ 5. (education adj2 (program or intervention or meeting or session or strategy or strategies or workshop or visit or material)).tw. 6. (Education adj2 (Method or methodology or methodologies or material)).tw. 7. ('Structured patient education programs' or 'Education of Patient' or 'Patient Education' or psychoeducational or 'Health education').tw. 8. 4 or 5 or 6 or 7	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	70

	9. 1 or 2 or 3 10. 8 and 9 11. limit 10 to (humans and (english or spanish)) 12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. ('macular' NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. 'blindness'/mj OR 'night blindness'/mj #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9. 'patient education'/mj #10. (education NEAR/2 (program OR intervention OR meeting OR session OR strategy OR workshop OR visit OR material)):ab,ti	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	60

	#11. ((education OR educational) NEAR/2 (method OR material)):ab,ti #12. 'structured patient education programs' OR 'education of patients' OR 'patient education' OR psychoeducational OR 'health education':ab,ti #13. #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14. #9 AND #14 #15. #9 AND #14 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
WOK	# 1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))))OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy'OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Tema: (('blindness' OR 'night blindness')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. #2 OR #1	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	15

	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. Tema: ((Patient Education as Topic)) OR Título: ((Structured patient education programs or Education of Patients or Patient Education or psychoeducational or Health education)) OR Título: (((education program or education intervention or education meeting or education session or education strategie or education workshop or education visit or education material))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. #4 AND #3 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
PsycInfo	S1. TI (('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR (('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) S2. TI ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S3. TI ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) S4. TI ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S5. TI ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult ... S6. TI (blind OR blindness) OR AB (blind OR blindness) S7. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 S8. (MM "Patient Education") S9. TI ((education N2 (program OR	desde inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	282

	intervention OR meeting OR session OR strategy OR workshop OR visit OR material))) OR AB ((education N2 (program OR intervention OR meeting OR session OR strategy OR workshop OR visit OR material))) S10. TI (((education OR educational) N2 (method OR material))) OR AB (((education OR educational) N2 (method OR material))) S11. TI ('structured patient education programs' OR 'education of patients' OR 'patient education' OR psychoeducational OR 'health education') OR AB ('structured patient education programs' OR 'education of patients' OR 'patient education' OR psychoeducational OR 'health education') S12. S8 OR S9 OR S10 OR S11 S13. S7 AND S12		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	4

	#4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. MeSH descriptor: [Blindness] this term only #6. MeSH descriptor: [Night Blindness] this term only #7. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #8. MeSH descriptor: [Patient Education as Topic] this term only #9. (education near/2 (program or intervention or meeting or session or strategy or workshop or visit or material)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10. ((education or educational) near/2 (method or material)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #11. 'structured patient education programs' or 'education of patients' or 'patient education' or psychoeducational or 'health education':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. #8 or #9 or #10 or #11 #13. #7 and #12		
CINAHL	S1. TI ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR ((('rod cone' OR 'rod cone') N2 (dystrophy OR dystrophies))) S2. TI ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((retinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S3. TI ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((macular N2 (dystrophy OR dystrophies))) S4. TI ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) OR AB ((vitreoretinal N2 (dystrophy OR dystrophies))) S5. TI ('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	248

	'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult ... S6. TI (blind OR blindness) OR AB (blind OR blindness) S7. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 S8. (MM "Patient Education") S9. TI ((education N2 (program OR intervention OR meeting OR session OR strategy OR workshop OR visit OR material))) OR AB ((education N2 (program OR intervention OR meeting OR session OR strategy OR workshop OR visit OR material))) S10. TI (((education OR educational) N2 (method OR material))) OR AB (((education OR educational) N2 (method OR material))) S11. TI ('structured patient education programs' OR 'education of patients' OR 'patient education' OR psychoeducational OR 'health education') OR AB ('structured patient education programs' OR 'education of patients' OR 'patient education' OR psychoeducational OR 'health education') S12. S8 OR S9 OR S10 OR S11 S13. S7 AND S12		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se han identificado estudios que evalúen intervenciones o programas educativos en personas con DHR y/o su familia.

Se identificó una revisión sistemática de la colaboración Cochrane publicada en 2010 (4) y un ECA de buena calidad publicado en 2015 que perseguía evaluar los efectos del entrenamiento en orientación y movilidad en adultos con baja visión (2). Estos estudios han sido descritos previamente. Para más información ver apartado 8 Rehabilitación de la baja visión.

Por tanto, para las recomendaciones de este apartado se ha considerado la metodología del centro estadounidense Helen Keller para jóvenes y adultos sordociegos, institución especializada en la educación y formación de personas con déficit visual y auditivo (3). Además, se ha seleccionado un artículo de opinión que aborda algunos aspectos parciales de la pregunta formulada para pacientes con déficit visual no completo y completo (1). Con todo, el grupo de elaboración de la GPC sobre las DHR formuló unas recomendaciones sobre la educación estructurada en familiares y pacientes con DHR.

Fecha de la búsqueda:

19 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios sobre educación estructurada a familiares y personas con DHR.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Codina B. Enseñanza de las habilidades de desplazamiento: desarrollo de los componentes perceptivo-motores y cognitivos. In: Alegre de la Rosa O (ed) Organización escolar y diversidad. Málaga: Ediciones Aljibe, 2006, pp. 401–438.
2. Gleeson M, Sherrington C, Lo S, et al. Can the Alexander Technique improve balance and mobility in older adults with visual impairments? A randomized controlled trial. Clin Rehabil 2015; 29: 244–60.
3. Ingraham C, Vernon M, Clemente B, et al. Sex education for deaf-blind youths and adults. J Vis Impair Blind 2000; 94: 756–61.
4. Virgili G, Rubin G. Orientation and mobility training for adults with low vision. Cochrane database Syst Rev 2010; CD003925.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 22: Educación estructurada a familiares y personas con DHR: ¿cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos impartirla?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Ingraham, 2000 Programa de educación sexual	Programa dirigido a jóvenes y adulto sordociegos.	Metodología del centro estadounidense Helen Keller para jóvenes y adultos sordociegos, institución especializada en la educación y formación de personas con déficit visual y auditivo. Dentro de este programa, cada estudiante es evaluado de forma individual en relación a su comprensión de áreas básicas de salud y sexualidad humana, incluyendo nutrición, educación sexual e higiene, y se ofrece programa de instrucción	Entre los elementos del programa se encuentran los siguientes: 1) Educación sexual en personas con déficit visual y auditivo, donde se centra gran parte de la atención en las prácticas de sexo seguro y se informa sobre enfermedades de transmisión sexual y embarazo. 2) Entrenamiento táctil y reconocimiento de la anatomía, utilizando modelos de simulación para las situaciones en las que se les formará, y así estas personas conocerán de antemano aquello a lo que se puedan enfrentar. 3) Establecer límites físicos que les ayudará en la comunicación más		Muy baja

		mutuamente acordados.	efectiva con los demás. Esta información es especialmente importante en situaciones que requieran de apoyo adicional, tales como el uso de un guía vidente para ir al baño durante los eventos sociales. 4) Manejo de las relaciones sociales con las personas, incluida su familia.		
--	--	-----------------------	--	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: En relación a las intervenciones en educación sexual, no se identificaron estudios en personas con DHR y/o su familia, por lo que se incluyó un estudio descriptivo de muy baja calidad en pacientes con déficit visual y auditivo (3).
2. Balance entre beneficios y riesgos: En relación a las intervenciones en educación sexual, los jóvenes con problemas de visión y/o audición pueden entrar en la edad adulta con información muy deficiente, pero normal en lo relacionado a impulsos y deseos sexuales. Las personas mejor informadas tienen menos probabilidad de ser explotadas, abusadas, o inadaptadas sexualmente (3).
3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.
4. Viabilidad: En la actualidad, solo tienen acceso a programas de educación estructurada aquellos pacientes con DHR que pertenecen a la ONCE, es decir, que cumplen los requisitos de ceguera legal. Además, algunas asociaciones de pacientes prestan a sus asociados estos servicios antes de llegar a dicho extremo.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando los elementos de los programas educativos existentes en personas con discapacidad visual que podrían ayudar a mejorar el bienestar de los pacientes y familiares con DHR.

Pregunta Clínica:

¿Qué medidas referentes al estilo de vida deben aconsejarse a las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	*Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 1 or 2 *Life Style/ *Exercise/ *"Tobacco Use Cessation"/ *Smoking/ or *Smoking Cessation/ *Alcohol Drinking/ *Risk Reduction Behavior/ *Dyssomnias/ (lifestyle adj2 (measures or modifications or	Inicio de la base de datos hasta noviembre de 2014	82

	behavior change)).tw. 12. (Life style or Lifestyle or dietary measures or diet or exercise or Physical Exercise or tobacco consumption or "Tobacco Use Cessation" or Smokeless or Tobacco or Smoking or "Smoking Cessation" or Alcohol drinking or Alcohol abuse or Inadequate Sleep Hygiene or sunglasses uses).tw. 13. *Risk Reduction Behavior/ 14. Risk Reduction.tw. 15. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. 3 and 15 17. limit 16 to (humans and (english or spanish)) 18. remove duplicates from 17		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	228

	dystrophy'OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'lifestyle'/mj OR 'exercise'/mj OR 'smoking cessation'/mj OR 'smoking'/mj OR 'drinking behavior'/mj OR 'risk reduction'/mj OR 'sleep disorder'/mj #9. (lifestyle NEAR/2 (measures OR modifications OR 'behavior change')):ab,ti #10. 'life style' OR lifestyle OR 'dietary measures' OR diet OR exercise OR 'physical exercise' OR 'tobacco consumption' OR 'tobacco use cessation'OR smokeless OR tobacco OR smoking OR 'smoking #11. 'risk reduction'/mj #12. 'risk reduction':ab,ti #13. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14. #7 AND #13 #15. #7 AND #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim cessation' OR 'alcohol drinking' OR 'alcohol abuse' OR 'inadequate sleep hygiene' OR'sunglasses uses':ab,ti		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	10

	bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Life Style] this term only #7. MeSH descriptor: [Exercise] this term only #8. MeSH descriptor: [Tobacco Use Cessation] this term only #9. MeSH descriptor: [Smoking] this term only #10. MeSH descriptor: [Smoking Cessation] this term only #11. MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] this term only #12. MeSH descriptor: [Risk Reduction Behavior] this term only #13. MeSH descriptor: [Dyssomnias] this term only #14. MeSH descriptor: [Risk Reduction Behavior] this term only #15. 'life style' or lifestyle or 'dietary measures' or diet or exercise or 'physical exercise' or 'tobacco consumption' or 'tobacco use cessation'OR smokeless or tobacco or smoking or 'smoking cessation' or 'alcohol drinking' or 'alcohol abuse' or 'inadequate sleep hygiene' OR'sunglasses uses' or 'risk reduction':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #16. #5 and #15		
SCI, SSCI	# 1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))))OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	40

	dystrophies) NEAR/2 macular)))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Tema: (Life StyleOR Exercise OR Tobacco Use Cessation OR Smoking OR Smoking Cessation OR Alcohol Drinking OR Risk Reduction Behavior OR Dyssomnias) OR Título: (Risk Reduction or Life style or Lifestyle or dietary measures or diet or exercise or Physical Exercise or tobacco consumption or "Tobacco Use Cessation" or Smokeless or Tobacco or Smoking or "Smoking Cessation" or Alcohol drinking or Alcohol abuse or Inadequate Sleep Hygiene or sunglasses uses) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: (lifestyle NEAR/2 (Measures or modifications or "behavior change")) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. (#4 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI		
--	---	--	--

	Período de tiempo=Todos los años		
--	----------------------------------	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se identificaron estudios sobre el efecto del consumo de alcohol y de tabaco, del ejercicio físico y otras medidas de estilo de vida que ayuden a mejorar los síntomas y disminuir riesgos en personas con DHR.

En cuanto a la alimentación, se identificaron siete estudios, seis de ellos (10 publicaciones) evalúan los efectos de una dieta restrictiva de arginina en la función visual y en la disminución de la hiperornitinemia en pacientes con atrofia girata (1, 3-11), anomalía característica en esta patología (12), mientras que, el estudio restante analiza el posible efecto de una dieta rica en ácidos grasos omega-3 en personas con RP (2).

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline el 28 de diciembre de 2014.

Embase, Cochrane, SCI, SSCI el 9 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron el efecto del estilo de vida (alimentación, consumo de alcohol y tabaco, ejercicio físico y otras medidas de estilo de vida que ayuden a mejorar los síntomas y disminuir riesgos en personas con DHR).

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Berson EL, Hanson AH 3rd, Rosner B, et al. A two year trial of low protein, low arginine diets or vitamin B6 for patients with gyrate atrophy. Birth Defects Orig Artic Ser 1982; 18: 209–218.
2. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. Omega-3 intake and visual acuity un patients with retinitis pigmentosa on vitamin A. Arch Ophthalmol 2013; 130: 707–11.
3. Berson EL, Shih VE, Sullivan PL. Ocular findings in patients with gyrate atrophy on pyridoxine and low-protein, low-arginine diets. Ophthalmology 1981; 88: 311–315.

4. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D, et al. Use of an arginine-restricted diet to slow progression of visual loss in patients with gyrate atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 982–4.
5. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1539–48.
6. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D. Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 146–53.
7. Kaiser-Kupfer MI, de Monasterio F, Valle D, et al. Visual results of a long-term trial of a low-arginine diet in gyrate atrophy of choroid and retina. *Ophthalmology* 1981; 88: 307–310.
8. McInnes RR, Arshinoff SA, Bell L, et al. Hyperornithinaemia and gyrate atrophy of the retina: improvement of vision during treatment with a low-arginine diet. *Lancet* 1981; 513–516.
9. Shih VE, Berson EL, Gargiulo M. Reduction of hyperornithinemia with a low protein, low arginine diet and pyridoxine in patients with a deficiency of ornithine-ketoacid transaminase (OKT) activity and gyrate atrophy of the choroid and retina. *Clin Chim Acta* 1981; 113: 243–251.
10. Valle D, Walser M, Brusilow S, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina. Biochemical considerations and experience with an arginine-restricted diet. *Ophthalmology* 1981; 88: 325–330.
11. Valle D, Walser M, Brusilow SW, et al. Gyrate atrophy of the choroid and retina: amino acid metabolism and correction of hyperornithinemia with an arginine-deficient diet. *J Clin Invest* 1980; 65: 371–8.
12. Wang T, Steel G, Milam a H, et al. Correction of ornithine accumulation prevents retinal degeneration in a mouse model of gyrate atrophy of the choroid and retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 1224–9.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 23: ¿Qué medidas referentes al estilo de vida deben aconsejarse a las personas con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Kaiser-Kupfer, 2004 ECnA	27 pacientes	Intervención: compara el efecto de una dieta restrictiva de arginina (no especificada) en 17 pacientes que cumplieron la dieta con respecto a 10 pacientes que no la cumplieron (grupo control) Duración: 14 años de seguimiento. Variables de resultado: evaluaron ERG con respuesta combinada, ERG Flicker, examen de CV tipo Goldman y Humphrey.	Todas las tasas medias de cambio fueron significativamente más lentas en los pacientes que cumplieron la dieta ($P<0,05$) excepto para la perimetría estática en análisis ajustado por edad ($P=0,06$), ya que difería entre los grupos.	Los pacientes con atrofia girata con dieta restrictiva de arginina parecen obtener un enlentecimiento de los cambios patológicos en la función visual en comparación con los pacientes sin dieta.	Muy baja
Berson, 2013 Cohortes	357 participantes en varios ensayos anteriores sobre la vitamina A y que habían contestado anualmente a un cuestionario de frecuencia de	Intervención: evaluar si una dieta rica en ácidos grasos omega-3 puede ralentizar la pérdida	Se obtuvo que en las personas que consumieron 0,20 g/día o más de omega-3 en su dieta, las tasas medias de		Muy baja

	consumo de alimentos.	de AV en personas con RP suplementados con vitamina A (15.000 UI/d durante 4-6 años), se realizó un análisis post-hoc ajustando por edad a un grupo de pacientes adultos. Duración: 6 años Variables de resultado: agudeza visual.	pérdida de AV fueron más lentas que los que tuvieron una dieta con menos de 0,20 g/día de omega-3, medida tanto con el test ETDRS (P=0,001) como con el test de Snellen (P=0,003).		
--	-----------------------	---	---	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia deriva de diversos estudios observacionales y un análisis post hoc de estudios previos de baja o muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación
2. Balance entre beneficios y riesgos: Parece que la dieta restrictiva en arginina podría presentar una acción protectora sobre la función visual y no se han identificado efectos secundarios.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se han identificado estudios publicados previos sobre los valores y preferencias de las personas con DHR con respecto a esta pregunta. En el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, los participantes señalan su preferencia por recibir consejos de alimentación saludable, antes que la prescripción de suplementos. Asimismo, algunos pacientes muestran su preferencia por recibir también recomendaciones de estilo de vida generales para toda la población, siempre que no sean perjudiciales para su DHR.
4. Costes y uso de recursos. No se han identificado estudios que valoren los costes asociados.

El grupo de elaboración propuso la inclusión de las siguientes recomendaciones:

Pregunta Clínica:

¿Cuándo debe operarse la catarata asociada? ¿Hay alguna maniobra específica que deba recomendarse?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Cataract Extraction/ or *Cataract/ 5. (cataract adj2 (surgery or Extraction)).ab,ti. 6. 4 or 5 7. 3 and 6 8. limit 7 to (humans and (english or spanish)) 9. remove duplicates from 8	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	91
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	107

	#2. 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration':ab,ti #3. 'pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'cataract'/mj OR 'cataract extraction'/mj #6. (cataract NEAR/2 (surgery OR extraction)):ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 AND #7 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] this term only #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	10

	dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinitis pigmentosa' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Cataract] this term only #7. MeSH descriptor: [Cataract Extraction] this term only #8. cataract near/2 (surgery or extraction):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. #5 and #9		
SCI, SSCI	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: (('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	264

	'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: (('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Tema: (Cataract or 'Cataract Extraction') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

Para responder a esta pregunta, por tanto, se han tenido en cuenta los estudios en los que se emplea facoemulsificación con lente intraocular (3,5-7,9) y con anillo de tensión capsular. Todos los estudios

identificados son observacionales, en su mayoría análisis retrospectivos (3,5-7,9) y todos ellos en la RP (n=250 pacientes y 349 ojos intervenidos).

Fecha de la búsqueda:

22 de agosto de 2017

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron la efectividad de las técnicas quirúrgicas para la catarata asociada.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern Guideline. Cataract in the adult eye. San Francisco, CA, 2011.
2. Bastek J, Heckenlively J, Straatsma B. Cataract surgery in retinitis pigmentosa patients. *Ophthalmology* 1982; 89: 880–884.

Bayyoud T, Bartz-Schmidt KU, Yoeruek E. Long-term clinical results after cataract surgery with and without capsular tension ring in patients with retinitis pigmentosa: a retrospective study. *BMJ Open* 2013; 3: 1–6.
4. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, et al. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD006757.

Dikopf MS, Chow CC, Mieler WF, et al. Cataract extraction outcomes and the prevalence of zonular insufficiency in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 82–88.

Figueroa-Wong LW, Suárez-tatá M, Peniche-moreno S, et al. Resultados visuales en pacientes con retinosis pigmentaria , operados de catarata con facoemulsificación e implante de lente intraocular. *Rev Mex Oftalmol* 2003; 77: 41–43.

Hayashi K, Hayashi H, Matsuo K, et al. Anterior capsule contraction and intraocular lens dislocation after implant surgery in eyes with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1998; 105: 1239–1243.
8. Hooper CY, Lamoureux EL, Lim L, et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration:

a randomized controlled trial. Clin Experiment Ophthalmol 2009; 37: 570–576.

Jackson H, Garway-Heath D, Rosen P, et al. Outcome of cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol 2001; 85: 936–938.

10. Reccia R, Scala A, Bosone G. Posterior chamber intraocular lens implantation in patients with retinitis pigmentosa. Doc Ophthalmol 1989; 72: 115–118.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 24: ¿Cuándo debe operarse la catarata asociada? ¿Hay alguna maniobra específica que deba recomendarse?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Figueroa-Wong, 2003 Estudio observacional	Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, en 21 pacientes con retinosis pigmentaria y catarata.	Intervención: Conocer los resultados visuales en pacientes con retinosis pigmentaria operados de catarata con facoemulsificación e implante de lente intraocular. Duración: 6 años. Variables de resultado: agudeza visual, complicaciones/seguridad.	Agudeza visual: 19 ojos (67,9%) mejoraron la AV y nueve (32,1%) no obtuvieron mejoría en su AV, aunque dos de ellos refirieron una mejoría subjetiva en su calidad de visión. Complicaciones/seguridad: En relación al uso de facoemulsificación con implante de lente, en un primer estudio un paciente sufrió un edema macular postquirúrgico (4,8%) y otro una rotura de la cápsula posterior intraoperatoria (4,8%).	La cirugía temprana de facoemulsificación e implante de lente intraocular en pacientes con retinosis pigmentaria y catarata es una buena alternativa para recuperar la pérdida de la visión central, cuando la función macular no se encuentra alterada.	Baja
Bayyoud, 2013 Casos y controles	46 pacientes con renitis pigmentaria (RP)	Intervención: Cirugía de cataratas, se realizó facoemulsificación con implante de lente intraocular con y sin anillo endocapsular. Duración: las	Agudeza visual: La AV mejoró en el 52% de los casos, permaneció estable en el 37% y empeoró en el 12%. La media de la mejor AV corregida preoperatoria en todo el grupo fue de $1,45 \pm 0,85$ (IC95%: 1,21-	Los pacientes con RP son una población con un elevado riesgo de desarrollar cataratas. En concreto es muy frecuente el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores.	Muy baja

		intervenciones de cirugía se realizaron entre octubre de 2002 y mayo de 2010. Medidas de resultado: agudeza visual, catarata secundaria, síndrome de contracción capsular, presión intraocular, edema macular cistoideo, luxación de la lente intraocular y endoftalmitis.	1,69) e incrementó a $1,32 \pm 0,95$ (IC95%: 1,06-1,58; $P=0,02$). La media preoperatoria y la postoperatoria en el grupo sin anillo mejoró de $1,16 \pm 0,8$ (IC95%: 0,83-1,48) a $0,98 \pm 0,88$ (IC95%: 0,62-1,33; $P=0,02$) y en el grupo con anillo de $1,74 \pm 0,81$ (IC95%: 1,42-2,07) a $1,66 \pm 0,90$ (IC95%: 1,3-2,03; $P=0,31$), respectivamente. Complicaciones/seguridad: los pacientes operados mediante facoemulsificación con lente intraocular a los que se les implantó un anillo de tensión capsular mostraron una menor tendencia a la aparición de opacificación de la cápsula posterior (13/26 casos en pacientes operados mediante facoemulsificación sin anillo y 10/26 en pacientes a los que también se les implantó un anillo de tensión capsular). Asimismo, cuando a la facoemulsificación se asoció el uso de anillos de tensión capsular disminuyó la incidencia del síndrome de contracción capsular (2 casos en pacientes operados mediante	
--	--	--	--	--

			facoemulsificación y ninguno en pacientes a los que también se les implantó un anillo de tensión capsular), sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas para ninguna complicación.		
Dikopf, 2013 Estudio observacional retrospectivo	Pacientes con RP que se sometieron a operación de cataratas por facoemulsificación e implante de lente intraocular.	Intervención: Conocer los resultados quirúrgicos en pacientes con retinosis pigmentaria sometidos a una operación de catarata con facoemulsificación e implante de lente intraocular. Duración: entre 2002 y 2012. Variables de resultado: agudeza visual, complicaciones/seguridad.	Agudeza visual: la AV media mejoró tras la operación. Complicaciones/seguridad: En relación al uso de facoemulsificación con implante de lente, en un primer estudio un paciente sufrió un edema macular postquirúrgico (4,8%) y otro una rotura de la cápsula posterior intraoperatoria (4,8%). Mientras que en otro estudio, el 82,5% de los ojos desarrollaron algún grado de opacificación de la cápsula posterior y el 52,5% precisaron capsulotomía con láser YAG una media de 10,8 meses tras la cirugía. El 18,8% de los ojos mostraron facodonesis o pseudofacodonesis.		Muy baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia deriva de diversos estudios observacionales retrospectivos y un estudio de casos y controles en pacientes con DHR de baja o muy baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación.
2. Balance entre beneficios y riesgos: La cirugía de cataratas en personas con RP parece que mejora la AV de pacientes con RP que mantienen buena función macular (3,9,2,6,5). Estos resultados son similares a los hallados en pacientes sin DHR, la MAVC mejora tras la cirugía frente aquellos que no son intervenidos (diferencia de medias=-0,15; IC95%: -0,28 a -0,02; $P<0,05$) (1,4,8).

Según la American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel la cirugía de cataratas es uno de los tratamientos más exitosos en la historia de la medicina. Sin la cirugía, los pacientes con cataratas experimentarían una disminución constante de la función visual y de la función física. En población general, con la cirugía, los pacientes se recuperan rápidamente con una excelente visión y la capacidad de reanudar las actividades normales de la vida diaria.⁴⁷⁸

Así, en la guía de la American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel se recomienda la cirugía de cataratas debido a la eficacia demostrada en la mejora de la calidad de vida. Por el momento, no se han encontrado datos en pacientes con DHR. Sin embargo, en pacientes sin DHR, los resultados en calidad de vida son mejores tras la cirugía, frente aquellos que no son intervenidos (diferencia de medias=1,60; IC95%: 0,61-2,59; $P<0,05$) (4,8). Otros datos relacionados, es que los pacientes intervenidos muestran mejores niveles de bienestar emocional, movilidad, independencia, lectura y acceso a la información ($P<0,05$) que aquellos que no reciben la intervención (8).

Con todo, esta organización insta a que la decisión de realizar la cirugía de catarata se base en la consideración de factores tales como la AV, la deficiencia visual y el potencial de beneficios funcionales (1).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que también presentan mayor riesgo de complicaciones tras la cirugía de cataratas, dado que la incidencia de opacificación capsular y de contracción capsular anterior es alta, aunque la incidencia del edema de mácula secundario es pequeña (9).

3. Valores y preferencias de los pacientes: Entre los estudios que exploran la efectividad y seguridad de la cirugía de cataratas, Bastek et al. (2) informaron que el 83% de los pacientes indicó de que se someterían a la cirugía de nuevo y Reccia et al. (10) indicaron que todos sus pacientes expresaron su satisfacción con el resultado de la intervención. En el estudio cualitativo con pacientes con DHR en el contexto español, algunos pacientes informaron de que la intervención disminuyó mucho o totalmente a su visión, mientras que otros percibieron que mejoró mucho. Esta variabilidad en la percepción de los pacientes se observó también en relación a la sensibilidad a la luz. Por otro lado, los pacientes informaron

de que tanto los riesgos como los beneficios que perciben de la intervención son importantes. Y por tanto, recibir información sobre los riesgos hubiera podido cambiar su decisión respecto a cuándo operarse.

4. Costes y uso de recursos: No se han identificado estudios que valoren los costes asociados.

El grupo de trabajo propuso la inclusión de las siguientes recomendaciones.

Pregunta Clínica:

¿Cómo puede prevenirse el desprendimiento de retina en las distrofias vitreoretinianas?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Retinal Detachment/ 5. Retinal Detachment.tw. 6. (Retina\$ adj2 (dataachment\$ or detached)).ab,ti. 7. 4 or 5 or 6 8. *Risk Factors/ 9. (Prevent or prevents or prevention or prevented or preventing or preventive or preventative or preventives actions or preventive programs or preventive measures or Protection or protective or protected or protect	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	12

	or protects or prophylaxis or prophylactic).tw. 10. 8 or 9 11. 3 and 7 and 10 12. limit 11 to (english or spanish) 13. remove duplicates from 12		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration':ab,ti #3. 'pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'retina detachment'/mj #6. 'retinal detachment':ab,ti #7. (retina* NEAR/2 (dataachment* OR detached)):ab,ti #8. #5 OR #6 OR #7	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	22

	#9. 'risk factor'/mj #10. prevent OR prevents OR prevention OR prevented OR preventing OR preventive OR preventative OR 'preventives actions' OR 'preventive programs' OR 'preventive measures' OR protection OR protective OR protected OR protect OR protects OR prophylaxis OR prophylactic:ab,ti #11. #9 OR #10 #12. #4 AND #8 AND #11 #13. #4 AND #8 AND #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] this term only #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	2

	macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Retinal Detachment] this term only #7. retinal detachment:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. (retina* near/2 (dataachment* or detached)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. MeSH descriptor: [Risk Factors] this term only #11. prevent or prevents or prevention or prevented or preventing or preventive or preventative or 'preventives actions' or 'preventive programs' or 'preventive measures' or protection or protective or protected or protect or protects or prophylaxis or prophylactic:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. #10 or #11 #13. #5 and #9 and #12		
SCI, SSCI	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: ('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: ('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR'north carolina macular distrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	9

	'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Tema: (Retinal Detachment) OR Título: (Retinal Detachment) OR Título: ((retina* NEAR/2 (dataachment* OR detached))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 6. Tema: (Risk Factors) OR Título: (Prevent or prevents or prevention or prevented or preventing or preventive or preventative or preventives actions or preventive programs or preventive measures or Protection or protective or protected or protect or protects or prophylaxis or prophylactic) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 7. (#6 AND #5 AND #4) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se han encontrado estudios en los que se ensayen estrategias terapéuticas específicas para disminuir el riesgo de DR en los pacientes con XLRS.

No se han identificado estudios de alta calidad metodológica que evalúen las diferentes técnicas

terapéuticas específicas para disminuir el riesgo de DR en los pacientes con vitreorretinopatía exudativa familiar. Sin embargo, en esta enfermedad se han publicado algunos estudios no controlados y retrospectivos que analizan los efectos de la ablación mediante fotocoagulación con láser de las áreas de isquemia, presuntamente causantes de la neovascularización y DR exudativo y/o traccional (7,8).

Fecha de la búsqueda:

29 de agosto de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron las estrategias terapéuticas específicas para disminuir el riesgo de desprendimiento de retina.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

Ang A, Poulson A V., Goodburn SF, et al. Retinal Detachment and Prophylaxis in Type 1 Stickler Syndrome. Ophthalmology 2008; 115: 164–168.

Carroll C, Papaioannou D, Rees A, et al. The clinical effectiveness and safety of prophylactic retinal interventions to reduce the risk of retinal detachment and subsequent vision loss in adults and children with Stickler syndrome: a systematic review. 2011. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.3310/hta15160.

Fritsch D, Vallat M, Lagoutte F, et al. [Prevention of retinal detachment in Wagner-Stickler syndrome]. Bull Soc Ophtalmol Fr 1989; 89: 657–64.

Leiba H, Oliver M, Pollack A. Prophylactic laser photocoagulation in Stickler syndrome. Eye (Lond) 1996; 10: 701–708.

Monin C, Allagui M, Larricart P, et al. [Prevention of non-traumatic retinal detachment by surgical cerclage. J Fr Ophtalmol 1993; 16: 247–53.

Monin C, Van Efferterre G, Andre-Sereys P, et al. [Prevention of retinal detachment in Wagner–Stickler disease. Comparative study of different methods. Apropos of 22 cases.]. J Fr Ophtalmol 1994; 17: 167–74.

Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology* 1998; 105: 1015–1023.

8. Shukla D, Singh J, Sudheer G, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (fevr). Clinical profile and management. *J Ophthalmol* 2003; 51: 323–328.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 25: ¿Cómo puede prevenirse el desprendimiento de retina en las distrofias vitreoretinianas?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Fritsch, 1989 Casos y controles	487 pacientes con el síndrome de Stickler tipo 1.	Intervención: compararon el tratamiento con láser focal o crioterapia con dos intervenciones de cerclaje escleral, informando que no se produjeron DR en ninguno de los grupos. Duración: seguimiento de un máximo de ocho años. Variables de resultado: tiempo de desprendimiento de retina y efectos secundarios después del tratamiento profiláctico.	El grupo de control bilateral (n = 194) tuvo un riesgo 7,4 veces mayor de desprendimiento de retina en comparación con el grupo de profilaxis bilateral (n = 229) (cociente de riesgos[HR], 7,40; intervalo de confianza (IC) del 95%: 4,53 a 12,08; P<0,001); el grupo de control bilateral emparejado (n = 165) tuvo un riesgo 5,0 veces mayor en comparación con el grupo de profilaxis bilateral emparejado. El grupo de control unilateral (n = 104) tuvo un riesgo 10,3 veces mayor de desprendimiento de retina en comparación con el grupo de profilaxis unilateral (n = 64) (CR, 10,29; IC del 95%: 4,96-21,36; P<0,001); el grupo de control unilateral	Estos estudios pequeños, también de cohortes con grupo control, evaluaron intervenciones quirúrgicas profilácticas en población designada como síndrome Wagner-Stickler pero en la que todos o algunos de los participantes tenían características sistémicas que podían ser consistentes con el síndrome de Stickler, e informaron resultados poco fiables.	Muy Baja

			emparejado (n = 39) tuvo un riesgo 8,4 veces mayor en comparación con el grupo de profilaxis unilateral emparejada (n = 39) (CR, 8). No se produjeron efectos secundarios significativos a largo plazo.		
Ang, 2008 Casos y controles	Cohorte retrospectiva de 204 participantes síndrome de Stickler tipo 1 divididos en 3 grupos: Grupo 1 pacientes que no recibieron profilaxis (grupo de control), grupo 1 pacientes que recibieron crioterapia profiláctica bilateral de 360 grados (grupo de estudio), grupo 3 pacientes referidos con DR unilateral para reparación quirúrgica y que se sometieron a profilaxis en el ojo concomitante (grupo mixto).	Informar la prevalencia del desprendimiento de retina y de los resultados de la profilaxis.	Menor tasa de DR en los grupos que recibieron profilaxis (bilateral y unilateral combinada) que en los grupos controles (P<0,0025). Ninguno de los dos estudios informaron de ningún evento adverso mayor o a largo plazo o complicaciones asociadas con las intervenciones.		Baja
Carroll, 2011 RS	Revisión sistemática que evalúa la eficacia y seguridad de las intervenciones profilácticas en la retina para reducir el riesgo de DR y la consecuente pérdida de visión en adultos y niños con el síndrome de Stickler.	Eficacia y seguridad de las intervenciones profilácticas en la retina para reducir el riesgo de DR y la consecuente pérdida de visión en adultos y niños con el síndrome de Stickler.	Se pudieron incluir únicamente dos estudios ambos de cohortes retrospectivos con grupo control en población diagnosticada de síndrome de Stickler tipo 1. La misma revisión identificó dos estudios más (informados en tres publicaciones en francés) pero los consideran como evidencia de apoyo por su baja calidad y poca	El cerclaje escleral parece disminuir el riesgo de DR en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Stickler. En la reducción del riesgo de DR en el síndrome de Stickler, tanto la crioterapia 360° en la retina posterior a la ora serrata como la fotocoagulación con láser circular muestran cierta eficacia, sin efectos	Baja

			relevancia. Estos estudios pequeños, también de cohortes con grupo control, evaluaron intervenciones quirúrgicas profilácticas en población designada como síndrome Wagner-Stickler pero en la que todos o algunos de los participantes tenían características sistémicas que podían ser consistentes con el síndrome de Stickler, e informaron resultados poco fiables. Sin embargo, tal y como destacan los autores de la revisión, estos estudios presentan alto riesgo de sesgos, no solo por la debilidad inherente del diseño de los estudios sino por la no comparabilidad entre el grupo de intervención y el control en sus características basales, lo que resta robustez a las recomendaciones que se podrían extraer de sus conclusiones.	secundarios importantes a largo plazo o complicaciones.	
--	--	--	---	---	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad de la evidencia: Por un lado, no se han identificado estudios de alta calidad metodológica en pacientes con DHR vitreorretinianas. Los estudios incluidos son estudios observacionales de baja o muy baja calidad y una revisión sistemática en la que se incluyeron estudios de baja calidad, lo que influyó en la fuerza de la recomendación
2. Balance entre beneficios y riesgos: Los DR no mejoran sin tratamiento. En pacientes con DHR, la fotocoagulación con láser parece que podría llegar a ser beneficiosa en pacientes con vitreorretinopatía exudativa familiar para la prevención de los DR.

En el Síndrome de Stickler, la crioterapia 360° en la retina posterior a la ora serrata y la fotocoagulación con láser circular parece que pueden ser beneficiosas, sin presentar efectos secundarios importantes a largo plazo o complicaciones. Finalmente, el cerclaje escleral también parece disminuir el riesgo de DR en pacientes con síndrome de Stickler.

En población normal, una revisión sistemática de alta calidad intentó evaluar la eficacia y seguridad de las técnicas utilizadas para el tratamiento de los desgarros de retina y la degeneración reticular asintomáticos para la prevención del DR. Sin embargo, no se pudieron establecer conclusiones sobre la efectividad de las intervenciones quirúrgicas para prevenir el DR puesto que no se han identificado estudios de calidad en las sucesivas búsquedas.⁴⁸⁸ Por lo que las recomendaciones en población normal están basadas hasta el momento en consensos de expertos y no pueden apoyar los datos en pacientes con DHR en evidencias indirectas.

3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo elaborador formuló tres recomendaciones basadas en la evidencia que complementó con una recomendación de buenas prácticas considerando las opciones que podrían ayudar al manejo del DR en las DHR vitreorretinianas.

Pregunta Clínica:

¿Cómo debe tratarse un desprendimiento de retina en las personas con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Retinal Detachment/ 5. Retinal Detachment.tw. 6. 4 or 5 7. *Retinal Detachment/ 8. Retinal Detachment.tw. 9. 7 or 8 10. *Therapeutics/ 11. *Surgical Procedures, Operative/	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	33

	12. (Therapy or therapeutic or therapeutics or treatment or treatments or Surgical Procedures).tw. 13. Or/ 10-12 14. 3 and 6 and 13 15. limit 14 to (english or Spanish) 16. remove duplicates from 15		
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. 'choroideremia':ab,ti OR 'pigmentary retinopathy':ab,ti OR 'rod-cone dystrophy':ab,ti OR 'rod-cone dystrophies':ab,ti OR 'rod cone dystrophy':ab,ti OR 'rod cone dystrophies':ab,ti OR 'retinal dystrophy':ab,ti OR 'retinal dystrophies':ab,ti OR 'retinitis pigmentosa':ab,ti OR 'pigmentary retinosis':ab,ti OR 'retinosis pigmentary':ab,ti OR 'retinosis pigmentosa':ab,ti OR 'north carolina macular dystrophy':ab,ti OR 'stargardt-fundus flavimaculatus':ab,ti OR 'stargadts fundus flavimaculatus':ab,ti OR 'stargadts disease':ab,ti OR 'fundus flavimaculatus':ab,ti OR 'sorsby dystrophy':ab,ti OR 'gyrate atrophy':ab,ti OR 'atrophia gyrata':ab,ti OR 'enhanced s-cone syndrome':ab,ti OR 'goldman-favre':ab,ti OR 'wagner-stickler':ab,ti OR 'vitreoretinal dystrophies':ab,ti OR 'vitreoretinal dystrophy':ab,ti OR 'x-linked juvenile retinoschisis':ab,ti OR 'occult macular dystrophy':ab,ti OR 'macular dystrophy':ab,ti OR 'macular dystrophies':ab,ti OR 'choroideremia':ab,ti OR 'congenital stationary night blindness':ab,ti OR 'central areolar choroidal dystrophy':ab,ti OR 'bestrophinopathy':ab,ti OR 'bestrophinopathies':ab,ti OR 'best vitelliform macular dystrophy':ab,ti OR 'vitelliform macular dystrophy':ab,ti OR 'familial exudative vitreoretinopathy':ab,ti OR 'adult-onset foveomacular dystrophy':ab,ti OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy':ab,ti OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium':ab,ti OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy':ab,ti OR 'stargardt macular degeneration':ab,ti OR 'stargardt disease':ab,ti #3. #1 OR #2 #4. 'retina detachment'/mj #5. 'retina detachment':ab,ti #6. #4 OR #5	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	11

	#7. 'therapy'/mj OR 'surgery'/mj #8. therapy:ab,ti OR therapeutic:ab,ti OR therapeutics:ab,ti OR treatment:ab,ti OR treatments:ab,ti OR 'surgical procedures':ab,ti #9. #7 OR #8 #10. #3 AND #6 AND #9 #11. #3 AND #6 AND #9 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] this term only #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Retinal Detachment] this term only #7. 'retina detachment':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. #6 or #7 #9. MeSH descriptor: [Therapeutics] this term only #10. MeSH descriptor: [Surgical Procedures, Operative] this term only #11. Therapy or therapeutic or therapeutics or treatment or treatments or 'Surgical Procedures':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. #9 or #10 or #11 #13. #5 and #8 and #12	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	1
SCI, SSCI	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: ('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	15

	dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: ('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Tema: ('Retinal Detachment') OR Título: ('Retinal Detachment') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 6. Tema: (Therapeutics) OR Tema: ('Surgical Procedures, Operative') OR Título: (Therapy or therapeutic or therapeutics or treatment or treatments or 'Surgical Procedures') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 7. #6 AND #5 AND #4 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de	
--	---	--

	tiempo=Todos los años		
--	-----------------------	--	--

Resultado de la búsqueda:

Únicamente se identificaron algunas publicaciones de casos clínicos aislados o pequeñas series de casos sobre el tratamiento del DR en pacientes con DHR, en concreto, vitreorretinopatía exudativa familiar (5,9,10,14,17).

Fecha de la búsqueda:

27 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron el tratamiento para desprendimiento de retina en las personas con DHR.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Abrams G, Azen S, McCuen B 2nd, et al. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. Arch Ophthalmol 1992; 110: 770–9.
2. Acar N, Kapran Z, Altan T, et al. Primary 25-gauge sutureless vitrectomy with oblique sclerotomies in pseudophakic retinal detachment. Retina 2008; 28: 1068–1074.
3. Aylward G. Optimal procedures for retinal detachment. In: Retinak textbook. 2006, pp. 2095–2105
4. Arya A V, Emerson JW, Engelbert M, et al. Surgical management of pseudophakic retinal detachments: a meta-analysis. Ophthalmology 2006; 113: 1724–33.
5. Bergen R, Glassman R. Familial exudative vitreoretinopathy. Ann Ophthalmol 1983; 15: 275–276.
6. Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, et al. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. Retina 2005;

25: 957–64.

7. Han DP, Mohsin NC, Guse CE, et al. Comparison of pneumatic retinopexy and scleral buckling in the management of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 658–668
8. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, et al. Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmology* 2007; 114: 2142–2154.e4.
9. Ikeda T, Fujikado T, Tano Y, et al. Vitrectomy for rhegmatogenous or tractional retinal detachment with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1999; 106: 1081–5.
10. Ikeda T, Fujikado T, Tano Y. Combined tractional rhegmatogenous retinal detachment in familial exudative vitreoretinopathy associated with posterior retinal holes: Surgical therapy. *Retina* 1998; 18: 566–568.
11. Jain N, Kozak J, Niziol L, et al. Vitrectomy Alone in the Management of Giant Retinal Tears. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin* 2014; 45: 421–427.
12. Lois N, Wong D. Pseudophakic retinal detachment. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 467–487.
13. Miller DM, Riemann CD, Foster RE, et al. Primary repair of retinal detachment with 25-gauge pars plana vitrectomy. *Retina* 2008; 28: 931–936.
14. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy: Results of surgical management. *Ophthalmology* 1998; 105: 1015–1023.
15. Schwartz SG, Flynn HW. Primary retinal detachment: scleral buckle or pars plana vitrectomy? *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 245–50.
16. Schwartz SG, Kuhl DP, McPherson AR, et al. Twenty-year follow-up for scleral buckling. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 325–329.
17. Sobrin L, Berrocal AM, Murray TG. Retinal detachment 7 years after prophylactic schisis cavity excision in juvenile X-linked retinoschisis. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging* 2003; 34: 401–402.
18. Tsang CW, Cheung BTO, Lam RF, Tsang CW, Cheung BTO LR (2005). Primary 23-Gauge Vitrectomy for Rhegmatogenous. *Retina* 2008; 28: 1075–1081.
19. Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, et al. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1105–1115.
20. Von Fricken M a, Kunjukunju N, Weber C, et al. 25-Gauge sutureless vitrectomy versus 20-gauge vitrectomy for the repair of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2009; 29: 444–50.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 26: ¿Cómo debe tratarse un desprendimiento de retina en las personas con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Ikeda, 1999 Estudio observacional	Serie de 25 pacientes retrospectiva.	Examinar las indicaciones quirúrgicas de la vitreorretinopatía exudativa familiar complicada con el desprendimiento de retina.	El tratamiento quirúrgico de los DR parece que puede tener una buena respuesta en pacientes con vitreorretinopatía exudativa familiar.		Muy baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: Por un lado, no se han identificado estudios de alta calidad metodológica en pacientes con DHR y, por otro, la mayor parte de la evidencia empleada para dar respuesta a esta pregunta clínica es indirecta al tratarse de estudios realizados en población general, lo que ha influido en el tipo de recomendaciones.
2. Balance entre beneficios y riesgos: El DR no mejora sin tratamiento. Por otro lado, sin un tratamiento rápido, DR puede conducir a la pérdida permanente de la visión. Además, la mayor parte de los desprendimientos de retina se pueden curar, la mayoría en una sola operación, pero algunos requieren varias intervenciones. Los resultados dependen de cada técnica escogida, del tipo de desprendimiento, del tiempo de evolución y de los factores de riesgo. En general parece que el tratamiento quirúrgico de los DR en pacientes con vitreorretinopatía exudativa familiar puede ser una buena respuesta al tratamiento.

Al igual que en la población general, la elección de la técnica quirúrgica en pacientes con DHR estará basada en las características del paciente y del propio DR así como de la experiencia del cirujano con las distintas técnicas quirúrgicas. Se debe tener en cuenta si el paciente es fáquico, afáquico o pseudofáquico y

si se trata de un DR complejo o no complejo, dependiendo de la presencia de signos de vitreorretinopatía proliferativa mayor o menor de grado B (3).

Las dos técnicas quirúrgicas más frecuentemente utilizadas son la cirugía escleral y la vitrectomía vía pars plana (17).

En este último caso, la tendencia en los últimos años es utilizar, si la complejidad del caso lo permite, técnicas de microincisión con instrumental de 23 y 20 gauges frente a los 20 gauges, que era el calibre más utilizado en años anteriores (2,13,18,20). Los datos sobre la técnica de microincisión con instrumental de 25 gauges apuntan a que es una técnica que no presenta complicaciones, con un alto porcentaje de éxito de reinserción con una sola cirugía (92,9%-95,45) (2,13) y del 100% en las reintervenciones (2,13), acompañado de un aumento de la AV en el 86% de ojos (2). Datos similares se han observado en la técnica de microincisión con instrumental de 23 gauges, con una tasa de éxito anatómico primario del 91,7%, mejoras en la AV y pocas o ninguna complicación (18).

La pneumoretinopexia se reserva para casos seleccionados en pacientes fágicos, sin opacidad de medios, con roturas localizadas en las ocho horas superiores y sin presencia de vitreorretinopatía proliferativa (7). Y es que comparado con los ojos fágicos sometidos a pneumoretinopexia, los afágicos experimentan mayores tasas de vitreorretinopatía proliferativa ($P=0,05$) y peor AV final ($P=0,01$).

Evidencia indirecta de mejor calidad metodológica, proveniente de estudios realizados sobre el tratamiento del DR en población general, muestran que la cirugía escleral se considera la técnica de referencia en el DR primario en pacientes fágicos, aunque los estudios publicados hacen referencia a la población general (8,16).

La cirugía escleral mejora la mejor AV corregida frente a la vitrectomía vía pars plana ($P=0,0005$) en pacientes fágicos (8). En estos mismos pacientes la progresión de cataratas fue mayor en el grupo de vitrectomía vía pars plana ($P=0,00005$).⁵⁰¹ Además, la mayor parte de estos pacientes no requieren intervención a muy largo plazo (16).

Otros estudios que muestran la superioridad de las técnicas de vitrectomía vía pars plana sobre la cirugía escleral en el tratamiento del DR primario no complejo en pacientes pseudofágicos (4,6,12). Probablemente debido a las dificultades en la visualización de las roturas retinianas en pacientes pseudofágicos muchos cirujanos están utilizando la vitrectomía vía pars plana, combinada o no con la cirugía escleral, en la reparación quirúrgica de DR en pacientes pseudofágicos (12).

Pero además, los estudios muestran cómo las técnicas de vitrectomía vía pars plana y los métodos combinados (vitrectomía vía pars plana y cirugía escleral) dan lugar a mayores tasas de reinserción iniciales ($OR=18,13$; $IC95\%: 1,07-2,68$ y $OR=3,54$; $IC95\%: 1,57-7,97$, respectivamente) en comparación con la cirugía escleral. Asimismo, la probabilidad de mejoría visual fue mayor después de las técnicas de vitrectomía vía pars plana ($OR=2,34$; $IC95\%: 1,58-3,46$) o con los métodos combinados ($OR=11,52$; $IC95\%:$

4,42-30,04) en comparación con la cirugía escleral (4). Además, la media de tiempo operatorio fue menor en las técnicas de vitrectomía vía pars plana ($P=0,0001$) (6).

En los casos de DR complejo, es decir, pacientes con vitreorretinopatía proliferativa de grado C o superior, la técnica de elección es la vitrectomía vía pars plana, asociando un procedimiento escleral circunferencial y la utilización de un agente taponador de larga duración (perfluoropropano frente a los gases oftálmicos de menor duración como el hexafluoruro de azufre), dada su superioridad en términos de AV ($P=0,05$) y la mejor reaplicación macular ($P=0,05$) que se obtiene con esta aproximación quirúrgica (1). Estos casos suponen menos del 5% del total de DR en la población general (19), no existiendo datos concretos en los pacientes con DHR.

En la población general, la vitrectomía vía pars plana asociada o no a un procedimiento circunferencial es la técnica de elección en los casos de DR secundarios a un desgarro gigante (11).

3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones de buenas prácticas considerando las opciones que podrían ayudar al manejo del DR en las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cómo se debe tratar el edema macular asociado a una DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	*Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 1 or 2 *Macular Edema/ (Macular adj2 Edema).tw. 4 or 5 3 and 6 - limit 7 to (humans and (english or spanish)) - remove duplicates from 8	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	153
Embase	#1. 'retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	146

	#2. 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardt disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration':ab,ti #3. 'pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardt fundus flavimaculatus' OR 'stargardt disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR 'choroideremia' OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR 'bestrophinopathy' OR 'bestrophinopathies' OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #4. #1 OR #2 OR #3 #5. 'retina macula edema'/mj #6. (macular NEAR/2 edema):ab,ti #7. #5 OR #6 #8. #4 AND #7 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] this term only #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	21

	dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Macular Edema] this term only #7. (macular near/2 edema):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8. #6 or #7 #9. #5 and #8		
SCI, SSCI	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: (('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular	Inicio de base de datos hasta agosto de 2014	101

dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: (('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Tema: ('retina macula edema') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 6. Tema: ('macula edema') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 7. Título: ((macular NEAR/2 edema)) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 8. #7 OR #6 OR #5		
--	--	--

	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 9. (#8 AND #4) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	---	--	--

Resultado de la búsqueda:

Fecha de la búsqueda:

Medline y Premedline 22 de agosto de 2014.
 Embase, Cochrane, SCI, SSCI 25 de agosto de 2014.

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.
 Se incluyen estudios que evaluaron tratamientos del edema macular asociado a una DHR.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

- Apushkin MA, Fishman GA. Use of Dorzolamide for patients with x-linked retinoschisis. Retina 2006; 26: 741–745.
- Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa. J Ocul Pharmacol Ther 2009; 25: 545–50.
- Batioğlu F, Ozmert E, Parmak N, et al. Two-year results of intravitreal triamcinolone acetate injection for the treatment of diabetic macular edema. 27.
- Chung H, Hwang J, Kim J, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. Retina 2006; 26: 922–7.
- Ece Solmaz A, Onay H, Atik T, et al. Targeted multi-gene panel testing for the diagnosis of Bardet Biedl syndrome: Identification of nine novel mutations across BBS1, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, BBS10

genes. *Eur J Med Genet* 2015; 58: 689–694.

Fazzi E, Signorini SG, Scelsa B, et al. Leber's congenital amaurosis: An update. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 13-22.

Fishman G a., Gilbert LD, Anderson RJ, et al. Effect of Methazolamide on Chronic Macular Edema in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 1994; 101: 687–693.

Fishman G, Gilbert L. Acetazolamide for treatment of chronic macular edema in retinitis pigmentosa. *Arch Ophtalmol* 1989; 107: 1445–52.

García Sánchez J, Honrubia López F, García Feijóo J, et al. Diagnóstico y tratamiento del glaucoma del ángulo abierto. *LXXXIX Ponencia de la Soc Española Oftalmol* 2013; 10: 283–306.

Genead M, Fishman G. Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with retinitis pigmentosa and usher syndrome. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1146–1150.

Gilbert LD, Fishman GGA, Glenn AM, et al. Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophtalmol* 1993; 111: 1640–6.

Giusti C, Forte R, Vingolo E. Deflazacort treatment of cystoid macular edema in patients affected by Retinitis Pigmentosa: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002; 6: 1–8.

Grover S, Apushkin M a, Fishman G a, et al. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 707.

Grover S, Fishman G, Fiscella R, et al. Efficacy of dorzolamide hydrochloride in the management of chronic cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Retina* 1997; 17: 222–31.

Grover S. Topical Dorzolamide for the treatment of Cystoid Macular Edema in patients with retinitis pigmentosa Reply. *Am J Ophthalmol* 2005; 142: 707–8.

Guiffre G. Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 707.

Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 7.

Heckenlively J, Newsome D, Blacharski P. Grid photocoagulation for macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 161–6.

Ikeda Y, Hisatomi T, Yoshida N, et al. The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 809–14.

Ikeda Y, Yoshida N, Notomi S, et al. Therapeutic effect of prolonged treatment with topical dorzolamide for cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1187–91.

- Khandhadia S, Trump D, Menon G, et al. X-linked retinoschisis maculopathy treated with topical dorzolamide, and relationship to genotype. *Eye* 2011; 25: 922–8.
- Melo GB, Farah ME, Aggio FB. Intravitreal injection of bevacizumab for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 461–3.
- Moldow B, Sander B, Lund-andersen H. The effect of acetazolamide on passive and active transport of fluorescein across the blood-retina barrier in retinitis pigmentosa complicated by macular oedema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 881–9.
- Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu K. Intravitreal triamcinolone acetate for treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa. *Acta Ophthalmol ...* 2005; 83: 248–51.
- Pacella E, Arrico L, Santamaria V, et al. Chlorhydrate Versus Acetazolamide in the Management of Chronic Macular Edema in Patients with Retinitis Pigmentosa: Description of Three Case Reports. *Ophthalmology eye Dis* 2014; 6: 21–26.
- Passo M, Palmer E, Van Buskirk E. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1984; 91: 1361–3.
- Pinckers A, Cruysberg J. Acetazolamide in dominant cystoid macular dystrophy. *Ophthalmic Paediatr* 1993; 14: 95–9.
- Scorolli L, Morar M, Meduri A, et al. Treatment of Cystoid Macular Edema in Retinitis Pigmentosa With Intravitreal Triamcinolone. *Arch Ophtalmol* 2007; 125: 759–64.
- Shahidi M, Fishman G, Ogura Y, et al. Foveal thickening in retinitis pigmentosa patients with cystoid macular edema. *Retina* 1994; 14: 243–7.
- Srour M, Querques G, Leveziel N, et al. Intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for macular edema secondary to retinitis pigmentosa. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 1501–6.
- Thobani A, Fishman G. The use of carbonic anhydrase inhibitors in the retreatment of cystic macular lesions in retinitis pigmentosa and X-linked retinoschisis. *Retina* 2011; 31: 312–15.
- Walia S, Fishman G a, Molday RS, et al. Relation of response to treatment with dorzolamide in X-linked retinoschisis to the mechanism of functional loss in retinoschisis. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 111–115.e1.
- Wang C, Hu J, Bernstein P, et al. Intravitreal injection of triamcinolone acetate for macular due to retinitis pigmentosa and other retinal diseases. *Adv Exp Med Biol* 2006; 572: 309–314.
- Yuzbasioglu E, Artunay O, Rasier R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection in retinitis pigmentosa. *Curr Eye Res* 2009; 34: 231–7.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 27: ¿Cómo se debe tratar el edema macular asociado a una DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Fishman, 1989 ECA	12 pacientes con retinitis pigmentosa y edema macular crónico fueron tratados prospectivamente durante periodos de 2 semanas con acetazolamida o placebo	Intervención/control: diseño cruzado con la misma dosis de fármaco de acetazolamida (500 mg/día) controlados por placebo, sin periodo de lavado. Duración: durante periodos de 2 semanas. Variables de resultados: agudeza visual, edema macular-grosor macular, seguridad.	Agudeza visual: Entre el 30% y el 83% de los pacientes incluidos mejoraron la AV medida a través de la escala ETDRS, así como en la sensación subjetiva durante el tratamiento con acetazolamida. Edema macular-grosor macular: entre el 43% y el 50% de los pacientes con RP y edema macular tratados con 500 mg de acetazolamida mostraron una mejoría angiográfica del edema macular. Seguridad: los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con acetazolamida fueron parestesia en manos y pies, que se presentó entre el 67-89% de los casos, seguida de pérdida/alteración del		Baja

			gusto (22-25%), náuseas (8-22%), fatiga (8-22%), depresión (16%) y anorexia (8%).		
Gilbert, 1993 ECA	Evaluaron la eficacia de la metazolamida (2x50 mg/día) para mejorar el edema macular y la AV, tanto objetiva como subjetiva, en 17 pacientes con retinitis pigmentosa.	Intervención/control: efecto de la metazolamida en el edema macular de pacientes con RP. Duración: 6-12 semanas de tratamiento. Variables de resultados: agudeza visual, edema macular-grosor macular.	Agudeza visual: El uso de la mitad de la dosis de metazolamida (25 mg x 2 al día) no aportó ventaja alguna. El tratamiento continuado con metazolamida (50 mg x 2 al día) tras la obtención de mejoras no condujo a ningún efecto beneficioso adicional sobre la AV. Edema macular-grosor macular: la extensión del tratamiento durante tres meses no condujo a ningún efecto beneficioso adicional sobre la AV y, en algún caso, se observó una recidiva parcial en cuanto a la extensión del edema macular.		Moderada
Shahidi, 1994 ECA	Evaluaron el efecto terapéutico de la metazolamida (sin informar la dosis) en 6 pacientes afectados de RP con edema macular.	Intervención/control: efecto de la metazolamida en el edema macular de pacientes con RP. Variables de resultados: edema macular-grosor macular, agudeza visual.	Edema macular-grosor macular: aproximadamente el 53% de los pacientes con metazolamida mostraron mejoría angiográfica del edema macular en comparación al examen basal, frente a ningún paciente en el periodo placebo. Además, parece que los pacientes que mostraban mayor grado de difusión en la	La mitad de los pacientes con RP tratados con metazolamida presentan una mejoría angiográfica del edema macular. Los pacientes que muestran mayor grado de difusión en la angiografía son aquellos que presentan mayor grosor macular.	Moderada

			angiografía eran los que tenían mayor grosor macular. Agudeza visual: de los pacientes que obtuvieron mejoras angiográficas tras el tratamiento con metazolamida, el 20-50% no obtuvieron una mejora de la AV. Es posible que la medida del grosor foveal medido con retinal thickness analyzer correlacione mejor con la AV ($r=0,81$).		
Fishman, 1994 ECA	Evaluaron la eficacia de la metazolamida (2x50 mg/día) para mejorar el edema macular y la AV, tanto objetiva como subjetiva, en 17 pacientes afectadas de RP.	Intervención/control: efecto de la metazolamida en el edema macular de pacientes con RP. Duración: tratamiento de 3 semanas, 3 meses adicionales. Variables de resultados: agudeza visual, edema macular-grosor macular, seguridad.	Agudeza visual: La AV mejoró de forma moderada (ganancia de 10-15 letras) en al menos un ojo en el 17,6% de los pacientes, mientras que en el resto solo se observaron mejorías leves (17,6% ganaron entre cinco y 10 letras en al menos un ojo), estabilización (el 53% ganó o perdió menos de cinco letras) o incluso empeoramiento (perdieron más de cinco letras en al menos un ojo el 11,8%). En cuanto a la función visual auto-percibida, aproximadamente la mitad de los pacientes indicaron que mejoraban tanto con metazolamida	Muy pocos pacientes con RP presentan mejoras funcionales con metazolamida (2x50 mg/día) y en la mayor parte de los casos, estas mejoras son muy modestas.	Moderada

			como con placebo, mientras que solamente un paciente (6%) expresó mejoría (leve) con metazolamida, pero no con placebo, mientras que otro decía haber mejorado con placebo pero no con metazolamida. Edema macular-grosor macular: de los pacientes que obtuvieron mejoras angiográficas tras el tratamiento con metazolamida, el 20-50% no obtuvieron una mejora de la AV. En cualquier caso, la prolongación del tratamiento durante tres semanas no se asoció a mejoría. Seguridad: entre los efectos adversos observados durante el tratamiento con metazolamida se encuentran las parestesias (71%), la debilidad (47%) y la alteración del gusto (29%).		
Grover, 1997 ECA	5 pacientes con retinitis pigmentosa que tenían edema macular cistoide crónico.	Intervención/control: ECA cruzado en tres fases en el que se aplicaba dorzolamida (al 2% tres veces al día) o placebo. En la segunda fase del ensayo, tras un nuevo periodo de lavado de cuatro semanas, todos los	Agudeza visual: No se obtuvieron mejoras de la AV con el tratamiento de dorzolamida tópica en ningún paciente, en comparación con los valores basales y con el periodo de placebo.		Baja

		participantes recibieron dorzolamida al 2% cinco veces al día. En la tercera y última fase, tras un nuevo periodo de lavado de cuatro semanas, recibieron acetazolamida oral (500 mg/día) durante dos semanas. Duración: 10 semanas. Variables de resultados: agudeza visual, efectos adversos.	Efectos adversos: los efectos adversos más frecuentes derivados del tratamiento con dorzolamida fueron visión borrosa (60%), sequedad ocular (60%), sabor amargo (60%), lagrimeo (40%), cefalea (20%), sed (20%), cansancio (0-7%) y dolor de cabeza (20%).		
Moldow, 1998 ECA	9 pacientes con vitreo intacto y grados variables de edema.	Intervención/control: Diseño cruzado con la misma dosis de fármaco (500 mg/día) controlados por placebo, con periodo de lavado. Duración: 4 semanas. Variables de resultados: agudeza visual, edema macular-grosor macular, seguridad.	Agudeza visual: Entre el 30% y el 83% de los pacientes incluidos mejoraron la AV medida a través de la escala ETDRS, así como en la sensación subjetiva durante el tratamiento con acetazolamida. Edema macular-grosor macular: entre el 43% y el 50% de los pacientes con RP y edema macular tratados con 500 mg de acetazolamida mostraron una mejoría angiográfica del edema macular. Seguridad: El efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con acetazolamida fue parestesia en manos y pies, que se presentó entre el 67-89% de los casos, seguida de		Baja

			pérdida/alteración del gusto (22-25%), mareo (22%), náuseas (8-22%), fatiga (8-22%).		
Chung, 2006 ECA	29 pacientes con RP fueron incluidos en el estudio.	Intervención/control: diseño cruzado con la misma dosis de fármaco (500 mg/día) controlados por placebo, con periodo de lavado. Se asignó a los pacientes a recibir dosis inferiores de acetazolamida (125 ó 250 mg) durante un periodo de tiempo más largo (4-12 meses). Duración: 4-12 meses. Variables de resultados: agudeza visual, edema macular-grosor macular.	Agudeza visual: Entre el 30% y el 83% de los pacientes incluidos mejoraron la AV medida a través de la escala ETDRS, así como en la sensación subjetiva durante el tratamiento con acetazolamida. Estas mejoras se mantuvieron con una dosis mínima eficaz en el tratamiento a largo plazo (125-250 mg). Edema macular-grosor macular: parece que los casos con mayor engrosamiento de la mácula mostraron una mejoría marcada en al menos un ojo tras el tratamiento con acetazolamida (se produjo una reducción >31% en el grosor en OCT), frente a los casos con menor engrosamiento que obtuvieron una respuesta mínima o inexistente al tratamiento.		Baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia:

Acetazolamida: La evidencia deriva de cinco series de casos y tres pequeños ECA con pequeño tamaño muestral con ciertos riesgos de sesgo e inconsistencia entre los resultados. La calidad de la evidencia global fue considerada baja.

Metazolamida: La evidencia deriva de dos pequeños ECA de diseño cruzado controlados por placebo (n=17 y n=6) que evaluaron la eficacia de la metazolamida para mejorar el edema macular en personas afectadas de RP. La calidad de la evidencia global fue considerada moderada.

Dorzolamida: Se incluyeron seis estudios, un ECA cruzado en tres fases con un tamaño de muestra muy pequeño (n=6) y cinco estudios observacionales sin grupo control con tamaños de muestra también muy pequeños, que evaluaban el efecto de la forma tópica de la dorzolamida en pacientes con RP con edema macular cistoide. En relación a otras distrofias, la evidencia deriva de un caso de XLRS tratado con dorzolamida tras una recaída, un estudio prospectivo con ocho pacientes con XLRS, dos estudios retrospectivos con siete y cuatro pacientes afectados de XLRS y un último estudio con dos pacientes con coroideremia. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.

Triamcinolona intravítrea: En relación al tratamiento con triamcinolona intravítrea del edema macular en pacientes con DHR se identificaron tres estudios observacionales, dos prospectivos con cinco y 20 pacientes; y uno retrospectivo, en el que solo se incluyeron dos pacientes con RP. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.

Implante de dexametasona intravítrea: La evidencia deriva de una serie de casos de tres pacientes afectados de RP con edema macular cistoide refractario a los tratamientos habituales. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.

Tratamiento quirúrgico: se identificó una serie de casos de 12 ojos con RP y edema macular refractario al tratamiento médico. La calidad de la evidencia global fue considerada muy baja.

2. Balance entre beneficios y riesgos:

Acetazolamida: El grupo de elaboración consideró que puede existir un beneficio neto asociado a la intervención. En pacientes con RP, la AV y el grosor de la mácula mejora en un porcentaje importante de pacientes e incluso las mejorías se mantienen con dosis mínimas a largo plazo; mientras que pacientes con distrofia macular cistoidea dominante no muestran ningún cambio a lo largo de tratamiento. El tratamiento con acetazolamida se asocia con la aparición de eventos adversos no graves entre los que se encuentran: parestesia en manos y pies, pérdida/alteración del gusto, mareo, náuseas, fatiga, depresión y anorexia.

Antes de administrar este tratamiento es necesario considerar el balance beneficio-riesgo para cada paciente, en función de su susceptibilidad a los efectos adversos.

Metazolamida: El grupo de elaboración consideró que puede que no exista un beneficio neto asociado a la intervención y, sin embargo, no está exenta de eventos adversos, por lo que la recomendación es en contra. Muy pocos pacientes presentan mejoras funcionales con metazolamida. El tratamiento con metazolamida se asocia con escozor ocular con la instilación, visión borrosa, sequedad ocular, sabor amargo, lagrimeo, cefalea, sed, gusto metálico, cansancio y dolor de cabeza.

Dorzolamida: Con el uso de la dorzolamida tópica se obtienen escasas mejoras en la AV; sin embargo, un alto porcentaje de los pacientes tratados con dorzolamida tópica presenta una mejoría del edema macular (aunque casi un tercio de los pacientes que responden al tratamiento presenta una recaída a corto plazo). En esta situación, por un lado, parece lógico tratar el edema macular cistoide a los pacientes con RP con más posibilidades de mejorar, que parecen ser los pacientes más jóvenes y los pacientes con edema macular con XLRs. Con todo, no se debe olvidar que el tratamiento con dorzolamida tópica se asocia a ciertos eventos adversos, aunque no graves, como son: escozor ocular con la instilación, visión borrosa, sequedad ocular, sabor amargo, lagrimeo, cefalea, sed, gusto metálico, cansancio y dolor de cabeza. El grupo de elaboración consideró que puede existir un beneficio asociado a la intervención en el edema macular en pacientes con XLRs, en pacientes con coroideremia y en pacientes jóvenes.

Triamcinolona intravítrea: Aunque el tratamiento parece ser eficaz en un porcentaje importante de pacientes, su efecto no se mantiene y tiene riesgos asociados como las cataratas, el glaucoma y la endoftalmitis, tal y como se han observado en pacientes diabéticos (3). El grupo de elaboración consideró que dados los riesgos, se debía emitir una recomendación en contra.

Implante de dexametasona intravítrea: Pacientes con RP con edema macular cistoide refractario a los tratamientos habituales con un implante intravítreo de dexametasona presentan una ligera mejoría funcional y una reducción del grosor macular. Sin embargo, existe una alta probabilidad de recidiva. El grupo de elaboración consideró que debe evaluarse paciente por paciente el posible beneficio asociado a la intervención en el edema macular en pacientes refractarios a los tratamientos habituales.

Tratamiento quirúrgico: Los escasos datos apuntan a que la vitrectomía vía pars plana con hialoidectomía y disección de la membrana limitante interna tras tinción con verde de indocianina y taponamiento posterior con gas puede mejorar la visión anatómica y funcional, sin complicaciones postoperatorias.

3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando las opciones que podrían ayudar a la elección del tratamiento para el edema macular en las DHR. Asimismo, proporciona un esquema de tratamiento del edema macular en las DHR.

Pregunta Clínica:

¿Cómo se deben tratar las membranas neovasculares asociadas a una DHR?, ¿hay que hacer alguna consideración especial en la edad pediátrica?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Choroidal Neovascularization/ or *Macular Degeneration/ or *Neovascularization, Pathologic/ or *Choroid/ or *Retinal Neovascularization/ 5. (neovascular membrane or choroidal neovascularization or choroidal neovascular membrane or CNVM or Macular	Inicio de base de datos hasta diciembre de 2014	180

	Degeneration).tw. 6. 4 or 5 7. *Therapeutics/ 8. (Therapy or treatments or treatment).tw. 9. 7 or 8 10. 3 and 6 and 9 11. limit 10 to (humans and (english or spanish)) 12. remove duplicates from 11		
Embase	#1. retina dystrophy'/mj OR 'retinitis pigmentosa'/mj #2. (('rod cone' OR 'rod cone') NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #3. (retinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #4. (macular NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #5. (vitreoretinal NEAR/2 (dystrophy OR dystrophies)):ab,ti #6. 'pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease':ab,ti #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'subretinal neovascularization'/mj OR 'macular degeneration'/mj OR 'neovascularization (pathology)'/mj OR	Desde inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	289

	'choroid'/mj OR 'retina neovascularization'/mj #9. 'neovascular membrane' OR 'choroidal neovascularization' OR 'choroidal neovascular membrane' OR cnvm OR 'macular degeneration':ab,ti #10. #8 OR #9 #11. 'therapy'/mj #12. therapy OR treatments OR treatment:ab,ti #13. #11 OR #12 #14. #7 AND #10 AND #13 #15. #7 AND #10 AND #13 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim		
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] explode all trees #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular distrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	8

	'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Choroidal Neovascularization] this term only #7. MeSH descriptor: [Macular Degeneration] this term only #8. MeSH descriptor: [Neovascularization, Pathologic] this term only #9. MeSH descriptor: [Choroid] this term only #10. MeSH descriptor: [Retinal Neovascularization] this term only #11. neovascular membrane or choroidal neovascularization or choroidal neovascular membrane or CNVM or Macular Degeneration:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #12. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 #13. MeSH descriptor: [Therapeutics] this term only #14. Therapy or treatments or treatment:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #15. #13 or #14 #16. #5 and #12 and #15		
WOK	# 1. Tema: (((('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa')))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 retinal))))))OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 vitreoretinal)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 macular)))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone"))))) OR Título: ((((((dystrophy OR dystrophies) NEAR/2 "rod cone")))) OR (('pigmentary retinopathy' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR 'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome' OR 'goldman favre' OR 'wagner stickler' OR 'x-linked juvenile	Inicio de la base de datos hasta diciembre de 2014	109

	retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease')))) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Tema: (Choroidal Neovascularization or Macular Degeneration or Pathologic Neovascularization or Choroid or Retinal Neovascularization) OR Título: (neovascular membrane or choroidal neovascularization or choroidal neovascular membrane or CNVM or Macular Degeneration) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Tema: (Therapeutics) OR Título: (Therapy or treatments or treatment) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. (#3 AND #2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		
--	--	--	--

Resultado de la búsqueda:

No se dispone de estudios de calidad que evalúen la eficacia de posibles tratamientos para la NVSR en las DHR. Únicamente se han identificado diversas series de casos y casos clínicos aislados mayoritariamente en la enfermedad de Best, sobre la que se encontraron seis estudios de casos aislados (1,2,5,7,20,26) y cuatro series pediátricas (3,4,22,23). También se identificaron series de casos y casos aislados en la siguientes DHR: distrofia macular de Sorsby (9,17), enfermedad de Stargardt (10,19), RP (11), la coroideremia (15), distrofia macular viteliforme del adulto (8,12,18,25), distrofia en panal de Doyne (24), distrofia en patrón (16) y distrofia en alas de mariposa (6).

Fecha de la búsqueda:

9 de diciembre de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Se incluyen estudios que evaluaron los tratamientos de las membranas neovasculares asociadas a una DHR.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

Andrade RE, Farah ME, Costa R. Photodynamic Therapy With Verteporfin for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Best Disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1179–1181.

Batioglu F, Ozmert E, Suren E, et al. Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Choroidal Neovascularization in Best's Vitelliform Macular Dystrophy. *J Med Cases* 2012; 3: 250–253.

Campos Arcos M, Díaz Cascajosa J. Ranibizumab intravítreo como tratamiento de membrana neovascular coroidea asociada a la distrofia macular viteliforme o enfermedad de Best. In: 44 Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia. 2003.

Celea C, Pop M, Avidis-Zamfiroiu N, et al. Evolution of Choroidal Neovascular Membrane in Best Disease after Single Intravitreal Bevacizumab. *Case Report. MAEDICA- a Journa Clin Med* 2015; 10: 61–64.

Cennamo G, Cesarano I, Vecchio EC, et al. Functional and Anatomic Changes in Bilateral Choroidal Neovascularization Associated with Vitelliform Macular Dystrophy After Intravitreal Bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 643–6.

Empeslidis T, Vardarinos a, Deane J, et al. Intravitreal ranibizumab in the treatment of butterfly-shaped pattern dystrophy associated with choroidal neovascularization: a case report. *Case Rep Ophthalmol* 2012; 3: 77–82.

Frennesson CI, Wadelius C, Nilsson SEG. Best vitelliform macular dystrophy in a Swedish family: genetic analysis and a seven-year follow-up of photodynamic treatment of a young boy with choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 238–242.

Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Pardo-López D, et al. Primary intravitreal ranibizumab for adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 455–458.

Kapoor KG, Bakri SJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for choroidal neovascularization due to Sorsby macular dystrophy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 444–447.

Kim HH, Carvounis PE, Bc H, et al. Photodynamic therapy for bilateral subfoveal choroidal neovascularization complicating stargardt macular dystrophy. *Retin Cases Br Reports* 2008; 2: 6–8.

Malik A, Sood S, Narang S. Successful treatment of choroidal neovascular membrane in retinitis pigmentosa with intravitreal bevacizumab. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 425–428.

- Mimoun G, Caillaux V, Querques G, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: one-year results. *Retina* 2013; 33: 513–521.
- Miller S, Bresnick G, Chandra S. Choroidal neovascular membrane in Best's vitelliform macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 252–5.
- Moss H, Epley KD, Tripathy K, et al. Best Disease. Best Disease http://eyewiki.aao.org/Best_Disease (2014, accessed 22 February 2016).
- Palejwala N V, Lauer AK, Weleber RG. Choroideremia associated with choroidal neovascularization treated with intravitreal bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 1675–9.
- Parodi MB, Iacono P, Cascavilla M, et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4358–4361.
- Peiretti E, Klancnik JJ, Spaide R, et al. Choroidal neovascularization in sorsby fundus dystrophy treated with photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate. *Retina* 2005; 25: 377–9.
- Prieto-Calvo E, Torrón-Fernández Blanco C, Egea-Estopiñán C, et al. Ranibizumab intravítreo en neovascularización coroidea secundaria a distrofia foveomacular viteliforme del adulto. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87: 149–152.
- Querques G, Bocco MCA, Soubrane G, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 319–21.
- Querques G, Bocco MCA, Soubrane G, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with vitelliform macular dystrophy. *Acta Ophthalmol* 2008; 246: 694–5.
- Querques G, Bocco MCA, Soubrane G, et al. Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 319–21.
- Sisk R a, Berrocal AM, Albini T a, et al. Bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41: 582–592.
- Sodi A, Murro V, Caporossi O, et al. Long-Term Results of Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization in Pediatric Patients with Best Vitelliform Macular Dystrophy. 2015; 26: 168–74.
- Sohn E, Patel P, MacLaren R, et al. Responsiveness of Choroidal Neovascular Membranes in Patients With R345W Mutation in Fibulin 3 (Doyne Honeycomb Retinal Dystrophy) to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1626–8.
- Tiosano L, Jaouni T, Averbukh E, et al. Bevacizumab treatment for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24: 890–6.
- Velazquez-Villoria D, Badia CM, Quera JR, et al. Bevacizumab intravítreo en neovascularización coroidea asociada a enfermedad de Best. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 89: 405–407.
- Wormald R, Evans J, Smeeth L, et al. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002030.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 28: ¿Cómo se deben tratar las membranas neovasculares asociadas a una DHR?, ¿hay que hacer alguna consideración especial en la edad pediátrica?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Sisk, 2010 Estudio observacional	33 pacientes pediátricos.	Intervención: determinar la eficacia del bevacizumab intravítreo para el tratamiento de enfermedades vasculares coroidales y retinales en población pediátrica. Duración: 6 meses. Variables de resultado: agudeza visual.	Agudeza visual: la AV media mejoró de 20/170 a 20/100 en el primer mes, y 20/80 (p=0,006) a los 3 meses (p=0,023).	El uso de bevacizumab se ha asociado a buenos resultados en la enfermedad de Best.	Muy baja
Parodi, 2010 ECnA	Estudio prospectivo en distrofia en patrón realizado en 12 pacientes con un diagnóstico de distrofia de patrón complicada por la neovascularización coroidal subfoveal.	Intervención: evaluar los efectos de las inyecciones de bevacizumab intravítreo. Duración: 24 meses. Variables de resultado: los pacientes se sometieron a un	Agudeza visual: la AV mejoró a los tres meses, y pasó de 0,73±0,34 a 0,48±0,27. El grosor macular central medio disminuyó de 276±95 microm (SD) a 220±71 microm. A los 24 meses, la agudeza visual mostró una estabilización sustancial y el grosor	Existe poca evidencia disponible sobre la eficacia del bevacizumab, pero los datos apuntan a la obtención de buenos resultados en el tratamiento de la NVSR asociada a las DHR.	Muy baja

		examen oftalmológico completo, agudeza visual, electroretinograma, electrooculograma, tomografía de coherencia óptica y angiografía con fluoresceína.	macular medio siguió disminuyendo y pasó a ser de 199 ± 34 microm. Efectos adversos: no se registraron efectos secundarios ni complicaciones.		
Gallego-Pinazo, 2011 Estudio observacional	Serie retrospectiva de 6 pacientes mujeres.	Intervención: eficacia del ranibizumab para tratar la neovascularización secundaria a distrofia foveomacular viteliforme del adulto. Duración: Inyecciones programadas cada 3 meses y los pacientes fueron evaluados cada 6 semanas. Variables de resultado: agudeza visual.	Agudeza visual: la AV mejoró de $0,36 \pm 0,1$ a $0,56 \pm 0,1$.	El uso de ranibizumab se ha asociado a buenos resultados en el tratamiento de la neovascularización secundaria a distrofia foveomacular viteliforme.	Muy baja
Mimoun, 2013 Estudio observacional	Serie retrospectiva de 24 pacientes adultos con distrofia macular viteliforme.	Intervención: eficacia de las inyecciones intravítreas de ranibizumab para la neovascularización coroidal asociada con la distrofia macular viteliforme adulta. Duración: 12 meses.	Agudeza visual: no se registraron cambios significativos en la AV media, pasó de $0,37 \pm 0,2$ a $0,30 \pm 0,25$ ($p=0,115$). Grosor macular central medio: disminuyó significativamente, de 327 ± 83 microm a 260 ± 57	El ranibizumab logró estabilizar la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidal asociada a la distrofia macular viteliforme.	Muy baja

		Variables de resultado: agudeza visual y grosor macular central medio.	microm (p=0,001).		
Sodi, 2015 Estudio observacional	30 pacientes con distrofia macular viteliforme complicada por la neovascularización coroidal, con mutaciones confirmadas en el gen BEST1.	Intervención: terapia fotodinámica. Duración: después del tratamiento, los pacientes tuvieron un seguimiento durante un periodo medio de 77 meses (rango 62-99). Variables de resultado: agudeza visual.	Agudeza visual: la AV se estabilizó durante el primer año de seguimiento y mejoró lentamente años después del tratamiento. La mejoría en la agudeza visual se asoció con el desarrollo del tejido fibroso en la mácula.	La terapia fotodinámica con verteporfin da buenos resultados en la enfermedad de Best.	Muy baja

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La evidencia deriva de diversos casos aislados, series de casos y revisiones de casos de muy baja calidad. En líneas generales, la calidad de los estudios primarios seleccionados fue muy baja y la calidad de la evidencia global también fue considerada muy baja.
2. Balance entre beneficios y riesgos: La NVSR es una complicación poco frecuente de enfermedad (13). Aun así, la NVSR puede ser una secuela devastadora y causar una rápida pérdida de la visión (14).

Terapia fotodinámica con verteporfin:

En pacientes con la enfermedad de Best se han informado buenos resultados tras el uso de terapia fotodinámica. El efecto de esta terapia para las membranas neovasculares en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad se exploró en una revisión sistemática. El riesgo relativo de perder tres o más líneas de AV comparando la intervención con el grupo control fue de 0,77 (IC95%: 0,69-0,87) y de perder seis o más líneas fue de 0,62 (IC95%: 0,50-0,76), con resultados similares a los 12 y a los 24 meses. Por otro lado, observaron que el resultado adverso más grave, fue la pérdida de AV dentro de los siete días a partir del tratamiento, lo que ocurrió en 1 de cada 50 pacientes (27).

3. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que hayan analizado los costes y usos de recursos o sobre valores y preferencias de los pacientes en relación a esta pregunta.
4. Viabilidad: Tanto la FDA como la EMA han aprobado el uso de ranibizumab en la forma "húmeda" de la degeneración macular relacionada con la edad, el edema macular causada por una oclusión venosa retiniana, el edema macular diabético y la neovascularización coroidea causada por la miopía patológica, pero no en la NVSR asociada a DHR.

Asimismo, se ha aprobado el uso de bevacizumab para tratar a adultos con diferentes tipos de cáncer, pero no en pacientes con DHR con NVSR asociada.

Es poco factible por tanto poner el uso generalizado del ranibizumab o el bevacizumab en nuestro entorno, dado que no está aprobado su uso en esta indicación por parte de la FDA y la EMA. En este contexto, solo se puede acceder al tratamiento de estos fármacos dentro del contexto de investigación.

El grupo elaborador formuló las siguientes recomendaciones considerando las opciones que podrían ayudar al manejo de la NVSR asociada a las DHR.

Pregunta Clínica:

¿El embarazo y la lactancia suponen un riesgo para las mujeres con DHR?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Rango de fechas de búsqueda	Nº de artículos recuperados
Medline y Premedline	1. *Retinal Dystrophies/ or *Retinitis Pigmentosa/ 2. (Pigmentary retinopathy or Rod-cone dystroph* or Rod cone dystroph* or Retinal Dystroph* or Retinitis pigmentosa or pigmentary retinosis or retinosis pigmentary or retinosis pigmentosa or North Carolina Macular Distrophy or Stargardt-Fundus flavimaculatus or stargardt's fundus flavimaculatus or Stargardt's disease or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease or fundus flavimaculatus or Sorsby dystrophy or Gyrate Atrophy or Atrophia Gyrate or Enhanced S-cone Syndrome or Goldman-Favre or Wagner-Stickler or vitreoretinal dystroph* or X-linked Juvenile retinoschisis or Occult Macular Dystrophy or Macular dystroph* or Choroideremia or Congenital Stationary Night Blindness or central areolar choroidal dystrophy or Bestrophinopathy or Bestrophinopathies or Best Vitelliform Macular Dystrophy or Vitelliform Macular Dystrophy or Familial Exudative vitreoretinopathy or adult-onset foveomacular Dystrophy or Butterfly-shaped pattern dystrophy or Pattern dystrophies in Retinal Pigment Epithelium or Autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy or Stargardt Macular Degeneration or Stargardt disease).ab,ti. 3. 1 or 2 4. *Pregnancy/ 5. (pregnancy or pregnancies or pregnant womam or pregnant women or pregnant).ab,ti. 6. *Pregnancy Complications/ 7. 4 or 5 8. 3 and 6 limit 7 to (humans and (english or spanish))	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	33
Cochrane	#1. MeSH descriptor: [Retinal Dystrophies] this	Inicio de la base de datos	0

	term only #2. MeSH descriptor: [Retinitis Pigmentosa] this term only #3. 'pigmentary retinopathy' or 'rod-cone dystrophy' or 'rod-cone dystrophies' or 'rod cone dystrophy' or 'rod cone dystrophies' or 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'pigmentary retinosis' or 'retinosis pigmentary' or 'retinosis pigmentosa' or 'north carolina macular dystrophy' or 'stargardt-fundus flavimaculatus' or 'stargardts fundus flavimaculatus' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'fundus flavimaculatus' or 'sorsby dystrophy' or 'gyrate atrophy' or 'atrophia gyrata' or 'enhanced s-cone syndrome' or 'goldman-favre' or 'wagner-stickler' or 'vitreoretinal dystrophies' or 'vitreoretinal dystrophy' or 'x-linked juvenile retinoschisis' or 'occult macular dystrophy' or 'macular dystrophy' or 'macular dystrophies' or choroideremia or 'congenital stationary night blindness' or 'central areolar choroidal dystrophy' or bestrophinopathy or bestrophinopathies or 'best vitelliform macular dystrophy' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'familial exudative vitreoretinopathy' or 'adult-onset foveomacular dystrophy' or 'butterfly-shaped pattern dystrophy' or 'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' or 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration' or 'stargardt disease':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4. 'retinal dystrophy' or 'retinal dystrophies' or 'retinitis pigmentosa' or 'stargardts disease' or 'stargardt disease' or 'gyrate atrophy' or 'macular dystrophy' or 'choroideremia' or 'vitelliform macular dystrophy' or 'stargardt macular degeneration':ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5. #1 or #2 or #3 or #4 #6. MeSH descriptor: [Pregnancy] this term only #7. MeSH descriptor: [Pregnancy Complications] this term only #8. pregnancy or pregnancies or pregnant womam or pregnant women or pregnants:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9. #6 or #7 or #8 #10. #5 and #9	hasta agosto de 2014	
--	---	-----------------------------	--

WOK	# 1. Tema: ('retina dystrophy' or 'retinitis pigmentosa') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 2. Título: ('retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'stargardts disease' OR 'stargardt disease' OR 'gyrate atrophy' OR'macular dystrophy' OR 'choroideremia' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 3. Título: ('pigmentary retinopathy' OR 'rod-cone dystrophy' OR 'rod-cone dystrophies' OR 'rod cone dystrophy' OR 'rod cone dystrophies' OR 'retinal dystrophy' OR 'retinal dystrophies' OR 'retinitis pigmentosa' OR 'pigmentary retinosis' OR 'retinosis pigmentary' OR 'retinosis pigmentosa' OR'north carolina macular dystrophy' OR 'stargardt-fundus flavimaculatus' OR 'stargardts fundus flavimaculatus' OR 'stargardts disease' OR'stargardt disease' OR 'fundus flavimaculatus' OR 'sorsby dystrophy' OR 'gyrate atrophy' OR 'atrophia gyrata' OR 'enhanced s-cone syndrome'OR 'goldman-favre' OR 'wagner-stickler' OR 'vitreoretinal dystrophies' OR 'vitreoretinal dystrophy' OR 'x-linked juvenile retinoschisis' OR 'occult macular dystrophy' OR 'macular dystrophy' OR 'macular dystrophies' OR choroideremia OR 'congenital stationary night blindness' OR 'central areolar choroidal dystrophy' OR bestrophinopathy OR bestrophinopathies OR 'best vitelliform macular dystrophy' OR 'vitelliform macular dystrophy' OR 'familial exudative vitreoretinopathy' OR 'adult-onset foveomacular dystrophy' OR 'butterfly-shaped pattern dystrophy' OR'pattern dystrophies in retinal pigment epithelium' OR 'autosomal dominant stargardt-like macular dystrophy' OR 'stargardt macular degeneration' OR 'stargardt disease') Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 4. #3 OR #2 OR #1 Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años # 5. Tema: (Pregnancy) OR Tema: (Pregnancy	Inicio de la base de datos hasta agosto de 2014	22
-----	---	--	----

	Complications) OR Título: (pregnancy or pregnancies or pregnant woman or pregnant women or pregnant)		
	# 6. (#5 AND #4) AND Idioma: (English OR Spanish)		
	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI Período de tiempo=Todos los años		

Resultado de la búsqueda:

Se han localizado únicamente dos estudios que analizan los efectos del embarazo en personas con DHR, en concreto con RP, ambos con importantes limitaciones metodológicas (1,2).

Fecha de la búsqueda:

29 de agosto de 2014

Criterios de inclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Criterios de exclusión de los estudios:

Ver criterios en pregunta 2.

Estudios seleccionados (referencias bibliográficas):

1. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, et al. Clinical findings and common symptoms in retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol 1988; 105: 504–11.
Vingolo EM, Salvatore S, Stagnitti F. Visual acuity changes in retinitis pigmentosa during pregnancy. Int J Gynecol Obstet 2009; 105: 269.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA (TABLAS DE EVIDENCIA):

Pregunta 29: ¿El embarazo y la lactancia suponen un riesgo para las mujeres con DHR?					
ESTUDIO (Primer autor, año publicación, diseño estudio)	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / VARIABLES RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD*
Vingolo, 2009 Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva de 22 mujeres con RP embarazadas.	Intervención: Efectos del embarazo en personas con RP evaluando los cambios en la MAVC. Duración: estudio realizado durante el embarazo y hasta los 8 meses después del parto. Variables de resultado: agudeza visual.	La AV a través del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR) fue: $0,11 \pm 0,48$ al mes, $0,12 \pm 0,45$ a los tres meses, $0,14 \pm 0,45$ a los cinco meses, y $0,15 \pm 0,45$ a los siete meses de embarazo; $0,17 \pm 0,46$ inmediatamente después del parto; y $0,19 \pm 0,45$ a los tres meses, $0,21 \pm 0,44$ a los cinco meses, y $0,17 \pm 0,42$ a los ocho meses después del parto. El único resultado estadísticamente significativo fue la disminución a los cinco meses después del parto ($P=0,04$). Este empeoramiento de la AV podría deberse a la misma progresión de la enfermedad, sin embargo, los autores argumentaron que, dado	El embarazo en mujeres que padecen RP no parece empeorar la AV.	Muy baja

			que todas las pacientes amamantaban a sus hijos, podría deberse a una disminución de vitamina A y DHA.		
--	--	--	--	--	--

EVALUACIÓN FORMAL O JUICIO PONDERADO:

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de las recomendaciones formuladas han sido los siguientes:

1. Calidad global de la evidencia: La calidad muy baja de la evidencia, el bajo tamaño muestral y la incertidumbre sobre el efecto del embarazo y el postparto en mujeres con DHR, determinaron tanto la fuerza de la recomendación condicional.
2. Balance entre beneficios y riesgos: El embarazo en mujeres que padecen RP no parece afectar a la AV y los pocos signos de empeoramiento encontrados durante el embarazo, remitieron tras el parto. Aunque tras el parto podría existir una disminución de la AV asociada a la lactancia, asociada a una disminución de vitamina A y DHA, no se aconsejaría tomar suplementos de vitamina A (p. ej. etretinato, isotretinoína o tretinoína) debido al efecto teratogénico que la misma puede tener. Para más información ver apartado 7.2 Suplementos nutricionales.
3. Valores y preferencias de los pacientes: No se localizaron estudios publicados previos que evaluaran los valores y preferencias de las personas con DHR. En el estudio cualitativo realizado en el contexto español, mientras que algunas pacientes informaron que durante el embarazo percibieron un empeoramiento de su DHR, otras no percibieron ningún deterioro asociado.
4. Costes y uso de recursos: No se identificaron estudios que evaluaran los costes asociados a los posibles riesgos durante el embarazo.

El grupo de trabajo propuso la inclusión de las siguientes recomendaciones.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, 2007.
2. The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. AGREE II Instrument. The Agree Research Trust 2001; 1–20.
3. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica: Manual Metodológico.
4. Serrano-Aguilar P, Trujillo-Martín MM, Pino-Sedeño T, et al. Patient participation in the development of a clinical guideline for inherited retinal dystrophies. Expert Opin Orphan Drugs <http://dx.doi.org/10.1080/21678707.2016.1182907> (2016).
5. Guidelines International Network. G-I-N PUBLIC Toolkit: Patient and Public Involvement in Guidelines. 2015; 1–162.
6. GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/> (accessed 8 February 2016).
7. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 10.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign 50 A guideline developer's handbook. Edinburgh, 2011.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. Going from evidence to recommendation- determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726–35.
10. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. Br Med J 1995; 311: 376–80.