



Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado 3139 Medicina – R.D. 99/2011

ESTUDIO DE LOS BIOMARCADORES EN RETINOSIS PIGMENTARIA

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Anselmo Feliciano Sánchez

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialista en Oftalmología

Dirigida por:

Dra. María Dolores Pinazo Durán

Dr. José Javier García Medina

Dra. Romana García Gil

Tutora:

Dra. María Dolores Pinazo Durán

Valencia, enero 2024



Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado 3139 Medicina – R.D. 99/2011

ESTUDIO DE LOS BIOMARCADORES EN RETINOSIS PIGMENTARIA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

Anselmo Feliciano Sánchez

Licenciado en Medicina y Cirugía

Especialista en Oftalmología

Valencia 2024



D. JOSÉ JAVIER GARCÍA MEDINA

Facultativo Especialista en Oftalmología. Jefe de Servicio del Hospital Universitario Morales Meseguer. Profesor Titular Universidad de Murcia.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estudio de los Biomarcadores en Retinosis pigmentaria”** que presenta el doctorando **D. ANSELMO FELICIANO SÁNCHEZ**, licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en oftalmología, el cual ha redactado el texto y la iconografía que contiene dicho trabajo, con el resultado del presente formato, que reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 15 de enero 2024,

Fdo. José Javier García Medina



Dña. Romana García Gil

Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista en Oftalmología. Sección Retina Médico-quirúrgica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Coordinadora de la Unidad de referencia de la Comunidad Valenciana de Distrofias Hereditarias de la Retina. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estudio de los Biomarcadores en Retinosis pigmentaria”** que presenta el doctorando **D. ANSELMO FELICIANO SÁNCHEZ**, licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en oftalmología, el cual ha redactado el texto y la iconografía que contiene dicho trabajo, con el resultado del presente formato, que reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 15 de enero 2024,

Fdo. Romana García Gil



Dña. MARIA DOLORES PINAZO DURÁN

Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista en Oftalmología, Profesor Titular de Universidad. Unidad Docente de Oftalmología. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **“Estudio de los Biomarcadores en Retinosis pigmentaria”** que presenta el doctorando **D. ANSELMO FELICIANO SÁNCHEZ**, licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en oftalmología, el cual ha redactado el texto y la iconografía que contiene dicho trabajo, con el resultado del presente formato, que reúne los requisitos metodológicos y el valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 15 de enero 2024,

Fdo. María Dolores Pinazo Duran.

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

- 1.- Apellidos y nombre: PINAZO DURAN MARIA DOLORES N.I.F. 19462875E, Departamento/Instituto: Cirugía, Unidad Docente Oftalmología. Centro: Facultad de Medicina y Odontología. Univ. de Valencia
- 2.- Apellidos y nombre: GARCIA MEDINA JOSE JAVIER N.I.F. 44273603Y, Departamento/Instituto: Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica Centro: Universidad de Murcia
- 3.- Apellidos y nombre: GARCIA GIL ROMANA N.I.F. 44792487X, Departamento/Instituto: Servicio de Oftalmología. Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: PINAZO DURÁN MARIA DOLORES N.I.F. 19462875E, Departamento/Instituto: Cirugía. Unidad Docente Oftalmología. Centro: Facultad de Medicina y Odontología. Univ. de Valencia

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: "Estudio de Biomarcadores en Retinosis pigmentaria.

de D/D^a ANSELMO FELICIANO SÁNCHEZ,

estudiante del Programa de Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 23/01/2023

Fdo.: PINAZO DURÁN

Fdo.: GARCÍA MEDINA

Fdo.: GARCÍA GIL

Fdo.: PINAZO DURÁN

MARIA
DOLORES
|PINAZO|
DURAN

Firmado
digitalmente por
MARIA DOLORES|
PINAZO|DURAN
Fecha: 2024.01.25
09:18:05 +01'00'

Director/a

Firmado por GARCIA
MEDINA JOSE JAVIER
- ***7360** el día
23/01/2024 con un
certificado
emitido por AC
FNMT Usuarios

Director/a

ROMA
NA|
GARC
A|GIL

Firmado
digitalmente
por ROMANA|
GARCIA|GIL
Fecha:
2024.01.25
07:38:21
+01'00'

Director/a

MARIA
DOLORES|
PINAZO|
DURAN

Firmado
digitalmente por
MARIA DOLORES|
PINAZO|DURAN
Fecha: 2024.01.25
09:18:19 +01'00'

Tutor/a

ESCUELA DOCTORAL

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia, Av. Blasco Ibañez nº 15, 46010-Valencia, Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/bloctoratmedicina

A mis referentes en la vida, amor y trabajo...

...ellos ya saben quiénes son.

Agradecimientos

La culminación de esta tesis doctoral no sólo es fruto de mi esfuerzo personal, sino de la ayuda de muchas personas, tanto en lo profesional como en lo personal. Con estas líneas quisiera mostrar mi agradecimiento a todas ellas.

A Romy, por ser fuente inagotable de ánimo, ayuda y amor. Gracias por tu amor, y tú confianza sin límites, tu capacidad de comprensión. Tú me completas. Gracias por esta ahí en todo momento.

A Romy, María y Anselmo mis amores. Me apoyan en todas mis empresas con el mayor de los entusiasmos, me aconsejan y me sustentan con sus palabras y caricias. Sois lo mejor de mi vida y doy gracias a Dios porque forméis parte de mi vida.

A mi madre, Inmaculada, por su capacidad infinita de quererme, escucharme y hacer que todo parezca más fácil. No tengo suficientes palabras de agradecimientos para una mujer que me ha ayudado y apoyado tanto, sin aparentar que lo estaba haciendo. Gracias de corazón.

A mi padre, Anselmo, por comprenderme, acompañarme y apoyarme durante todos mis estudios y mi vida entera y todo sin esperar nada por ello, sólo es amor. Mi carrera como médico no habría sido lo mismo sin ti.

A mi Hermano y mis cuñados, David, Raquel, Manuel, Andrea, Marce y Pedro que siempre están a mi lado con alegría y felicidad.

A mis suegros Romy y Manuel, que consiguieron darme el afecto necesario para disfrutar del día a día, y además animarme.

A José Javier García Medina por ser una gran persona y amigo, por su excepcional labor como director de tesis. No habría sido posible embarcarme en este proyecto oftalmológico sin tu tutela, empuje y ayuda. Gracias por tu amistad.

A la Dra. María Dolores Pinazo Duran por su amistad e interés en ayudarme y estar a mi lado en mi evolución como persona y profesional desde que llegue como residente de oftalmología al Hospital Dr. Peset en el año 2003. Siempre con alegría y ánimos para los demás. Muchas gracias.

A todas las personas con retinosis pigmentaria que se prestaron a colaborar en este trabajo. Ellos son el motivo fundamental que nos debe animar a seguir ampliando conocimientos en el campo de la retinosis.

A todos los familiares y amigos que, altruistamente, me prestaron su tiempo para formar parte del estudio.

A todos mis maestros oftalmólogos durante este camino en el mundo de la oftalmología, con los que he compartido durante los últimos años mis ilusiones, mi trabajo y mi esfuerzo. Gracias por enseñarme y hacer que me divierta mientras descubría las alegrías y también los sinsabores de la medicina, por ser amigos además de compañeros.

Gracias a toda mi familia por estar a mi lado, no sólo en los buenos momentos.

Resumen

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) son un grupo heterogéneo de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, con expresión clínica más o menos simétrica, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores de la retina. Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son analizar las alteraciones estructurales y funcionales de la retina y coroides de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina, esclarecer la correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares con el grado de deterioro visual de estos pacientes y describir las mutaciones genéticas más frecuentes.

METODOLOGÍA

Este trabajo es un estudio observacional de casos [pacientes con retinosis pigmentaria (RP)] y controles (GC de sujetos sanos). Se incluyeron consecutivamente en el estudio 50 ojos de pacientes con RP (casos) y 50 ojos de individuos sanos (GC). A cada uno de los pacientes se les determinó la agudeza visual mejor corregida (AVMC), y el examen mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), autofluorescencia (AF), campo visual (CV) y microperimetria (Maia), además de realizar las determinaciones genéticas correspondientes a la RP. Se realizó un análisis de las variables mediante estadística descriptiva tanto cuantitativas (t-Student), como cualitativas (Chi cuadrado) siguiendo las siguientes premisas: Las variables cuantitativas se presentan en forma de tabla con su distribución de frecuencias, así como un resumen de los datos estadísticos usuales (media, desviación típica, mediana, rango, y los valores de corte del primer y tercer cuartil). Para la correlación de las variables cuantitativas que siguen la normalidad, se empleó de correlación de Spearman. Las variables cualitativas se muestran en tablas donde se proporcionan las frecuencias absolutas y relativas. Se estableció un valor de significación cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos los parámetros estudiados muestran capacidad diagnóstica de la RP. Nuestros datos demuestran diferencias significativas entre la AVMC ($p=0,01$), los hallazgos de autofluorescencia (AF; $p=0,01$), el examen mediante OCT y de éste concretamente el grosor macular central (GMC; $p=0,01$), grosor coroideo (GCR; $p=0,01$), disrupción de la línea de elipsoides ($p=0,01$), presencia de puntos hiperreflectivos ($p=0,01$) y fluido intrarretiniano

($p=0,01$), el índice del campo visual ($p=0,01$) y la sensibilidad macular mediante microperimetría ($p=0,01$). Así mismo, hemos encontrado correlación entre la AVMC y el GMC, GCR y la integridad de la línea de los elipsoides, considerando a estos buenos marcadores biológicos para la valoración de la función visual. Finalmente, describimos las mutaciones genéticas identificadas en los pacientes con RP, siendo las predominantes la mutación del gen *RHO* que codifica para la rodopsina, el gen ojos cerrados -eyes shut (*EYS*), y el gen *PRPH2* que codifica para la periferina 2.

CONCLUSIONES

Los parámetros estructurales y funcionales utilizados en esta cohorte, y candidatos a biomarcadores de imagen para optimizar el diagnóstico de la RP y diferenciar entre los estadios de la enfermedad son: la disminución de los GMC y GCR, la presencia de puntos hiperreflectivos en retina neurosensorial y CR, y la disrupción de la línea de elipsoides. Además, los factores estructurales y funcionales correlacionan con el grado de deterioro visual, concretamente: el GMC y la línea de los elipsoides.

Palabras clave: (De 3 a 5 palabras)

Retinosis pigmentaria, biomarcador, imagen, diagnóstico, genes.

Abstract

PURPOSE

Hereditary Retinal Dystrophies (HRD) are a heterogeneous group of degenerative and generally progressive diseases, with symmetrical clinical expression, caused by the primary involvement of retinal photoreceptors. Therefore, the objectives of this work are to analyze the structural and functional alterations of the retina and choroid of patients with retinal retinitis pigmentosa, clarify the correlation between ocular structural and functional factors with the degree of visual deterioration of these patients and describe the most frequent genetic mutations.

METHODOLOGY

This work is an observational study of cases [patients with retinitis pigmentosa (RP)] and controls (CG of healthy subjects). 50 eyes of patients with RP (cases) and 50 eyes of healthy individuals (CG) were consecutively included in the study. The best-corrected visual acuity (BCVA) was determined for each of the patients, and the examination was performed using optical coherence tomography (OCT), autofluorescence (AF), visual field (CV) and microperimetry (Maia), in addition to performing the genetic determinations corresponding to RP. An analysis of the variables was carried out using descriptive statistics, both quantitative (t-Student) and qualitative (Chi square) following the following premises: The quantitative variables are presented in the form of a table with their frequency distribution, as well as a summary of the usual statistical data (mean, standard deviation, median, range, and the cut-off values of the first and third quartiles). For the correlation of quantitative variables that follow normality, Spearman correlation was used. Qualitative variables are shown in tables where absolute and relative frequencies are provided. A significance value was established when $p < 0.05$.

RESULTS

All the parameters studied show diagnostic capacity for RP. Our data demonstrate significant differences between BCVA ($p=0.01$), autofluorescence findings (AF; $p=0.01$), OCT examination and, specifically, central macular thickness (CMT; $p=0.01$), choroidal thickness (GCR; $p=0.01$), disruption of the ellipsoid line ($p=0.01$), presence of hyperreflective points ($p=0.01$) and intraretinal fluid

($p=0.01$), visual field index ($p=0.01$) and macular sensitivity by microperimetry ($p=0.01$). Likewise, we have found a correlation between AVMC and GMC, GCR and the integrity of the ellipsoid line, considering these good biological markers for the assessment of visual function. Finally, we describe the genetic mutations identified in patients with RP, the predominant ones being the mutation of the RHO gene that encodes rhodopsin, the eyes shut gene (EYS), and the PRPH2 gene that encodes peripherin 2.

CONCLUSIONS

The structural and functional parameters used in this cohort, and candidates for imaging biomarkers to optimize the diagnosis of RP and differentiate between the stages of the disease, are the decrease in GMC and GCR, the presence of hyperreflective points in the neurosensory retina and CR, and the disruption of the ellipsoid line. Furthermore, structural and functional factors correlate with the degree of visual impairment, specifically: the GMC and the line of the ellipsoids.

Keywords: (3 to 5 words)

Retinitis pigmentosa, biomarker, image, diagnosis, genes.

Índice de contenidos

Índice de contenidos	21
Índice de Figuras.....	25
1. INTRODUCCIÓN	39
1.1. Anatomía del ojo	43
1.1.1. Anatomía simple de la retina.	44
1.1.2. Capas de la Retina	48
1.1.3. Fotorreceptores	53
1.2. Fisiología de la retina	56
1.2.1. Fototransducción	56
1.2.2. La fototransducción y las distrofias de la retina	58
1.3. Coroides	59
1.4. Retinosis pigmentaria	65
1.4.1. Síntomas de la retinosis pigmentaria	66
1.4.2. Signos oculares de la retinosis pigmentaria	67
1.4.3. Formas atípicas de retinosis pigmentaria.	70
1.4.4. Retinosis pigmentaria sindrómica	78
1.4.5. Pruebas complementaria de la función de la retina	81
2. HIPÓTESIS.....	97
3. OBJETIVOS.....	101
4. MATERIAL Y METODOS	105
4.1. Diseño del estudio	105
4.2. Población a estudio.....	106
4.2.1. Criterios de inclusión de los casos.....	106
4.2.2. Criterios de exclusión de los casos.....	106
4.2.3. Criterios de inclusión de los controles.	106
4.3. Tamaño muestral y procedimiento de muestreo	107
4.4. Variables	108

4.5.	Procedimiento del estudio y recogida de datos	109
4.5.1.	Anamnesis.	111
4.5.2.	Medición agudeza visual.	111
4.5.3.	Tomografía de Coherencia Óptica.....	112
4.5.4.	Autofluorescencia	117
4.5.5.	Campo visual	119
4.5.6.	Microperimetría	123
4.6.	Análisis de datos	127
5.	RESULTADOS.....	131
5.1.	Descriptivo de las variables del estudio.	131
5.2.	Resultados funcionales Mejor Agudeza Visual Corregida	133
5.3.	Resultados estructurales y anatómicos en la Tomografía de Coherencia Óptica ...	135
5.4.	Resultados funcionales en el Campo Visual.....	140
5.4.1.	Índice de Campo Visual	140
5.4.2.	Desviación media	142
5.5.	Resultados funcionales con el MAIA.	144
5.6.	Resultados estructurales y anatómicos en la Autofluorescencia	146
5.6.1.	Patrones de Autofluorescencia.	146
5.6.2.	Atrofia en la Autofluorescencia.....	148
5.7.	Mutaciones genética asociadas a las retinosis pigmentaria	149
5.8.	Correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares en la retinosis pigmentaria	150
6.	DISCUSIÓN	157
6.1.	Análisis de las alteraciones estructurales y funcionales de la retina de la retina y coroides de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.....	157
6.1.1.	Alteraciones estructurales y anatómicos en la Tomografía de Coherencia Óptica de la retina y la coroides.	157
6.1.2.	Alteraciones Funcionales en la Perimetría.	161
6.1.3.	Alteraciones estructurales en la Autofluorescencia.	163

6.2.	Correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares con el grado de deterioro visual de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.....	163
6.3.	Las mutaciones genéticas más frecuentes entre los pacientes con retinosis pigmentaria.	166
7.	CONCLUSIONES.....	171
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	175
	Anexo A.Dictamen del Comité de Ética	189
	Anexo B.Consentimiento Informado	191
	Anexo C.Hoja de Información al Paciente.....	195

Índice de Figuras

Figura 1. <i>Representación del ojo humano Sección sagital,</i>	43
Figura 2. <i>Visión de la retina</i>	44
Figura 3. <i>“Retina and vitreous”</i>	45
Figura 4. <i>Visión microscópica sección vertical de las Células de las capas de la retina central (Progress in Retina and Eyes Research, Volumen 13.1994)</i>	46
Figura 5. <i>Visión microscópica sección vertical de las Capas de la retina central (Progress in Retina and Eyes Research, Volumen 13.1994)</i>	47
Figura 6. <i>Visión de la retina neurosensorial (WEBVISION. The Organization of the Retina and Visual System, Helga Kolb)</i>	48
Figura 7. <i>Diagrama de la funciones del EPR (De O Strauss ,2005 [18])</i>	50
Figura 8. <i>Adaptada de Hartmann y Schmid, 2007. Capas celulares de la retina</i>	52
Figura 9. <i>Capas de la retina</i>	53
Figura 10. <i>Representación esquemática de Fotorreceptores (Fundamentos y Principios de la Oftalmología, BCSC 2016-2017)</i>	55
Figura 11. <i>Representación esquemática de la fototransducción (Pearson Education 2013).</i>	57
Figura 12. <i>Resumen diagramático de la cascada enzimática de excitación visual (Hargrave (1993))</i>	57
Figura 13. <i>Representación esquemática interrupción de la liberación de glutamato en la terminal sináptica.</i>	58
Figura 14. <i>Representación esquemática embriogénesis. (fundamentos y principios en oftalmología, embriología ocular BCSC 2016-1017)</i>	60
Figura 15. <i>Imagen del desarrollo del globo ocular (fundamentos y principios en oftalmología, embriología ocular BCSC 2016-1017)</i>	60

Figura 16. Imagen de la localización de la coroides (<i>Anatomía Clínica del Sistema Visual; 2ª Edición; 2005</i>).	61
Figura 17. Representación de las capas de la coroides (<i>Remington, Luisiana. Anatomía clínica del sistema visual. © Elsevier</i>).	63
Figura 18. imagen de la coroides por tomografía de coherencia óptica dominio espectral.	64
Figura 19. Fuente: <i>Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013. Aspecto del FO en RP12</i>	67
Figura 20. Imágenes de fondo de ojo clásico en una retinosis pigmentaria. Imágenes cedidas por Oftalmología Hospital Universitario La Fe.	68
Figura 21. Imágenes de fondo de ojo clásico en una retinosis pigmentaria. Imágenes cedidas por Oftalmología Hospital Universitario La Fe.	69
Figura 22. Fuente: <i>Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.Amaurosis congénita de Leber</i>	71
Figura 23. Imagen signo de Franceschetti o signo oculodigital (<i>Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018)</i>).	72
Figura 24. LCA es una enfermedad de carácter hereditario. (<i>Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018)</i>).	73
Figura 25. Esquema de la fisiopatología de las diferentes expresiones de la enfermedad (<i>Atlas of Inherited Retinal Diseases</i>).	75
Figura 26. Distrofia tapetoretiniana cristalina de Bietti. Fuente: <i>Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013</i>	75
Figura 27. Retinitis punctata albecens. Fuente: Imágenes del autor cedidas por el HUP La Fe.	76
Figura 28. retinosis pigmentaria en sector. Fuente: <i>Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013</i>	77

Figura 29. Autofluorescencia. retinosis pigmentaria en sector. Fuente: Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.....	77
Figura 30. Nomenclatura para puntos de referencia anatómicos normales observados en imágenes SD-OCT	82
Figura 31. RP asociado, que muestra una pérdida profunda de los segmentos externos de los fotorreceptores.	83
Figura 32. RP asociado, que muestra membrana epirretiniana. (elaboración propia)	83
Figura 33. SD-OCT y FAF en RP.	85
Figura 34. Equipo MAIA (Macular Integrity Assessment Device) visualización de la pantalla explicativa de inicio. Tomada de [Topcon, 2010].	88
Figura 35. microperímetro de evaluación de la integridad macular.	89
Figura 36. Representación del análisis de la integridad macular.	91
Figura 37. Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Fuente: HUP la Fe.	113
Figura 38. Medición del grosor macular central (elaboración propia).	114
Figura 39. Medición del grosor coroideo (elaboración propia).	114
Figura 40. Análisis de la interrupción de los elipsoides (elaboración propia).	115
Figura 41. Análisis de los puntos hiperreflectivos (elaboración propia).	116
Figura 42. Análisis del fluido intrarretiniano (elaboración propia).	116
Figura 43. Tipos retinosis pigmentaria en la Autofluorescencia (elaboración propia). ...	117
Figura 44. Patrones de autofluorescencia de fondo de ojo. Extraído Murakami et al [94].	118
Figura 45. Puntos del campo visual central, cuya sensibilidad se determina en el examen 30-2.	119
Figura 46. Parámetros de fiabilidad. Fuente (LXXXIX Ponencia Oficial SEO 2013).	120

Figura 47. Índices globales del campo visual. Fuente (LXXXIX Ponencia Oficial SEO 2013).	122
Figura 48. Analizador de campo visual Humphrey II modelo 750. Fuente: HUP la Fe	122
Figura 49. Analizador de campo visual Humphrey II modelo 750. Fuente: HUP la Fe.	123
Figura 50. Imagen de la microperimetría en un paciente sano realizado en un MAIA....	126
Figura 51. Descriptiva edad en los casos y controles en diagrama de cajas.	132
Figura 52. Descriptivo del sexo en los casos y controles en diagrama de barras.	132
Figura 53. Descriptivo del ojo en los casos y controles en diagrama de barras.	133
Figura 54. Descriptivo MAVC en los controles y casos en diagrama de cajas.	134
Figura 55. Representación de la agudeza visual en los casos y controles en diagrama de barras.	135
Figura 56. Descriptivo grosor macular central en los controles y casos en diagrama de cajas.	137
Figura 57. Representación del Grosor macular central en los casos y controles en diagrama de barras.	137
Figura 58. Descriptivo grosor coroideo en los controles y casos en diagrama de cajas. .	138
Figura 59. Representación del Grosor Coroideo en los casos y controles en diagrama de barras.	138
Figura 60. Representación de los Puntos Hiperreflectivos en los casos en diagrama de barras.	139
Figura 61. Representación de la interrupción de la línea de los elipsoides en los casos en diagrama de barras.....	139
Figura 62. Representación del Fluido intrarretiniano en los casos en diagrama de barras.	140
Figura 63. Descriptivo del Índice de Campo Visual en los controles y casos en diagrama de cajas.	141

Figura 64. Representación del índice de campo visual en los casos y controles en diagrama de barras.	142
Figura 65. Descriptivo de la desviación media en el campo visual en los controles y casos en diagrama de cajas.	143
Figura 66. Representación de la desviación media del campo visual en los casos y controles en diagrama de barras.	144
Figura 67. Descriptivo de la sensibilidad macular en los controles y casos en diagrama de cajas.	145
Figura 68. Representación de la sensibilidad en los casos y controles en diagrama de barras.	146
Figura 69. Representación del patrón de autofluorescencia en los casos en diagrama de barras.	147
Figura 70. Representación de la atrofia macular en los casos en diagrama de barras. ..	148
Figura 71. Representación de Mutaciones genéticas predominantes en la retinosis pigmentaria.....	150

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Clasificación de las distrofias retinianas</i>	41
Tabla 2. <i>correlación entre genotipos específicos de LCA y su expresión fenotípica</i>	74
Tabla 3. <i>Resumen de características de los microperímetros disponibles comercialmente</i>	87
Tabla 4. <i>Medición agudeza visual en escala decimal</i>	112
Tabla 5. <i>Descriptivo variables del estudio</i>	131
Tabla 6. <i>Resultados Funcionales Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC)</i>	134
Tabla 7. <i>Resultados Tomografía de Coherencia Óptica</i>	136
Tabla 8. <i>Resultados del índice de Campo Visual</i>	141
Tabla 9. <i>Resultados de la desviación media en el campo visual</i>	143
Tabla 10. <i>Resultados Sensibilidad macular en la Microperimetría Automática</i>	145
Tabla 11. <i>Resultados Patrones de Autofluorescencia</i>	147
Tabla 12. <i>Resultados de la atrofia macular</i>	148
Tabla 13. <i>Descripción de las mutaciones genéticas asociadas a la retinosis pigmentaria en la población de estudio</i>	149
Tabla 14. <i>Resultados correlación variables cuantitativas</i>	151
Tabla 15. <i>Resultados de agudeza visual media según exista o no disrupción de la línea de los elipsoides</i>	151
Tabla 16. <i>Resultados de agudeza visual media según exista atrofia en la autofluorescencia</i>	152
Tabla 17. <i>Resultados de sensibilidad macular media según exista o no disrupción de la línea de los elipsoides</i>	152

Tabla 18. <i>Resultados de sensibilidad macular media según exista atrofia en la autofluorescencia</i>	153
--	-----

Abreviaturas

ACHM: Acromatopsia congénita

ADRP: retinosis pigmentaria autosómica dominante

AFG: Angiografía fluoresceínica

AG: Atrofia macular

AOFVD: Distrofia viteliforme foveomacular de comienzo en la edad adulta

ARRP: retinosis pigmentaria autosómico recesivo

AV: Agudeza visual

a-VEGF: Anti- factor de crecimiento endotelial vascular

AVL: Lesiones viteliformes adquiridas

BCAMD: Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna

BEST1: Distrofia Viteliforme Macular de Best

Ca⁺²: Calcio

CACD: Distrofia Coroidea Areolar Central

CC: Coriocapilar

CFN: Capa de fibras nerviosas

CG: Capa de células ganglionares

CNE: Capa nuclear externa

CNI: Capa nuclear interna

CPE: Capa plexiforme o sináptica externa

CPI: Capa plexiforme o sináptica interna

CSNB: Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria

CORD: Distrofias progresivas de conos y bastones

CV: Campo visual

DEP: Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina

DEPd: Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina drusenoide

DM: Desviación media

DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

DHR: Distrofias hereditarias de la retina

DS: Desviación estándar

DSM: Desviación media modelo

EDI: Enhanced depth imaging

EMC: Edema macular quístico

EPR: Epitelio pigmentario de la retina

ERG: Electrorretinograma

EOG: Electrooculograma

ESCS: Enhanced S-cone Syndrome

EZ: Zona elipsoides

FAF: Autofluorescencia

FAF SW: Autofluorescencia onda corta

FF: Fundus Flavimaculatus

FN: Capa de fibras nerviosas

FR: Fotorreceptores.

FIR: Fluido intraretiniano

GC: Grosor Coroideo

Gen *RHO*: Gen que codifica para la rodopsina

Gen *EYS*: Gen ojos cerrados -eyes shut

Gen *PRPH2*: Gen que codifica para la periferina 2

GMC: Grosor macular central

GMPC: Guanosín monofosfato cíclico

ICGA: Angiografía con verde de indocianina

IS/OS: Segmentos internos/ segmentos externos de los fotorreceptores.

IZ: Zona interdigitación

LCA: Amaurosis congénita de Leber

MAIA: Macular Integrity Assessment

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

MLE: Membrana limitante externa

MLI: Membrana limitante interna

MP: Microperimetría

MPS: Macular Photocoagulation Study

NGS: Secuenciación genética de nueva generación

NV: Neovascularización

Na⁺: Sodio

NCMD1: Distrofia macular de Carolina del norte.

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OI: Segmentos internos de fotorreceptores

ORT: Tubulación de la retina externa

OS: Segmentos externos de fotorreceptores

PCD: Distrofias progresivas de conos

PH: Puntos hiperreflectivos

R: Rodopsina

RP: retinosis pigmentaria

RS1: Retinosquiasis Juvenil ligada a X

SBB: Síndrome de Bardet-Biedl

SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral

SFD: Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby

SNHL: Pérdida auditiva neurosensorial

SS-OCT: Tomografía de coherencia óptica Swept Source

STDG1: Enfermedad de Stargardt

STDG3: Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like

TD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio temporal

TFD: Terapia fotodinámica

USH: Síndrome Usher

VEGF: Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento vascular endotelial)

VC: Grandes vasos coroideos

VFI: Índice de campo visual

WGN1: El complejo Wagner-Stickler

XLRP: retinosis pigmentaria ligada cromosoma X

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias de la retina (DHR) son un grupo diverso y numeroso de enfermedades que se producen por mutaciones en genes diferentes [1], que incluyen varias anomalías visuales, llegando en muchos casos a la ceguera. Son cuadros degenerativos, normalmente bilaterales y simétricos, en los que se afecta la visión. En estas alteraciones de la visión se afecta principalmente la normal actividad del complejo epitelio pigmentario retiniano (EPR)–fotorreceptor(FR) [2], en el paso de la luz a electricidad (fototransducción), la cual posteriormente es remitida al sistema nervioso central para la interpretación final de los estímulos visuales.

Las DHR están englobadas dentro de las enfermedades raras, con una prevalencia estimada en el rango de 2 a 3,3 casos por 10.000 habitantes [3]. Las distrofias retinianas generalmente se clasifican según si la enfermedad afecta principalmente a las células de retina periférica (bastones) o a las células de retina central (conos)[4]. Así tenemos enfermedades que afectan a los bastones produciendo ceguera nocturna: Retinitis Pigmentosa (RP) (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), Distrofias progresivas de conos y bastones (CORD), Disgenesias no progresivas de conos, Monocromatismo congénito de bastones o Acromatopsia congénita (ACHM), Monocromatismo de conos rojos y verdes, Monocromatismo de conos azules ligado a X (BCM) y disgenesias de conos.

Enfermedades que afectan a la macula (Distrofias maculares): Mutaciones en ABCA4 (Enfermedad de Stargardt (STDG1) , Fundus Flavimaculatus (FF)), Mutaciones en ELOVL4 (Distrofia macular autosómica dominante Stargardt-like (STGD3), Distrofia Coroidea

Areolar Central (CACD)) , Distrofias maculares que cursan con drusas (Drusas Dominantes (DD), Distrofia Pseudoinflamatoria de Sorsby (SFD), North Carolina Macular Distrophy (NCMD1)), Distrofia Macular Anular Concéntrica Benigna (BCAMD) ,Distrofia Macular Oculta (OMD), Distrofia Viteliforme Macular de Best (DVMB o BEST1), Bestrophinopatías, y 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).

Enfermedades con Distrofias vitreoretinianas: El complejo Wagner-Stickler (WGN1, STL1, STL2 y SVD), Retinosquisis Juvenil ligada a X (RS1), Enfermedad de Goldman-Favre (GFD) o Enhanced S-cone Syndrome (ESCS), Vitreorretinopatía Exudativa Familiar (FEVR)[4].

Las distrofias retinianas se clasifican como se resume en la tabla 1:

Clasificación	Subdivisión	Enfermedades
Formas extensas de distrofias retinianas	Distrofias que primariamente afectan a bastones (inicio periférico/ceguera nocturna)	• Retinosis pigmentaria • Amaurosis congénita de Leber • Retinitis punctata albescens • Ceguera nocturna estacionaria congénita con fondo de ojo normal • Fundus albipunctatus • Enfermedad de Oguchi
	Distrofias que afectan primariamente a los conos	• Distrofias de conos-bastones • Distrofia de conos • Monocromatismos de conos - Acromatopsia congénita
Formas localizadas de distrofias retinianas	Distrofias maculares	• Enfermedad de Stargardt • Enfermedad "Stargardt-Like" • Distrofia viteliforme de Best • Distrofia en patrón del epitelio pigmentario retiniano • Distrofia coroidea areolar central • Distrofia macular de Carolina del Norte
Distrofias vitreoretinianas		• Retinosquisis juvenil ligada a X

Tabla 1. Clasificación de las distrofias retinianas

Dentro de la DHR destacamos a las enfermedades hereditarias panretinianas y concretamente a la más frecuente de ellas, la retinosis pigmentaria.

Hay suficiente evidencia para sugerir que esta enfermedad se conoce desde hace mucho tiempo. Ya en los tiempos de la preoftalmoscopia, Shön en 1828 y Von Ammon en 1838 asociaron el fallo visual, consistente en ceguera nocturna y limitación progresiva del campo visual, a la aparición de puntos de pigmento[5,6].

El cuadro clínico, con ayuda del oftalmoscopio, fue descrito por Trigt en 1853 en Holanda y, prácticamente al mismo tiempo, por Ruete (1854) en Leipzig [7].

Entre 1856 y 1858 Von Graefe llama la atención sobre la tendencia hereditaria, características clínicas, síntomas y defectos del campo visual. Este cuadro es conocido por multitud de términos poco utilizados como **Hemeralopía congénita, Degeneración de la retina y Distrofia de conos y bastones** entre otros[8].

Es de interés comentar aquí otras terminologías más ampliamente utilizadas y no siempre correctas, como es el caso de **Retinitis Pigmentaria**. El término "retinitis" fue introducido por Donders en 1855 y se refiere a la existencia de un componente inflamatorio a nivel retiniano que no aparece en el proceso patológico que nos ocupa[9].

Una denominación correcta pero poco utilizada en nuestro medio es la adoptada por los países de la ex-Unión Soviética: **Distrofia Pigmentaria de la Retina**, recogido también por Duke Elder en su tratado de oftalmología.

En la literatura el término más ampliamente utilizado actualmente es **retinosis pigmentaria (RP)** ya que, no existen argumentos en contra y es además el término adoptado por la Asociación de afectados de nuestro país.

Es preciso señalar también que de los muchos cuadros incluidos en la denominación retinosis pigmentaria, algunos afectan sólo al ojo y otros son degeneraciones de carácter sistémico. La base metabólica de la mayor parte de estas degeneraciones es aún desconocida.

1.1. Anatomía del ojo

Al valorar las características anatómicas e histológicas del globo ocular se aprecia que la retina está situada en la capa más interna del ojo, dispuesta concéntricamente a esta capa interna, están la capa media o vascular (coroides, cuerpo ciliar e iris) y por fuera de esta, está la capa externa (esclerótica y córnea), que se manifiesta como una delgada capa que procede del prosencéfalo.

Podemos apreciar también tres cámaras de líquido: cámara anterior (entre la córnea y el iris), cámara posterior (entre el iris, las fibras de la zónula y el cristalino) y la cámara vítrea (entre el cristalino y la retina). Las dos primeras cámaras están llenas de humor acuoso, mientras que la cámara vítrea o espacio vitreo, está detrás del cristalino, se rodea por la hialoides y la retina, y en ella podemos apreciar el humor vitreo [10] (Figura 1).

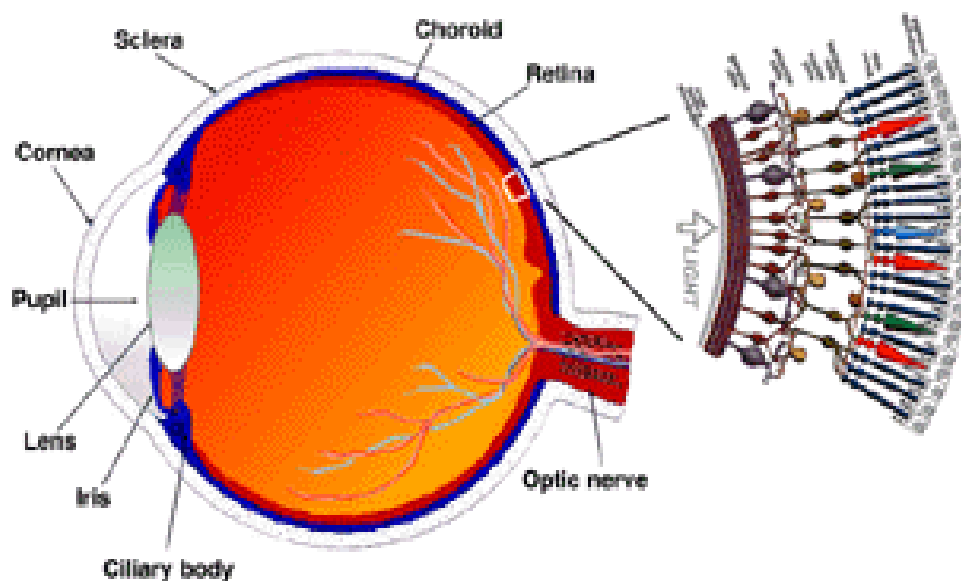


Figura 1. Representación del ojo humano Sección sagital, se observa las tres cámaras de líquido intraocular (WEBVISION. *The Organization of the Retina and Visual System*, Helga Kolb)

1.1.1. Anatomía simple de la retina.

Cuando miramos el fondo de ojo, vemos la retina. En el centro de la retina está localizado la papila o nervio óptico, una zona blanca ovalada que presenta un tamaño de aproximadamente 2mm de alto x 1,5mm de ancho. Desde el centro del nervio óptico irradian los principales vasos sanguíneos de la retina. Aproximadamente a 4,5-5mm, o dos diámetros y medio del disco, en la zona temporal del disco, se puede ver una zona anaranjada, libre de vasos sanguíneos y de forma ligeramente ovalada, la fovea, que se encuentra en el centro de un área conocida como mácula (Figura 2 y Figura 3). Un área circular de aproximadamente 6 mm alrededor de la fovea se considera la retina central, mientras que más allá está la retina periférica que se extiende hasta la ora serrata, a 21 mm del centro de la retina (fovea).

La retina total es un disco circular de entre 30 y 40 mm de diámetro[11].

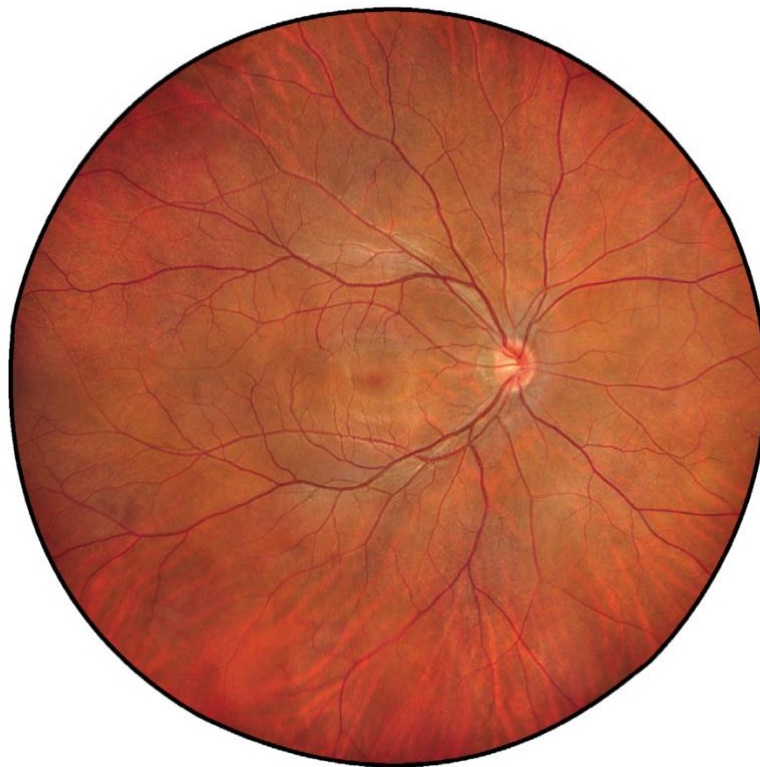


Figura 2. *Visión de la retina. (Atlas de Retina, Lawrence A. Yannuzzi 2010).*

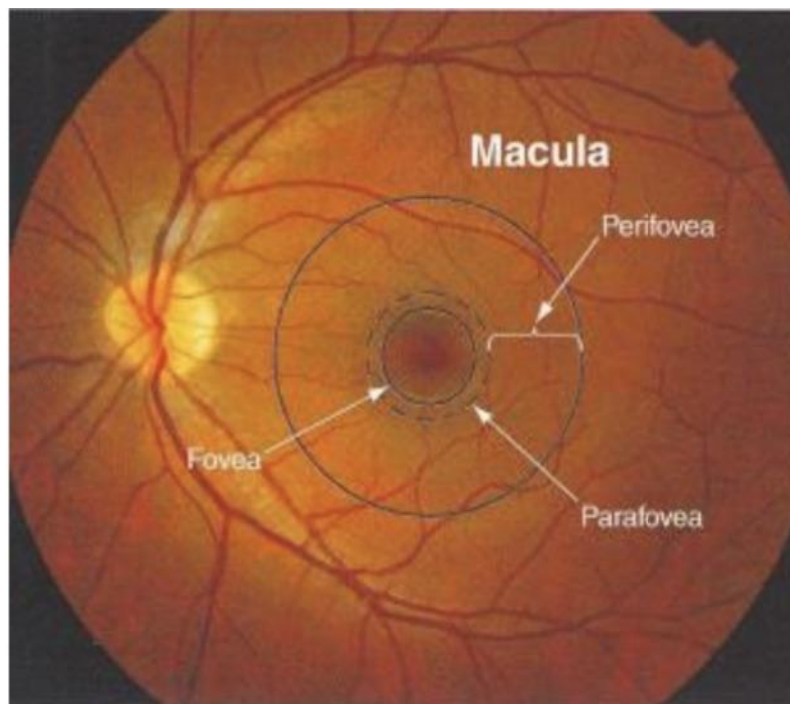


Figura 3. Retina. Fuente: pag 9 (American Academy of Ophthalmology. Neil J. Friedman 2018, 3ªEdición)

La retina tiene aproximadamente 0,5 mm de espesor y recubre la parte posterior del ojo.

El nervio óptico contiene los axones de las células ganglionares que van al cerebro y, además, vasos sanguíneos entrantes que se abren hacia la retina para vascularizar las capas y las neuronas de la retina.

La retina central cercana a la fovea es considerablemente más gruesa que la retina periférica, Esto se debe al aumento de la densidad de empaquetamiento de los FRes, particularmente los conos, y sus células ganglionares y bipolares asociadas en la retina central en comparación con la retina periférica.

La retina central está dominada por conos, mientras que la retina periférica está dominada por bastones. Así, en la retina central los conos están muy concentrados y los bastones son menos numerosos entre los conos (Figura 4 y Figura 5).

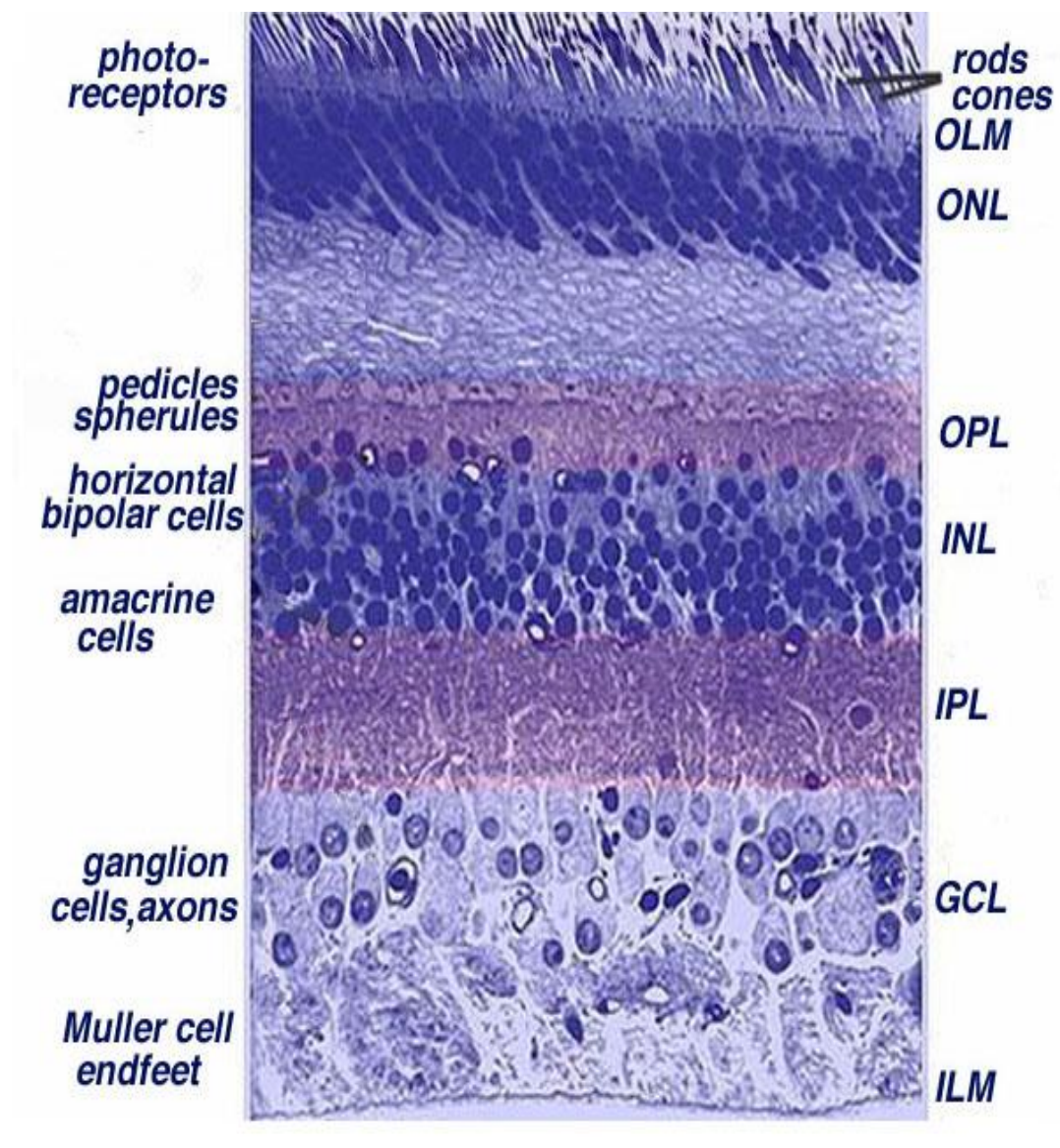


Figura 4. Visión microscópica sección vertical de las células de las capas de la retina central (*Progress in Retina and Eyes Research, Volumen 13.1994*)

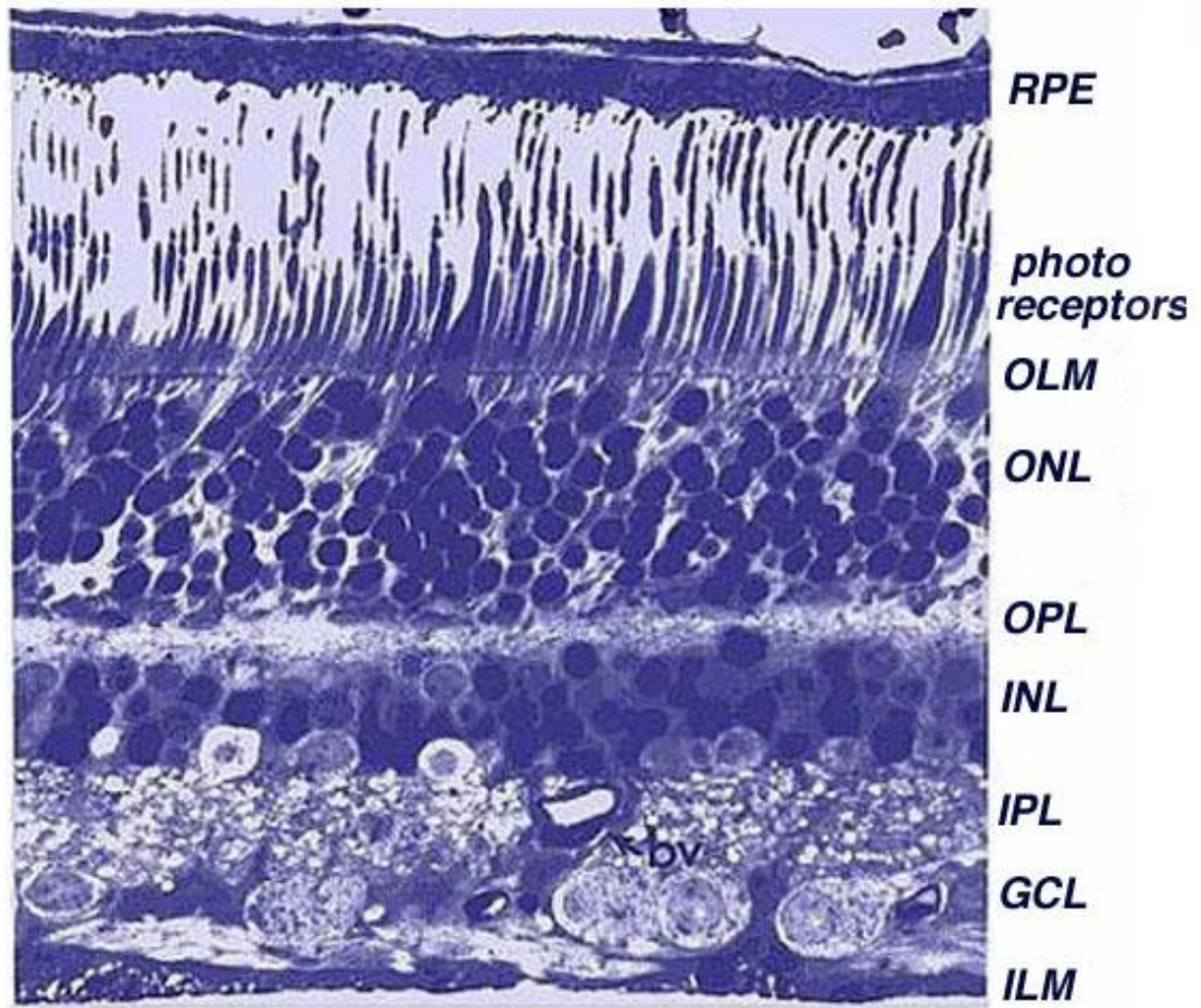


Figura 5. Visión microscópica sección vertical de las Capas de la retina central (*Progress in Retina and Eyes Research, Volumen 13.1994*)

Una sección radial de una porción de la retina revela que las células ganglionares (las neuronas de salida de la retina) se encuentran más internas en la retina y los FR (los bastones y conos) se encuentran más externos en la retina. Por lo tanto, la luz debe viajar a través del espesor de la retina antes de incidir y activar los bastones y los conos (Figura 6). Posteriormente, la absorción de fotones por el pigmento visual de los FR se traduce primero en un mensaje bioquímico y luego en un mensaje eléctrico que puede estimular todas las neuronas sucesivas de la retina. El mensaje retiniano se transmite al cerebro desde las células ganglionares.

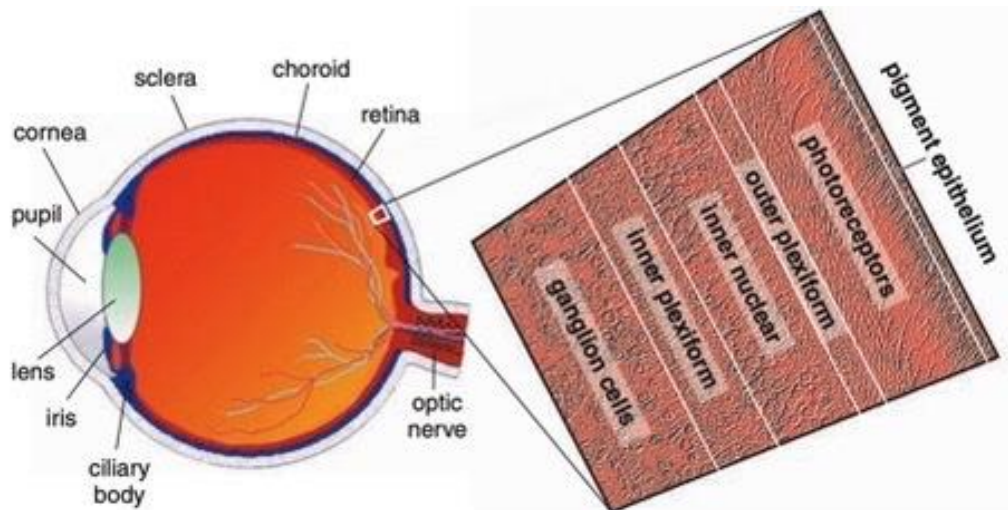


Figura 6. Visión de la retina neurosensorial (WEBVISION. The Organization of the Retina and Visual System, Helga Kolb).

1.1.2. Capas de la Retina

A nivel histológico, la retina está estructurada en 10 capas que se localizan en toda ella excepto en la papila del nervio óptico, área conocida como punto ciego, porque dicha zona carece de FR (Figura 8 y Figura 9).

En un corte transversal desde la coroides y retina externa hacia la retina interna y el vítreo, las capas son las siguientes [12].

El epitelio pigmentario retiniano (EPR), está formado por células de forma hexagonal dispuestas de manera regular que realizan diferentes funciones, tales como, absorber la energía luminosa enfocada por el cristalino en la retina y transporta iones, agua y productos metabólicos finales desde el espacio subretiniano a la sangre[13].

El EPR absorbe nutrientes como la glucosa, el retinol y los ácidos grasos de la sangre y los entrega a los FR. Es importante destacar que la retina se intercambia constantemente entre los FR y el EPR[14].

La visión comienza con la absorción de un fotón por el cromóforo de la rodopsina, 11-cis retinal [15]. Después de la absorción de un fotón 11-cis, el retinal cambia su conformación a retinal-trans y la rodopsina se convierte en meta-rodopsina en un tiempo definido, antes de que su actividad finalice por fosforilación. Después de pasos de reacción adicionales, la rodopsina es capaz de intercambiar retinal-trans por retinal 11-cis y puede activarse nuevamente mediante un fotón. Por lo tanto, es necesario volver a isomerizar el retinal-trans para garantizar una entrega suficiente de retinal 11-cis para todas las necesidades y una función visual adecuada. Dado que los FR no expresan una reisomerasa para la retinal-trans, la reisomerización tiene lugar en el EPR. Para este propósito, el retinal-trans se entrega al EPR, se reisomeriza en retinal 11-cis y se devuelve a los FR. Este proceso se llama ciclo visual de la retina.

Además, la conductancia iónica dependiente del voltaje de la membrana apical permite que el EPR establezca la composición iónica en el espacio subretiniano, lo cual es esencial para el mantenimiento de la excitabilidad de los FR.

Otra función en el mantenimiento de la excitabilidad de los FR es la fagocitosis de los segmentos externos de los FR desprendidos[16].

Los segmentos externos de los FR son digeridos por el EPR, el cual, entrega de vuelta a los FR moléculas esenciales, tales como el ácido docosahexaenoico y el retinal, para reconstruir sus segmentos externos sensibles a la luz. Además, el EPR es capaz de secretar una variedad de factores de crecimiento que ayudan a mantener la integridad estructural del endotelio coriocapilar y los FR. Además, la actividad secretora del EPR juega un papel importante en el establecimiento del privilegio inmunológico del ojo al secretar factores inmunosupresores [17]. El EPR, interviene en el metabolismo de la vitamina A, mantenimiento de la barrera hematoretiniana externa, control de las funciones de los segmentos externos de los FR, transporte de los nutrientes esenciales a la retina neurosensorial y eliminación del material de desecho (Figura 7). Con estas funciones diferentes y complejas, el EPR es esencial para la función visual. Un fallo de cualquiera de

estas funciones puede provocar degeneración de la retina, pérdida de la función visual y ceguera.

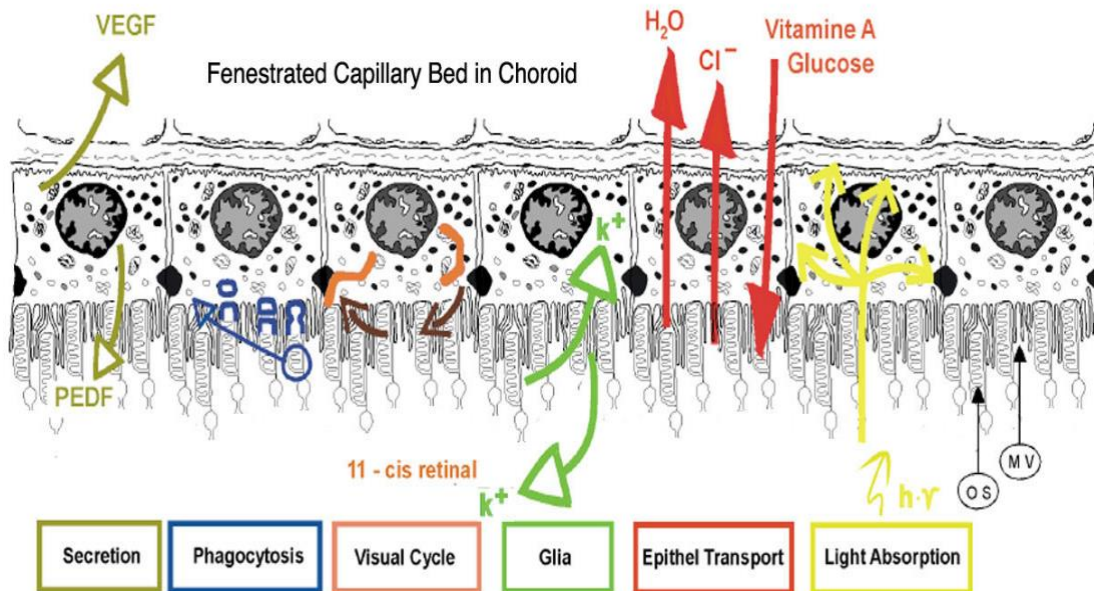


Figura 7. Diagrama de la funciones del EPR (De O Strauss ,2005 [18])

Otras capas de la retina son, la Capa de fotorreceptores (FR), formada por conos y bastones, estas células están compuestas por un segmento externo y un segmento interno.

La Membrana limitante externa (MLE) es la capa de la retina neurosensorial entre los FR y la capa nuclear externa está compuesta por estrechas fusiones intercelulares entre FR y las células de Müller.

más pegada al EPR, está compuesta por estrechas fusiones intercelulares entre FR, o entre FR y las células de Müller.

La Capa nuclear externa (CNE) se forma por los núcleos de los FR y sus prolongaciones.

La Capa plexiforme o sináptica externa (CPE) constituida a partir de las sinapsis entre FR, células bipolares y células horizontales.

La Capa nuclear interna (CNI) formada por los núcleos de las células horizontales, amacrinas, bipolares y sus prolongaciones, así como los cuerpos celulares de las células de Müller.

La Capa plexiforme o sináptica interna (CPI) constituida a partir de las sinapsis entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.

La Capa de células ganglionares (CG) formada por los núcleos de las células ganglionares y de las amacrinas desplazadas.

La Capa de fibras nerviosas (FN) se forma por los axones de las células ganglionares en su trayecto hacia el nervio óptico.

La Membrana limitante interna (MLI) formada por las prolongaciones de las células de Müller y una membrana basal.

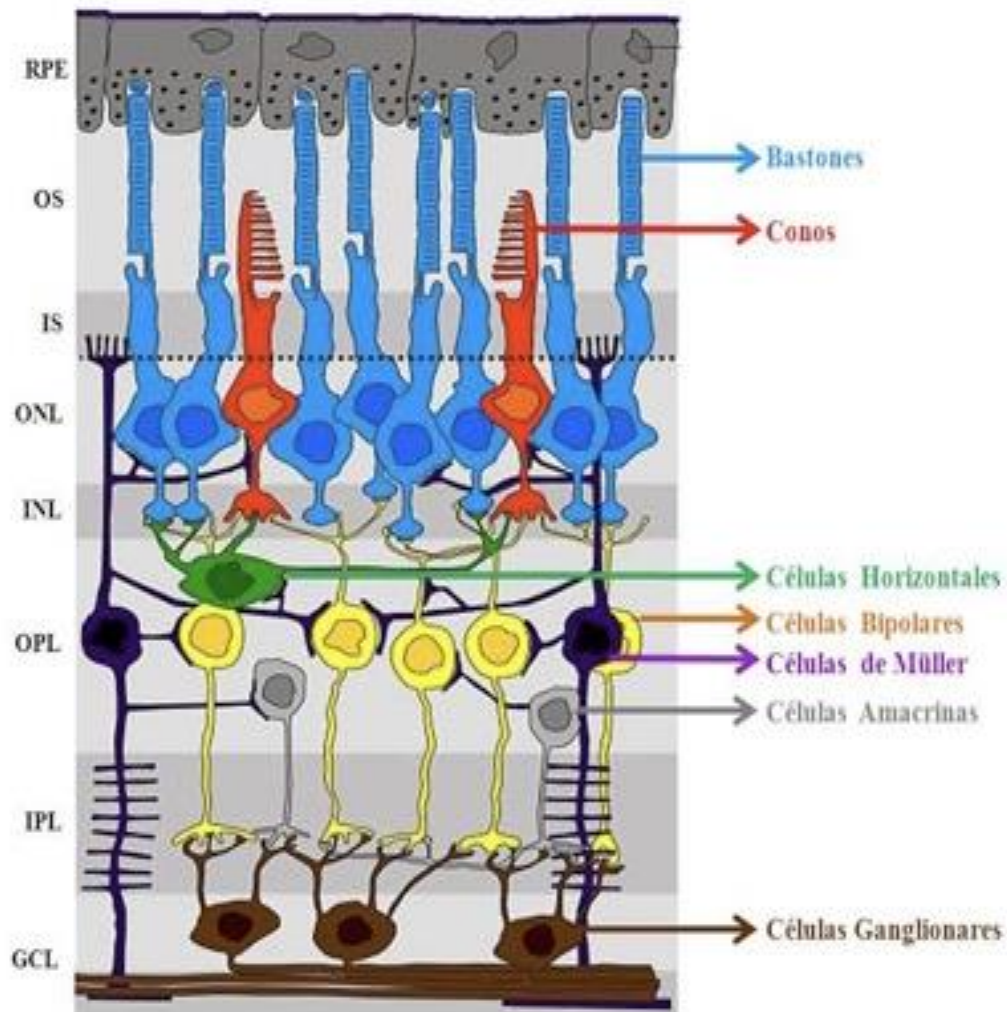


Figura 8. Capas celulares de la retina. Adaptada de Hartmann y Schmid, 2007.

Se indican a la izquierda los nombres abreviados de las diferentes capas de la retina y a la derecha los tipos celulares que las componen. Abreviaturas: RPE (epitelio pigmentario retina); OS e IS (segmentos externo e interno de los fotorreceptores); ONL e INL (capa nuclear externa e interna); OPL e IPL (capa plexiforme externa e interna) y GCL (capa de células ganglionares).

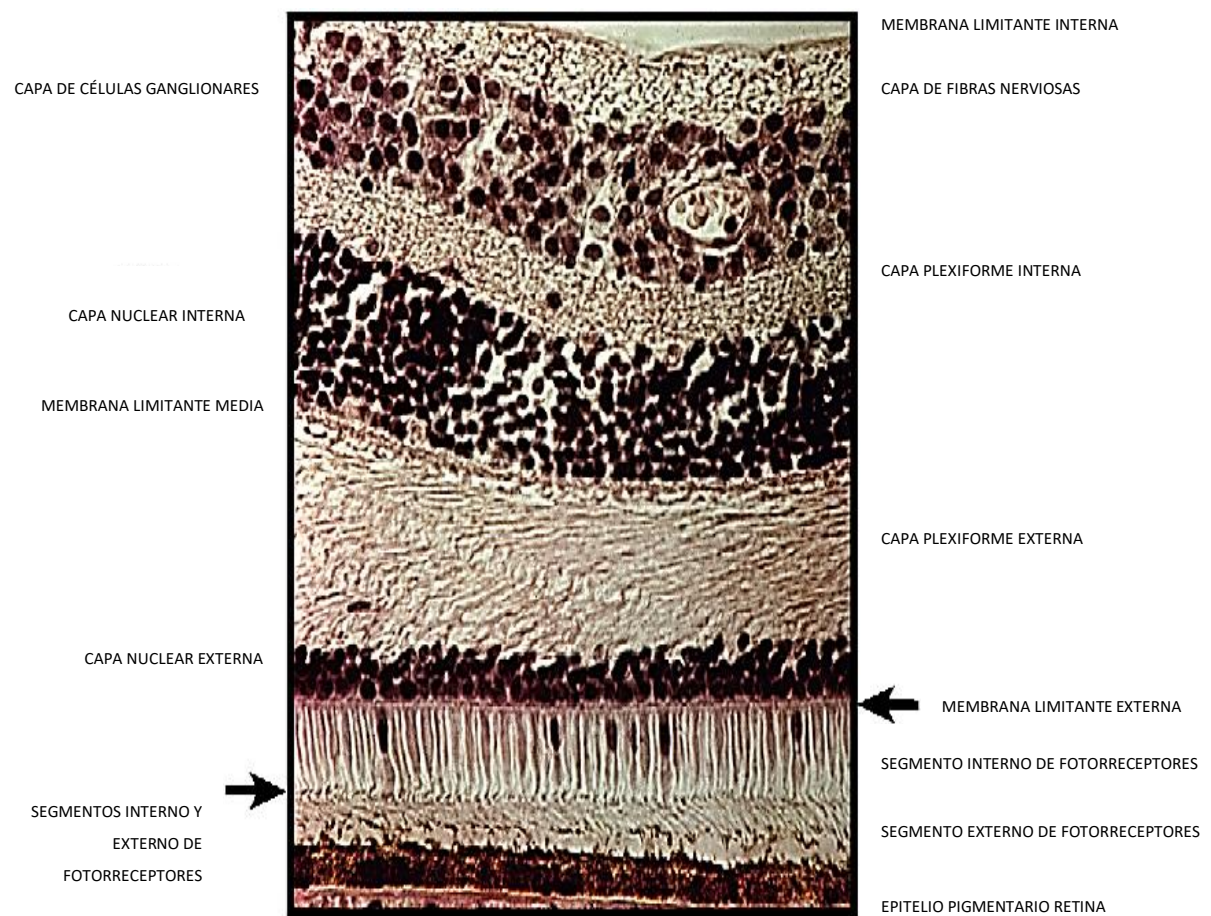


Figura 9. Capas de la retina. En esta representación del ojo humano, se observa la disposición de las capas de la retina mencionadas anteriormente (Atlas de Retina, Lawrence A. Yannuzzi 2010).

1.1.3. Fotorreceptores

Los FR son células neuronales especializadas sensibles a la luz. En el ojo humano, la retina tiene dos tipos de FR, los conos y los bastones (Figura 10).

Los conos son estructuras robustas de forma cónica que tienen sus cuerpos celulares situados en una sola fila justo debajo de la MLE y sus segmentos interno y externo sobresalen en el espacio subretiniano hacia el epitelio pigmentario. Los conos permiten la discriminación de los detalles, el color y son responsables de la visión diurna. Los bastones funcionan con baja luminosidad presente en la oscuridad [18].

Los bastones, por otro lado, son estructuras delgadas en forma de bastones con sus segmentos interior y exterior que llenan el área entre los conos más grandes en el espacio subretiniano y se extienden hasta las células del epitelio pigmentario. Los cuerpos celulares de los bastones constituyen el resto de la capa nuclear externa debajo de los cuerpos celulares de los conos (Figura 10). Los procesos apicales del epitelio pigmentario envuelven los segmentos externos tanto de los bastones como de los conos.

Todos los bastones tienen en su interior un fotopigmento conocido como rodopsina. Sin embargo, en los conos, se observan tres opsinas distintas, siendo estas sensibles a tres regiones diferentes del espectro lumínico. Las zonas de máxima captación están localizados a 420, 530 y 560 nm, diferenciándose así entre conos azules o S, conos verdes o M y conos rojos o L [19].

La anatomía de los FR está formada por diferentes estructuras: el segmento externo y el segmento interno, un cuerpo celular, un axón y un terminal axónico. La transducción visual se realiza en el segmento externo.

El segmento externo está conectado con el segmento interno a través de un delgado cilio. Tiene en su interior discos que están empaquetados densamente, constituidos por invaginaciones de la membrana plasmática en los conos, y discos dispuestos unos encima de los otros en forma de pilas de monedas y envueltos por la membrana plasmática en los bastones.

El segmento interno tiene, una zona llamada mioides, donde están los orgánulos subcelulares típicos, metidos en el interior del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y una zona llamada elipsoide donde podemos apreciar una gran cantidad de mitocondrias con localización inferior al segmento externo, así como un cuerpo sináptico, ubicado en la zona más interno de dicho segmento dando lugar a una unión sináptica con las células bipolares y horizontales de la retina.

El terminal axónico, conocido como esférula en los bastones y pedículo en los conos, presenta un gran número de vesículas sinápticas, de forma que los neurotransmisores que están localizados en su interior se liberan a la hendidura sináptica de manera constante

en situaciones de baja luminosidad. Cuando el segmento externo capta la luz se produce la fototransducción y se deja de liberar los neurotransmisores [20].

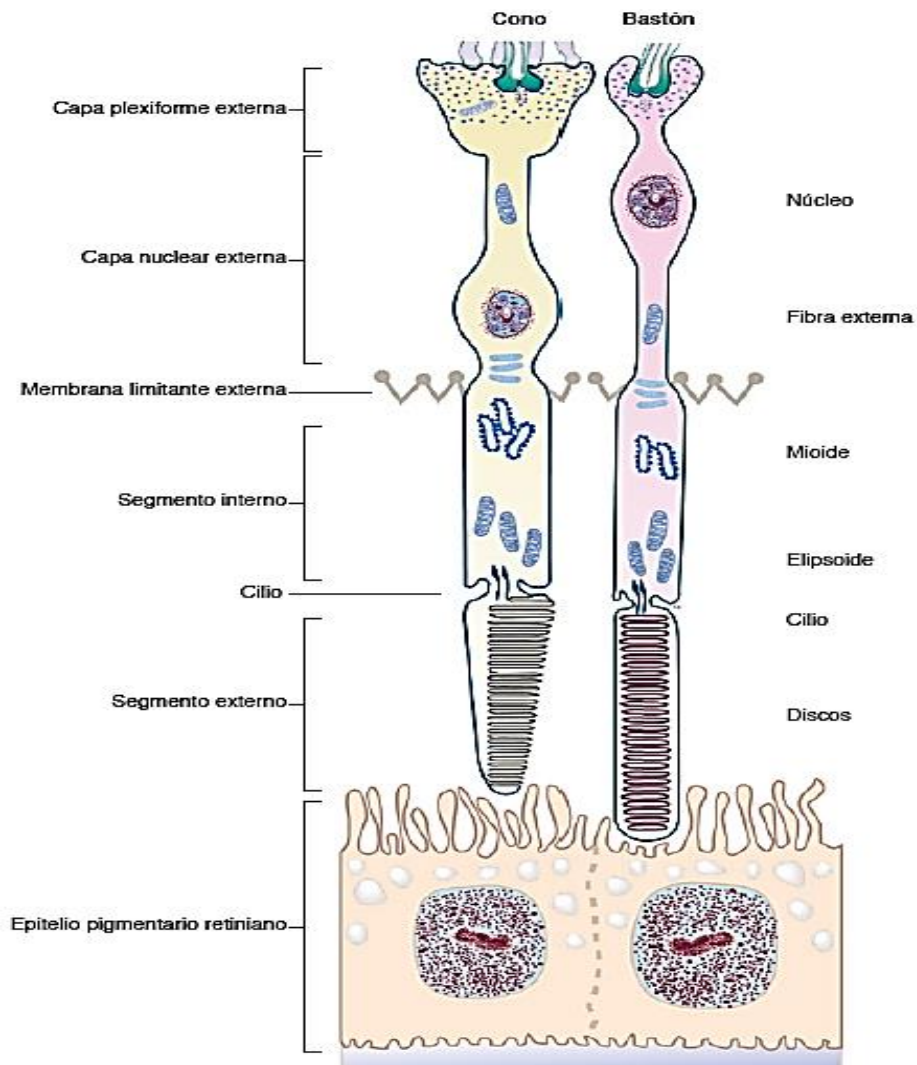


Figura 10. Representación esquemática de Fotorreceptores (*Fundamentos y Principios de la Oftalmología, BCSC 2016-2017*).

1.2. Fisiología de la retina

1.2.1. Fototransducción

Se denomina fototransducción el proceso por el cual los FR transforman el estímulo lumínico en un cambio del potencial de membrana (Figura 11). De manera diferente a otros procesos de transducción sensorial, en los vertebrados los FR en este caso se encuentran despolarizados en baja luminosidad (reposo). Todo esto se produce por la apertura de los canales de membrana catiónicos abiertos lo cual permite la entrada continua de iones de Na^+ y Ca^{+2} al interior de la célula [20].

La captación de la luz empieza en los pigmentos visuales, lo cuales están ubicados, en el segmento externo de los FR. La rodopsina o molécula fotorreceptora está constituida por una proteína, la opsina y un cromóforo, llamado retinal. Los fotones de luz son captados por la forma del cromóforo en la oscuridad, el 11-cis retinal, que se isomeriza a 11-trans retinal y con ello se produce una activación de otra proteína de membrana, conocida como la transducina (un tipo de proteína G) que activa a su vez a la enzima fosfodiesterasa que hidroliza moléculas de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) del interior del citoplasma del FR. Esta disminución de GMPc lleva consigo a la variación en la estructura del canal y todo esto lleva a su oclusión y cierre (Figura 10 y 11). Al disminuir la entrada libre de iones Na^+ y Ca^{+2} por estos canales, el FR se hiperpolariza [21]. Esta hiperpolarización disminuye o interrumpe la liberación de glutamato en la terminal sináptica (Figura 12). La señal es procesada por otras neuronas de la retina. La sinapsis con las células bipolares es inhibitoria, por tanto, se deja de inhibir a la célula bipolar, formándose un impulso nervioso que es transmitido a las células ganglionares y de éstas al cerebro (Figura 13).

Después de la activación de la luz, es esencial una recuperación oportuna del fotorreceptor para que pueda responder a los fotones absorbidos posteriormente y señalar cambios rápidos en la iluminación. Esta recuperación de la luz requiere la inactivación eficiente de cada uno de los componentes activados: Rodopsina activada, proteína G y fosfodiesterasa activadas, así como la regeneración eficiente de rodopsina

(R) y la rápida restauración de la concentración de cGMP. Las tasas de terminación de los pasos de activación establecen el curso temporal de la fotorespuesta.

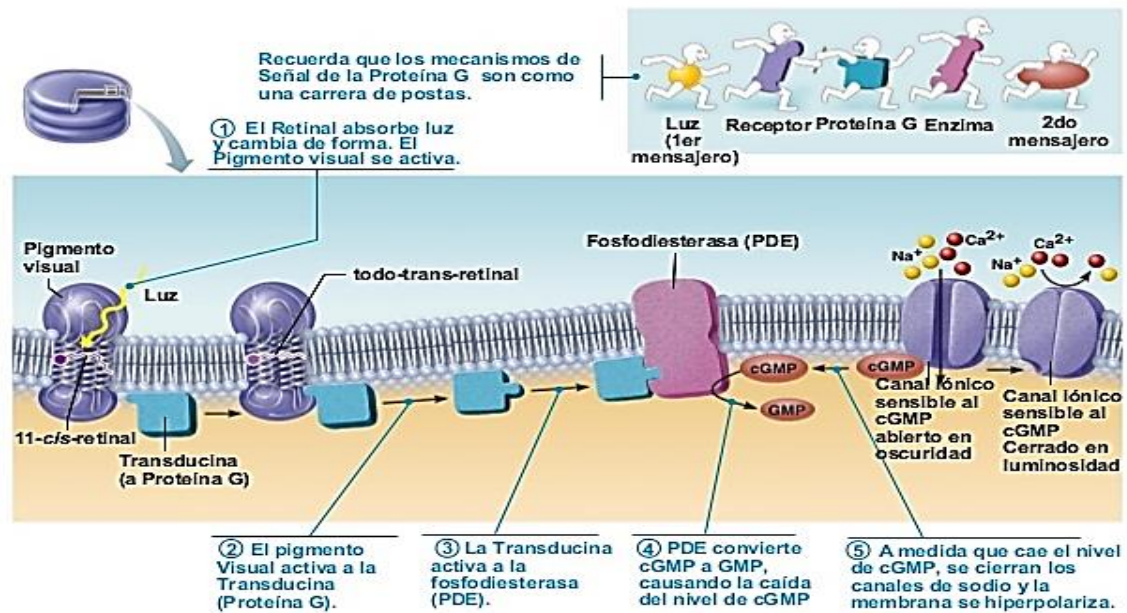


Figura 11. Representación esquemática de la fototransducción (Pearson Education 2013).

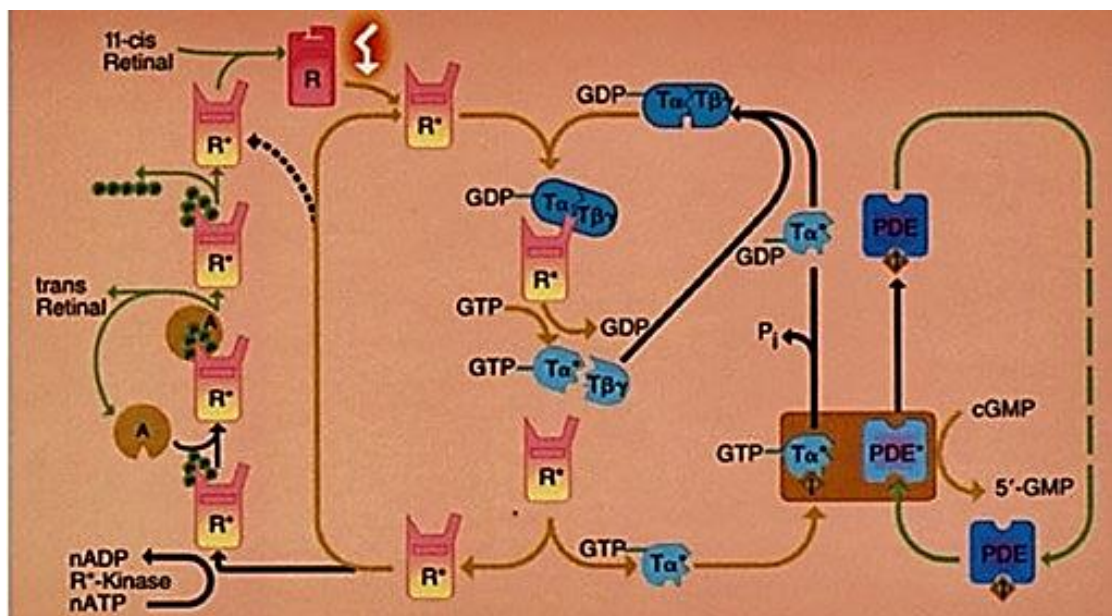


Figura 12. Resumen diagramático de la cascada enzimática de excitación visual (Hargrave (1993)).

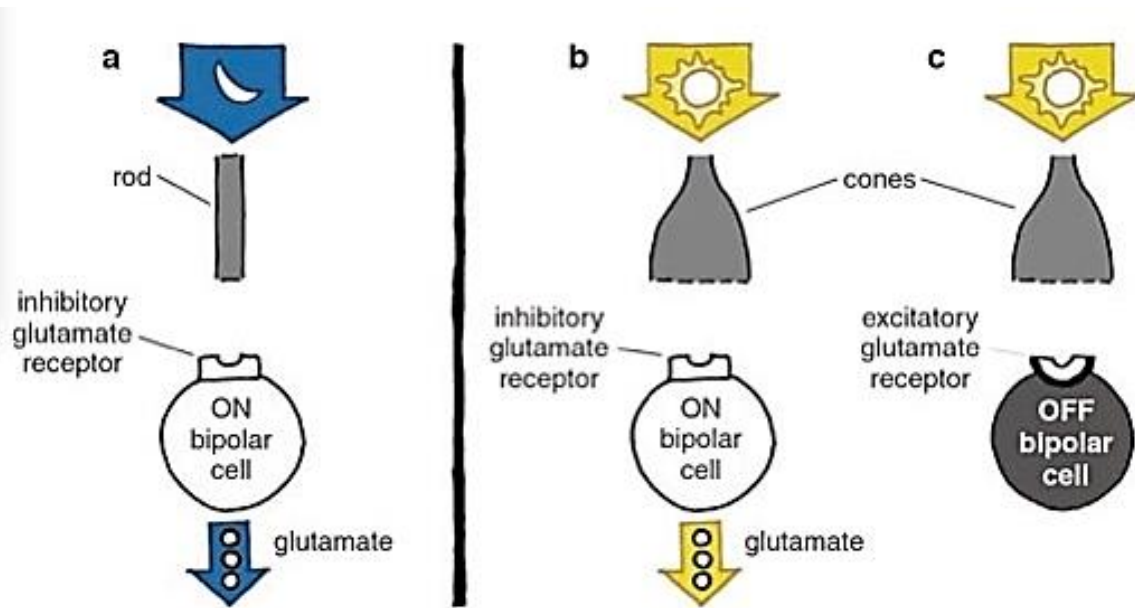


Figura 13. Representación esquemática interrupción de la liberación de glutamato en la terminal sináptica. Los fotorreceptores transmiten información a las células bipolares utilizando la molécula glutamato. (Fundamentos y Principios de la Oftalmología, BCSC 2016-2017).

1.2.2. La fototransducción y las distrofias de la retina

El correcto desarrollo y funcionamiento retiniano lleva consigo un correcto equilibrio entre los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular programada (o apoptosis).

Determinadas mutaciones genéticas o factores ambientales dan lugar a la activación de las vías específicas para inducir la muerte y destrucción en los FR contribuyendo al desarrollo de numerosas enfermedades distróficas y degenerativas de la retina, entre ellas la retinosis pigmentaria. Las alteraciones genéticas responsables de las distrofias de la retina pueden producirse a cualquier nivel de la cascada de transducción produciendo daños tanto a nivel anatómico y funcionales. Por otro lado, los FR, debido a su intensa actividad metabólica, generan gran cantidad de radicales libres y otros agentes oxidantes cuya eliminación es crucial para la salud celular.

El estrés oxidativo se produce cuando el equilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes se ve alterado, provocando la disfunción y muerte celular (apoptosis) por oxidación de proteínas, lípidos y ADN.

Las líneas de investigación actual intentan desarrollar tratamientos basados en la manipulación de la apoptosis de los FR como: **a.** la terapia génica; **b.** el implante de células encapsuladas modificadas genéticamente para liberar factores tróficos[22]; **c.** el trasplante de células retinianas en el espacio subretiniano[23]; **d.** la terapia con células madre pluripotenciales; y por último, **e.** sistemas protésicos visuales que se basan en la implantación de microchips que generan impulsos eléctricos actuando como una retina artificial[24]. Algunas de estas líneas de investigación se encuentran en fases I y II de experimentación clínica en humanos.

Todos estos avances en el campo de la investigación han proporcionado una nueva visión fisiológica.

1.3. Coroides

La coroides es la parte posterior de la úvea, la túnica media del ojo (Figura 16).

La úvea se desarrolla a partir de la mesénquima que este alrededor de las dos vesículas que brotan del prosencéfalo embrionario al final del primer mes en los humanos y que eventualmente se convierten en los ojos. Aproximadamente en ese momento, los precursores de melanocitos migran hacia la úvea desde la cresta neural. La mesénquima que forma la coriocapilar (CC) aproximadamente a los 2 meses debe estar en contacto con el EPR en desarrollo para poder diferenciarse. Por lo tanto, la coroides deriva de líneas celulares diferentes a las de la retina y el EPR, que derivan ambas del ectodermo neural (Figura 14 y 15).

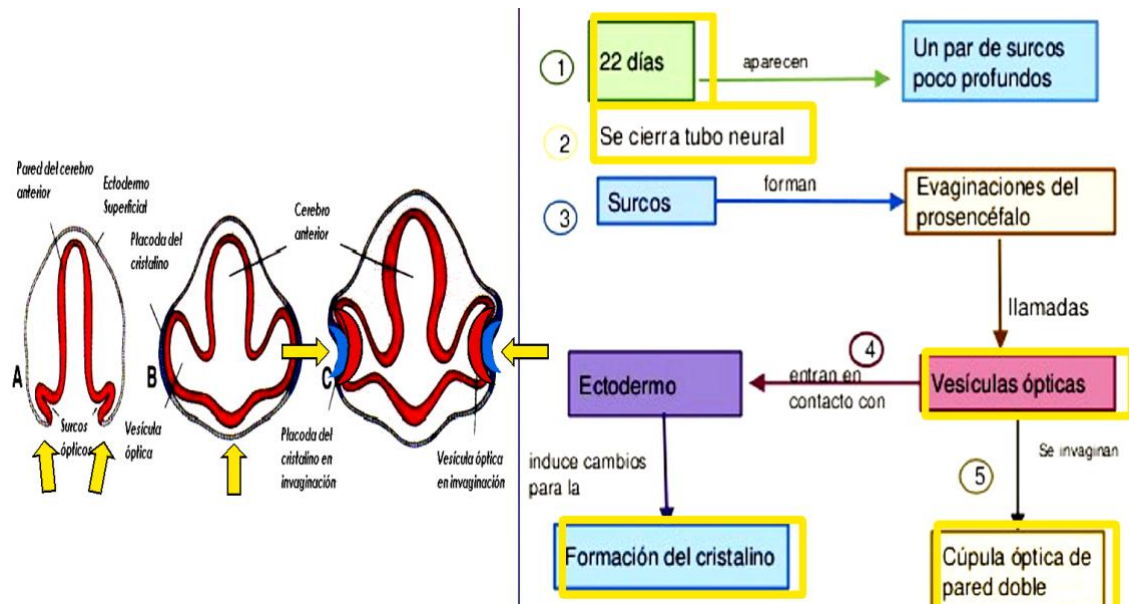


Figura 14. Representación esquemática embriogénesis. (fundamentos y principios en oftalmología, embriología ocular BCSC 2016-1017).

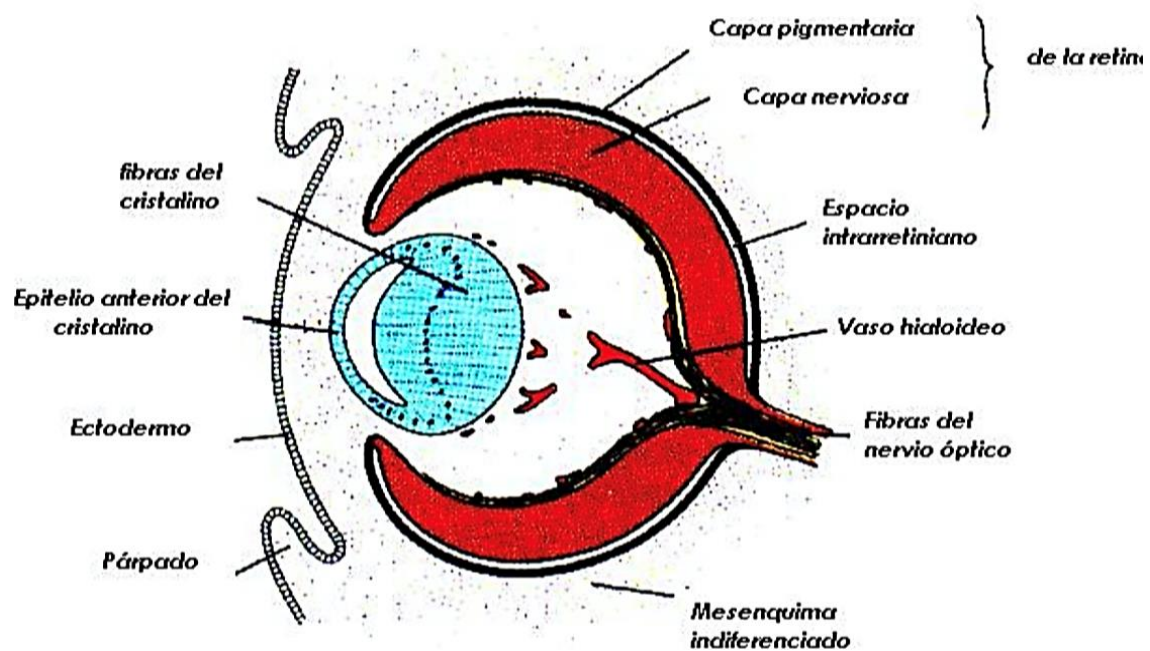


Figura 15. Imagen del desarrollo del globo ocular (fundamentos y principios en oftalmología, embriología ocular BCSC 2016-1017).

La coroides está compuesta por vasos sanguíneos, melanocitos, fibroblastos, células inmunocompetentes residentes y tejido conectivo colágeno y elástico de soporte. Como uno de los tejidos más vascularizados del cuerpo, tradicionalmente se ha considerado que su función principal es suministrar oxígeno y nutrientes a la retina externa y, en especies con retinas avasculares, también a la retina interna.

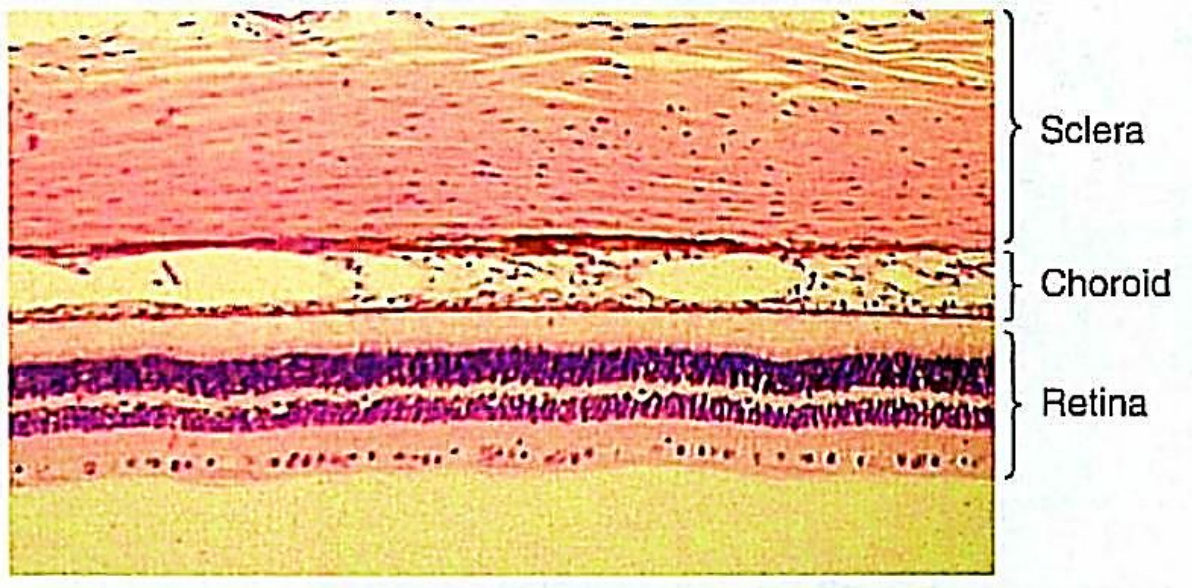


Figura 16. Imagen de la localización de la coroides (*Anatomía Clínica del Sistema Visual*; 2ª Edición; 2005).

La coroides se extiende desde los márgenes del nervio óptico hasta la pars plana, donde continúa anteriormente, convirtiéndose en el cuerpo ciliar. Su capa más interna es la membrana de Bruch, y la más externa es la supracoroidea, fuera de la cual se encuentra el espacio supracoroideo entre la coroides y la esclerótica (Figura 17).

Histológicamente, la coroides se ha dividido de diversas formas en 4 a 6 capas, dependiendo de si la región vascular se considera de 1 o 2 capas (de Sattler y Haller) y de si la lámina fusca se considera de origen escleral o coroideo.

Se describe más comúnmente como cinco capas: comenzando desde el lado retiniano (interior), estas son la membrana de Bruch, la coriocapilar, las dos capas vasculares (Haller y Sattler) y la supracoroides.

La membrana de Bruch es una lámina delgada resultante de la unión de las láminas basales del EPR y la coriocapilar. La membrana de Bruch tiene un grosor de 2 a 4 μm y se extiende desde el margen del disco óptico hasta la ora serrata. Ultraestructuralmente, se compone de cinco subcapas: (I) la lámina basal del EPR, (II) la parte interna del colágeno suelto, (III) una banda gruesa, de aspecto poroso de fibras elásticas, (IV) la parte externa del colágeno y (V) la lámina basal del endotelio de la coriocapilar.

La coriocapilar es una capa continua de grandes capilares de 40 a 60 μm de diámetro, que se encuentra en un solo plano entre la membrana de Bruch y la capa de Sattler [25]. Las paredes de los vasos son extremadamente delgadas y contienen múltiples fenestraciones. Estas fenestraciones se ubican principalmente en el lado de la retina. Además, las fenestraciones de la coriocapilar se destacan por su gran tamaño y la presencia de un diafragma suprayacente.

Los coriocapilares están organizados en una serie de lóbulos de forma hexagonal, que son más pequeños en el polo posterior (200-350 μm de diámetro), y se hacen progresivamente más grandes hacia la periferia. El lobulillo está irrigado centralmente por una arteriola precapilar que drena periféricamente en la vénula poscapilar. La sangre arterial llega al lobulillo en su centro, circula centrípetamente hacia el borde del lobulillo y, posteriormente, drena hacia el sistema venoso. Los lóbulos coriocapilares están separados por muchos espacios intercapilares diminutos que pueden crecer con la edad (según una distribución de poder) y la enfermedad (p.ej. miopía, hipertensión, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE)).

La función principal de los coriocapilares es complementar el EPR y la retina externa con oxígeno, micronutrientes, iones y agua. Cuando la coriocapilar no proporciona una perfusión suficiente, el EPR y la retina externa sufren estrés metabólico e hipoxemia.

La región vascular de la coroides está formada por la capa externa de Haller de grandes vasos sanguíneos y la capa interna de Sattler de arterias y arteriolas medianas y pequeñas que alimentan la red capilar y las venas (Figura 17). El estroma (tejido extravascular) contiene fibras colágenas y elásticas, fibroblastos, células de músculo liso no vasculares y

numerosos melanocitos de gran tamaño que están estrechamente unidos a los vasos sanguíneos. Como en otros tipos de tejido conectivo, existen numerosos mastocitos, macrófagos y linfocitos.

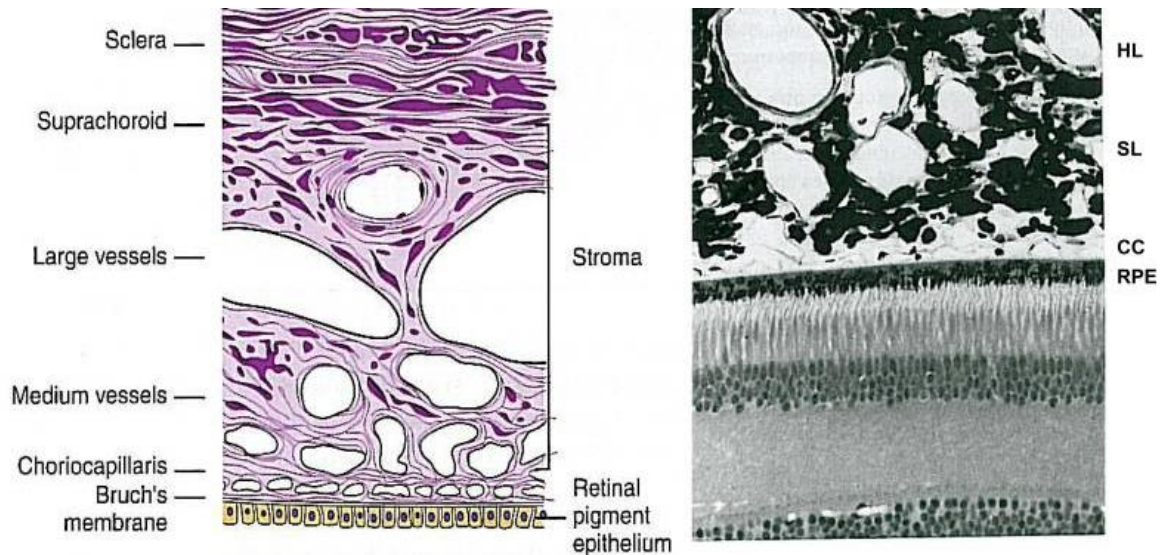


Figura 17. Representación de las capas de la coroides (Remington, Luisiana. Anatomía clínica del sistema visual. © Elsevier).

Finalmente, el espacio supracoroideo es una zona de transición entre la coroides y la esclerótica que contiene elementos de ambos.

El grosor de la coroides es de 0,22 mm en el polo posterior[26]. La perfusión de la coroides proviene de las arterias ciliares posteriores largas y cortas y de las arterias ciliares anteriores perforantes [27].La sangre venosa drena a través del sistema de vórtice.

La peculiaridad fisiológica del tejido coroideo está representada por sus características hemodinámicas: este es el tejido vascular con el mayor flujo sanguíneo en todo el cuerpo y, como resultado, la sangre venosa está ligeramente menos saturada de oxígeno que la presión arterial.

Las regiones retinianas más dependientes del flujo coroideo son la retina periférica y la región prelaminar del nervio óptico. Además, se ha postulado que el grosor coroideo

depende de la demanda metabólica de la retina, siendo el grosor subfoveolar corioideo en sujetos sanos medido mediante HD-OCT $272\mu\text{m} \pm 81\mu\text{m}$ [28] (Figura 18).

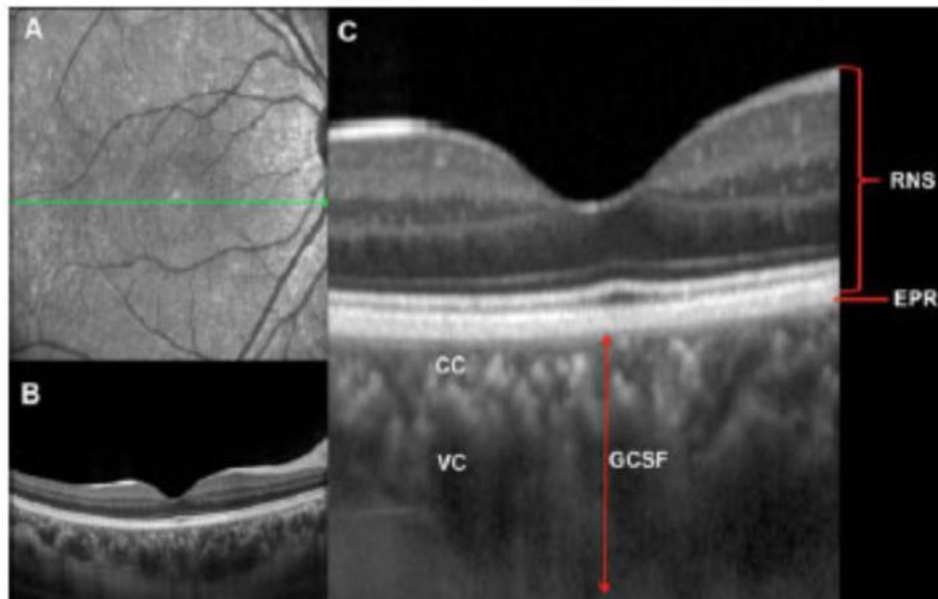


Figura 18. Imagen de la coroides por tomografía de coherencia óptica dominio espectral.

A) Retinografía infrarroja (IR). B) Corte transversal a nivel macular. C) Detalles de la retina y coroides diferenciando retina neurosensorial (RNS) y epitelio pigmentario de la retina (EPR). A nivel de la coroides, la coriocapilar (CC) y los grandes vasos (VC). El grosor corioideo subfoveolar fue medido desde el epitelio pigmentario de la retina hasta el reborde escleral interno.

El flujo corioideo no presenta autorregulación a diferencia de la circulación retiniana que se mantiene estable independientemente de la presión arterial y depende de las concentraciones de oxígeno y de dióxido de carbono retinianos. El flujo sanguíneo corioideo se encuentra bajo control del sistema nervioso autónomo, disminuyendo con la estimulación simpática[29].

Por otra parte, la tensión arterial de oxígeno tiene un efecto significativo en el tono vascular retiniano, de modo que al respirar oxígeno puro los vasos retinianos se contraen un 60%, pero su efecto sobre la vascularización corioidea es mínimo; sin embargo, el exceso de dióxido de carbono sí que provoca vasodilatación de la úvea. De manera que la progresiva muerte de los bastones y de los conos y un menor consumo metabólico

induciría una hiperoxia a nivel retiniano, por tanto, una vasoconstricción de los vasos retinianos, gracias a la autorregulación de éstos y una esclerosis vascular, conduciendo al afilamiento vascular visible en los pacientes con retinosis pigmentaria, y a una mayor isquemia retiniana que produciría una mayor muerte de FR y una mayor hiperoxia fomentando una mayor esclerosis vascular retiniana. Por otra parte, la muerte de FR supone una menor actividad metabólica y una hipocapnia secundaria, y ello sí que puede inducir una vasoconstricción coroidea y modificar el grosor corioideo.

1.4. Retinosis pigmentaria

Es una distrofia retiniana englobada dentro de las distrofias de la retina externa cuya causa es la muerte progresiva de FR por apoptosis, produciéndose en primer lugar daño a nivel de los bastones, y posteriormente según la enfermedad avanza se dañan también los conos [30].

El concepto de retinosis pigmentaria se usa para englobar a un grupo heterogéneo y variado de enfermedades retinianas hereditarias en la que intervienen diferentes genes, pero fenotípicamente no presentan mucha variación, lo que significa que se origina por diferentes y variadas alteraciones genéticas producidas por una gran cantidad de genes diferentes, pero que llevan al mismo cuadro clínico, que conocemos como RP.

Estas distrofias retinianas progresivas tienen en común unos síntomas y signos, que incluyen electrórretinograma (ERG), alterado a nivel de bastones (disminuido o ausente), pérdida de la visión nocturna (nictalopía), pérdida del campo visual centrípetamente [31], desplazamiento intrarretiniano de pigmento desde la retina externa, pérdida progresiva de las capas de la retina externa, atrofia del nervio óptico por gliosis, atenuación y esclerosis de los vasos retinianos y, finalmente, ausencia de visión central[32]. Es la distrofia retiniana que se encuentra con mayor frecuencia, presentando una prevalencia alrededor de 1 de cada 4.000 personas de la población general. Es una enfermedad con una gran cantidad de heterogeneidad genética [33].

La retinosis pigmentaria puede presentarse de manera esporádica aislada, también se puede presentar de manera hereditaria pudiendo ser autosómico dominante (ADRP que generalmente suelen ser las menos severas), autosómico recesivo (ARRP) o recesivo ligado al cromosoma X (XLRP). Las portadoras de XLRP se caracterizan por tener reflejo tapetoretiniano alterado y un ERG anómalo presentando un tiempo implícito anormal de la onda b, lo cual ayudara a diagnosticar a las pacientes portadoras y consecuentemente a las familias con este tipo de herencia.

En algunas ocasiones no se puede realizar el diagnóstico genético molecular, es decir encontrar la mutación exacta causante de la enfermedad en cada caso. El problema viene de que no se tiene conocimientos de todos los genes implicados y de que además sería necesario revisar un número importante de genes, lo cual hace que no sea viable estudiar casos esporádicos, por ejemplo. De entre las distrofias hereditarias de la retina, solo conocemos 191 genes.

Se calcula que el 16% de las RP son de causa sindrómica siendo entre éstas, las más frecuentes el síndrome de Usher[34] (existe asociación de RP y/o sordera, supone un 20% de las sindrómicas y responsable de un 6-10% de todas las sorderas neurosensoriales congénitas) y el Bardet-Biedl (SBB)(9% de las sindrómicas con RP+obesidad+polidactilia+hipogonadismo), ambas presentan un tipo de herencia autosómica recesiva.

1.4.1. Síntomas de la retinosis pigmentaria.

El síntoma inicial es la mala visión en condiciones de baja iluminación y posteriormente se produce una progresiva reducción concéntrica del campo visual, que es casi siempre bilateral y bastante simétrica [35]. La tendencia natural es evolucionar hasta la amaurosis. En la RP avanzada, las alucinaciones visuales pueden tomar formas animadas, lo que corresponde con el diagnóstico de síndrome de Charles Bonnet [36]. Los pacientes con RP también pueden experimentar fotofobia y discromatopsia[37].

1.4.2. Signos oculares de la retinosis pigmentaria.

Los hallazgos del fondo de ojo suelen ser sutiles en principio. En los estadios iniciales de la RP la retina puede aparecer normal o casi normal, incluso cuando el campo visual (CV) muestra sólo un defecto relativo. Los pacientes que tienen RP sin cambios pigmentarios a menudo son diagnosticados como retinosis pigmentosa sine pigmento. Esto suele durar poco tiempo, pero en otras ocasiones puede durar muchos años. También existe un fenotipo especial de RP llamado RP12 en el que aparecen vasos y nervio óptico prácticamente normales, una maculopatía leve y una pigmentación que parece más numular que tipo espículas (Figura 19).

Es habitual la presencia de un reflejo anómalo en la membrana limitante interna y un granulado en el epitelio pigmentario de la retina en la retina ecuatorial y periférica.

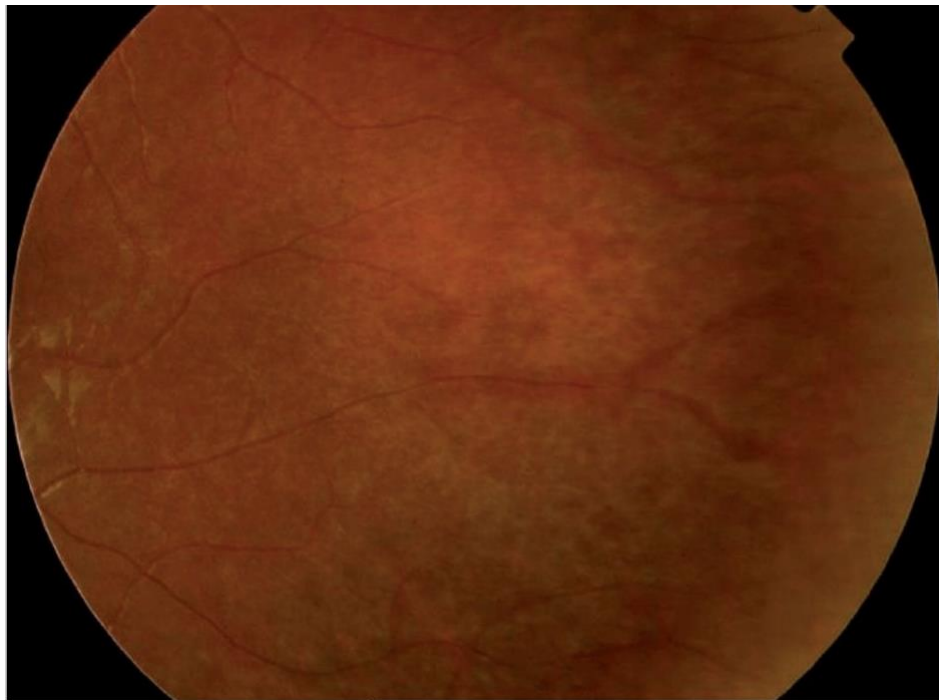


Figura 19. Fuente: *Guía de la SERV. Diagnóstico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013. Aspecto del FO en RP12.*

En casos más evolucionados, aparece la llamada “triada clásica”, formada por pigmento en espículas óseas en retina periférica, atenuación vascular y palidez de la papila (Figura 20 y Figura 21). Todos estos signos tienden a ser muy simétricos [35]. Manifestaciones fenotípicas menos habituales no son infrecuentes [35].

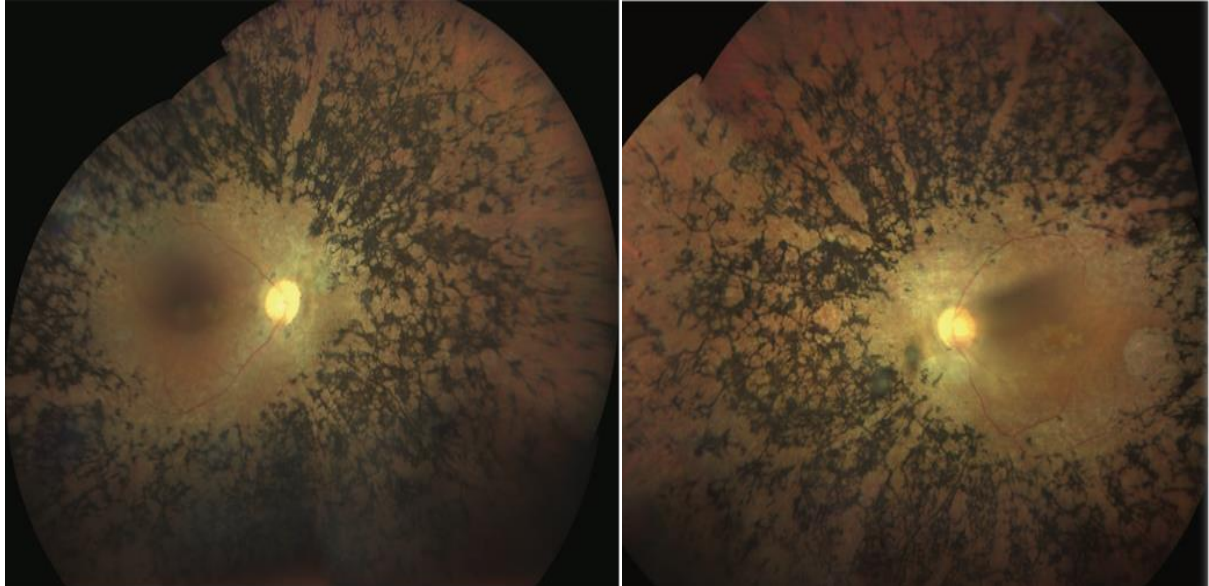


Figura 20. *Imágenes de fondo de ojo clásico en una retinosis pigmentaria. Imágenes cedidas por Oftalmología Hospital Universitario La Fe.*

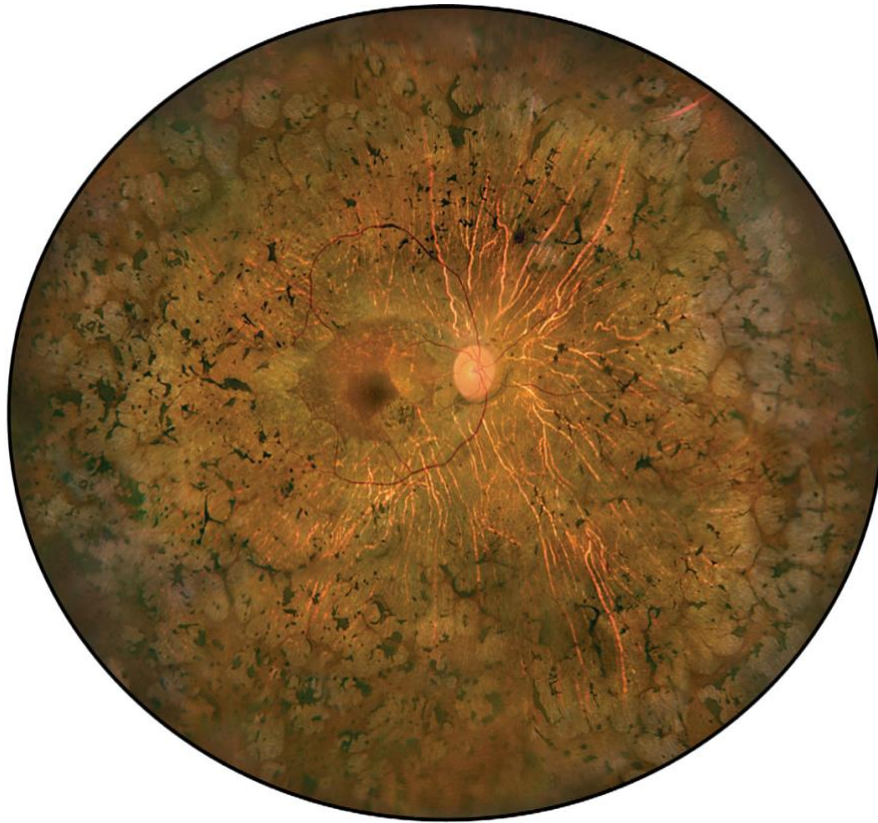


Figura 21. *Imágenes de fondo de ojo clásico en una retinosis pigmentaria. Imágenes cedidas por Oftalmología Hospital Universitario La Fe.*

Otros signos oculares, algunos de los cuales son tratables, a menudo se asocian con la RP. Por ejemplo, los pacientes con RP de inicio temprano también pueden presentar nistagmo y ametropía asociado a la enfermedad. Las complicaciones maculares pueden incluir edema macular quístico (EMC), agujero macular y formación de membranas epirretiniana. Se ha informado que el EMC ocurre en hasta el 50% de los pacientes con RP[38]. Aunque la etiología sigue siendo desconocida. Recientemente se propusieron varios mecanismos que pueden contribuir a la formación de EMC, incluyendo I) ruptura de la barrera hematorretiniana, II) función alterada del mecanismo de bombeo del EPR, III) edema y disfunción de las células de Müller, IV) anticuerpos antirretinianos, y V) tracción vitreomacular [38]. Hasta el 36% de los pacientes con RP presentan membrana epirretiniana [39], lo que puede ser el resultado de una proliferación idiopática de células gliales prerretinianas o, como se sugirió recientemente, puede ocurrir como consecuencia

de un proceso inflamatorio[40]. La noción de un componente inflamatorio en la RP no es nueva, como lo demuestra la palabra "retinitis" en el nombre, y generalmente se cree que es secundario a la muerte de las células fotorreceptoras. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que las células inflamatorias contribuyen a la degeneración de la retina a través de su efecto citotóxico sobre las células espectadoras, como los FR[41,42]. La catarata subcapsular posterior puede afectar significativamente la visión y ocurre en aproximadamente el 45% de los pacientes con RP[43,44]; las cataratas visualmente significativas se pueden eliminar incluso cuando hay afectación macular. Actualmente se desconoce el mecanismo subyacente de la catarata subcapsular posterior, aunque recientemente se sugirió una posible asociación con la inflamación[40].

Otra anomalía vítrea que puede ocurrir en la RP es la presencia de quistes vítreos, que se ha informado que ocurren en el 6 % de los pacientes con RP[45]. Finalmente, la RP parece ser una de las enfermedades subyacentes más comunes en pacientes con tumores vasoproliferativos retinianos secundarios[46].

1.4.3. Formas atípicas de retinosis pigmentaria.

-**RP inversa** o lo que es lo mismo Distrofia de Conos y Bastones[47].

-**Amaurosis congénita de Leber (LCA)**[48] Se trata de un grupo de distrofias retinianas que podrían ser consideradas como las RP de comienzo más precoz causando una ceguera congénita [49]. Su modo de herencia es autosómico recesivo[50]. Estos enfermos suelen tener fotofobia y se frotan continuamente los ojos (signo de Franceschetti o signo oculodigital) (Figura 23). Los pacientes suelen tener inicialmente movimientos oculares irregulares debido a su imposibilidad de realizar la fijación, pero posteriormente desarrollan nistagmus. Las reacciones pupilares son leves y ocasionalmente se puede encontrar una respuesta paradójica. La mayor parte de los pacientes suelen ser hipermétropes (al contrario que el resto de las RP en que los pacientes suelen ser miopes)[51].

También se conoce su asociación con queratocono, además de poder asociarse a otras anomalías sistémicas. Inicialmente el fondo de ojo es normal, pero con el tiempo aparecerán punteados amarillentos[52] y después la típica pigmentación en espículas, la atenuación de los vasos y la palidez del nervio óptico produciendo un aspecto indistinguible de cualquier otra RP (Figura 22).

Los cambios maculares se encuentran frecuentemente, en forma de alteraciones de pigmento inicialmente, y más tarde pueden llegar a ser cambios colobomatosos[53].

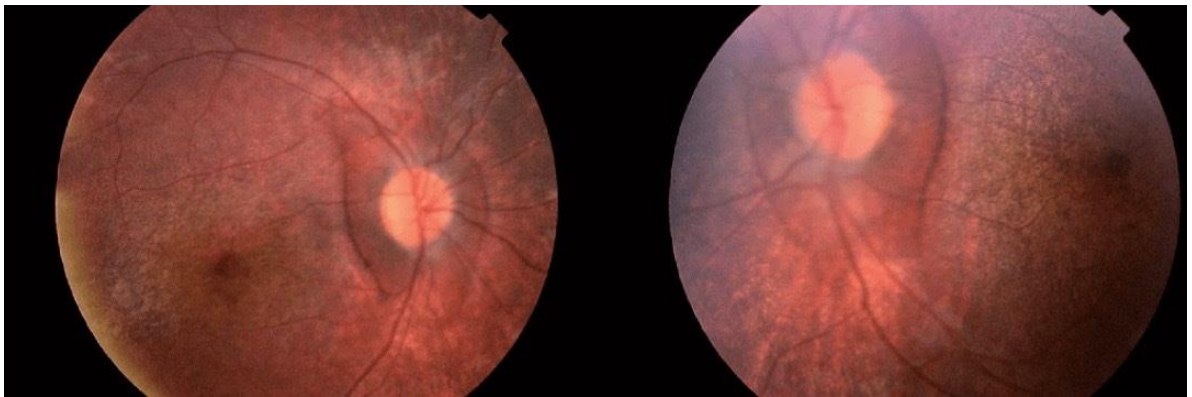


Figura 22. Fuente: *Guía de la SERV. Diagnóstico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.* Amaurosis congénita de Leber.

El ERG está abolido sobre los 3 meses de edad[54].

El gen RPE65 es responsable de un gran porcentaje de casos de LCA en Europa Central y del Norte, sin embargo, en España son más frecuentes las mutaciones CRB1.



Figura 23. *Imagen signo de Franceschetti o signo oculodigital (Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018).*

(Leber congenital amaurosis. Atlas of Inherited Retinal Diseases).

La LCA es una enfermedad de carácter hereditario. Su herencia suele ser de carácter recesivo (el padre y la madre son portadores) y más raramente puede heredarse de forma dominante (Figura 24).

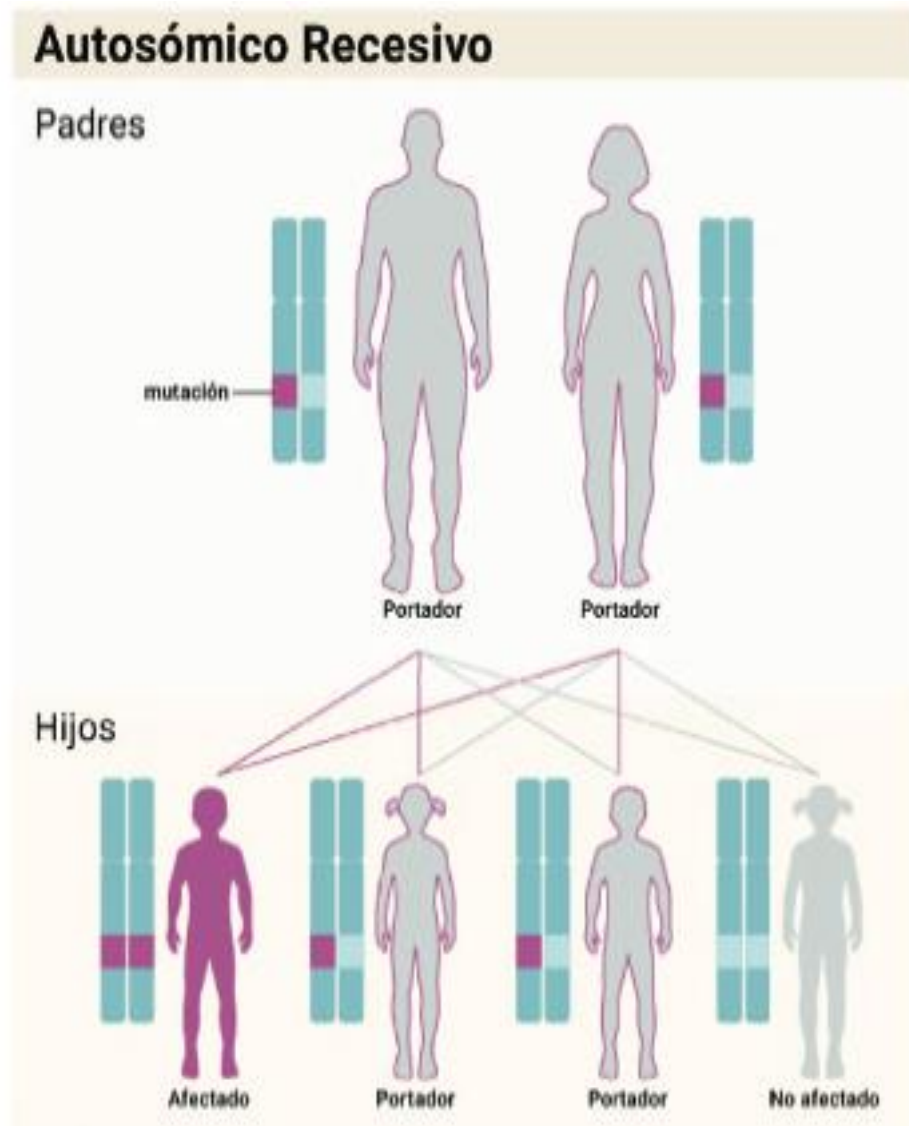


Figura 24. LCA es una enfermedad de carácter hereditario. (Tsang, S. H., & Sharma, T. (2018). (Leber congenital amaurosis. *Atlas of Inherited Retinal Diseases*).

El espectro de mutaciones que pueden producir la enfermedad es amplio[55] (Tabla 2).

TIPO LCA	GENÉTICA	FENOTIPO
LCA 1	<i>GUCY2D</i>	Distrofia de conos y bastones
LCA 2	<i>RPE 65</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 3	<i>SPATA 7</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 4	<i>AIPL1</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 5	<i>LCA 5</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 6	<i>RPGRIP 1</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 7	<i>CRX</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 8	<i>CRB 1</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 9	<i>NMAT 1</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 10	<i>CEP 290*</i>	Distrofia de bastones y conos Hipotonía Ataxia Deterioro intelectual Trastorno del espectro autista
LCA 11	<i>IMPDH 1</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 12	<i>RDH 1 2</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 14	<i>LRAT</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 15	<i>TULP 1</i>	Distrofia de bastones y cono
LCA 16	<i>KCNJ 1 3</i>	Distrofia de bastones y conos
RP 38	<i>MERTK</i>	Distrofia de bastones y conos
LCA 57	<i>PDE6G</i>	Distrofia de bastones y conos
SLSN 5	<i>IQCB 1*</i>	Distrofia de bastones y conos

Tabla 2. correlación entre genotipos específicos de LCA y su expresión fenotípica.

Aunque la mayoría de los casos de LCA ocurren en pacientes sin ninguna otra alteración a parte de la pérdida de visión, en algunos casos hace falta investigar la participación ocular en la expresión de enfermedades que son sindrómicas. Por tanto, es importante asegurar el diagnóstico con un estudio genético que nos permita identificar formas que cursan con afectación de otros órganos para poder realizar el seguimiento pertinente.

En un paciente pediátrico con severa pérdida visual hay que realizar un diagnóstico diferencial entre diferentes patologías. Entre las entidades recogidas, destacan: Acromatopsia, Ceguera nocturna estacionaria, Albinismo ocular y óculo-cutáneo,

Hipoplasia del nervio óptico, enfermedad de Batten, síndrome de Joubert, enfermedades Peroxisomales, síndrome de Alstrom, y déficit de Cobalamina C [56].

También es interesante la representación espacial respecto el sistema de actuación de los genes implicados en la LCA. (Figura 25).

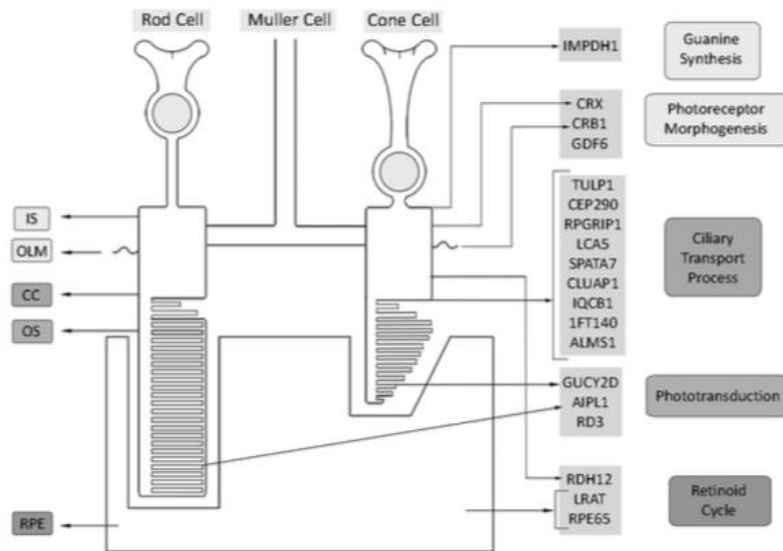


Figura 25. Esquema de la fisiopatología de las diferentes expresiones de la enfermedad Atlas of Inherited Retinal Diseases).

-**Distrofia tapetoretiniana cristalina de Bietti** o Distrofia con depósitos amarillentos birrefringentes en el fondo de ojo [57,58] (Figura 26).

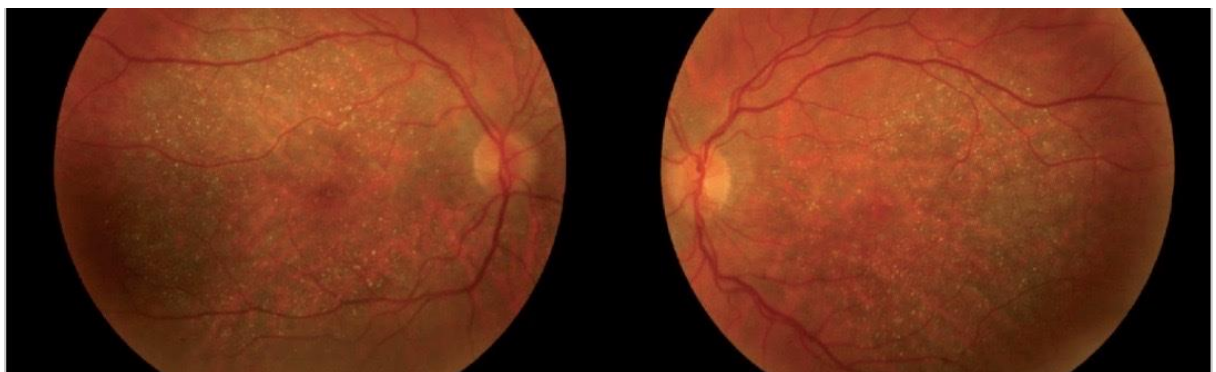


Figura 26. Distrofia tapetoretiniana cristalina de Bietti. Fuente: Guía de la SERV. Diagnostico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.

- **Retinitis punctata albecens** en que en lugar de pigmentación en espículas aparecen depósitos blanquecinos (producidas a mutaciones en el gen RLBP1 que codifica la proteína CRALBP que participa en el metabolismo de la vitamina A y que por ello mejoran especialmente con suplementos con vitamina A [59] (Figura 27).



Figura 27. Retinitis punctata albecens. Fuente: Imágenes del autor cedidas por el HUP La Fe.

- **RP sine pigmento** (son en realidad formas iniciales de RP que suelen poder demostrarse por alteración clara del ERG). Antes de hacer este diagnóstico pensar en otras posibilidades, y tener claro que si el ERG es normal se descarta este diagnóstico.

- **Formas localizadas o segmentarias de RP** Todas estas, a priori tienen mucho mejor pronóstico que las formas más extensas de RP.

- RP en sector (AD): simétrica, bilateral, inferonasal y con reducción leve de la amplitud de la onda b del ERG escotópico,(Figura 28 y Figura 29).
- RP anular o pericentral o circinada o peripapilar, suele ser Autosómica Dominante.

- RP perivenosa o paravenosa, en que las zonas degeneradas están cercanas a las venas [60].
- RP con retina para-arterial preservada, en que la pigmentación en espículas sólo aparece cuando nos alejamos de las arteriolas retinianas [61].
- RP unilateral (a priori dudar de este diagnóstico, ya que es raro, podrían tratarse de portadoras de XLRP con afectación en un ojo por inactivación del X “bueno” en el mismo) [62].

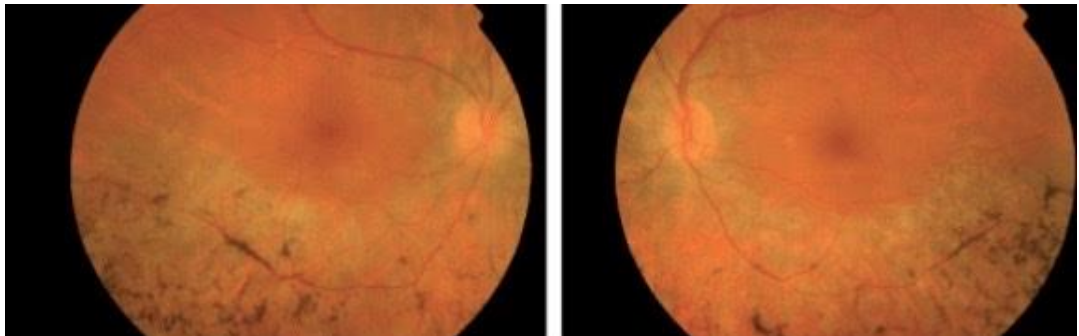


Figura 28. Retinosis pigmentaria en sector. Fuente: Guía de la SERV. Diagnóstico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.

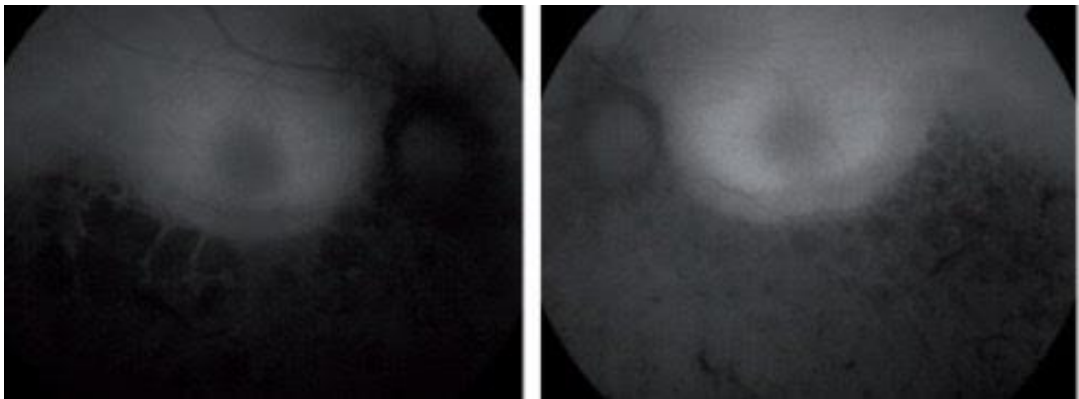


Figura 29. Autofluorescencia. retinosis pigmentaria en sector. Fuente: Guía de la SERV. Diagnóstico diferencial y manejo de enfermedades hereditaria de la retina y coroides. 2013.

1.4.4. Retinosis pigmentaria sindrómica.

Se han asociado más de 30 síndrome a la retinosis pigmentaria entre lo que destacan dos el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet- Bield [63].

-**Síndrome de Usher** (USH) es la forma sindrómica más frecuente y supone 15- 20% de todos los casos de retinosis pigmentaria recesiva, es la causa más común de sordoceguera genética. Este trastorno se caracteriza por la combinación de una afección degenerativa de pérdida de la visión conocida como retinosis pigmentaria, pérdida auditiva neurosensorial (SNHL), en ocasiones, disfunción vestibular. El USH se considera una enfermedad rara porque tiene una baja prevalencia, que oscila entre 3 y 6,2 por 100.000 personas.

Los pacientes de Usher por lo tanto presentan una degeneración progresiva de los FR en la retina, que conduce a una pérdida de la visión periférica. Esta degeneración se atribuye predominantemente a la disfunción de los bastones, aunque los conos suelen degenerar más adelante en el curso de la enfermedad. Los síntomas clínicos pueden variar e incluyen ceguera nocturna (nictalopía) con umbrales elevados de adaptación a la oscuridad, respuestas anormales del electrorretinograma, constricción del campo visual, pigmentación retiniana anormal que incluye espículas óseas periféricas, estrechamiento arterial y palidez del nervio óptico, y predisposición a la miopía y cataratas subcapsulares posteriores[64]. En este caso la retinosis pigmentaria se encuentra asociada a pérdida auditiva, que puede ser profunda desde el nacimiento (tipo I), moderada no progresiva (tipo II) o de aparición más tardía y gradual (tipo III) [65].

El síndrome de Usher es considerado una enfermedad monogenista de herencia autosómica recesiva. Aunque, también se han descrito casos de herencia compleja como digenismo entre PDZD7 Y GPR 98 [66]. Mutaciones en al menos 12 genes causan la aparición de uno de los tres tipos conocidos de Usher. Dependiendo de la mutación, los genes del Usher pueden causar retinosis pigmentaria sin pérdida auditiva[67] [68] o sordera profunda sin retinosis pigmentaria[69–71].

Síndrome Bardet-Biedl. Es una enfermedad genética que afecta múltiples sistemas del cuerpo. Los síntomas son bastante variados e incluyen, entre otros, problemas en la visión (retinosis pigmentosa), dedos extras en las manos y los pies (polidactilia), obesidad, hipoplasia genital (falta de desarrollo genital), problemas en los riñones y problemas de aprendizaje[72,73].

Retinosis pigmentaria y distrofia de conos y bastones. La afectación macular temprana generalmente se presenta primero con ceguera nocturna, seguida de pérdida progresiva de la visión periférica, disminución de la discriminación de colores y pérdida general de la agudeza visual [74]. Estos síntomas suelen ser los que llevan a las personas a buscar atención médica y obtener el diagnóstico de SBB, generalmente en la primera década de la vida. Es más probable que la ERG muestre hallazgos significativos después de los cinco años. Las personas a menudo quedan legalmente ciegas entre la segunda y la tercera década de la vida. La enfermedad de la retina es la característica más penetrante del SBB y afecta hasta al 100% de las personas en algunos estudios [75].

La obesidad central (troncal) se desarrolla en el primer año de vida; el peso al nacer suele ser normal. Se ha informado que el índice de masa corporal medio es de $35,7 \pm 8,0$ kg/m²[76].

La polidactilia postaxial son dígitos adicionales que generalmente se encuentran en el lado cubital de la mano y/o en el lado peroné del pie. La polidactilia mesoaxial también se informa en individuos con variantes patogénicas en *LZTFL1*.

Deterioro cognitivo. Los informes históricos que describen una discapacidad intelectual significativa como una característica destacada no tienen en cuenta las discapacidades visuales.

Hipogonadismo y malformaciones genitourinarias. El hipogonadismo con retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios puede no ser evidente hasta la pubertad [77].

Las mujeres pueden tener anomalías anatómicas que incluyen útero hipoplásico o dúplex, trompas de Falopio y/o ovarios hipoplásicos, vagina septada, atresia vaginal parcial o completa, ausencia de orificio vaginal y/o uretral, hidrocolpos o hidrometrocolpos, seno urogenital persistente y fístula vesicovaginal[78].

La infertilidad es común, pero se sabe que ambos sexos han podido tener hijos biológicos.

Nefropatía. El fenotipo renal del SBB es muy variable y puede incluir anomalías estructurales, hidronefrosis y reflujo vesicoureteral, y enfermedad parenquimatosa renal progresiva que comúnmente se asocia con defectos de concentración urinaria (síntomas de poliuria y polidipsia).

La enfermedad renal estructural incluye anomalías del desarrollo como riñones en herradura, ectópicos, dúplex o ausentes; o enfermedad quística displásica que va desde quistes unilaterales únicos hasta quistes bilaterales múltiples.

Se han informado complicaciones urológicas, incluida la vejiga neurogénica y la obstrucción del flujo de salida de la vejiga, en entre el 5% y el 10% de los adultos [79].

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante contribuyente a la morbilidad y mortalidad en personas con SBB. En un estudio reciente, la ERC estuvo presente en el 31% de los niños y el 42% de los adultos; el 6 % de los niños y el 8 % de los adultos desarrollaron enfermedad renal terminal que requirió diálisis y/o trasplante.

En la mayoría de los niños con SBB con enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4-5), el diagnóstico inicial de enfermedad renal se realizó dentro del primer año de vida y casi todos fueron diagnosticados a los cinco años[79].

Las comorbilidades que incluyen hipertensión (presente en aproximadamente un tercio de las personas con SBB) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pueden afectar la progresión de la ERC.

Por lo menos 14 genes diferentes están sabidamente asociados con SBB y otros cinco genes se están investigando. El diagnóstico se hace con los síntomas que el paciente

presenta y puede confirmarse con estudio genético. La herencia es usualmente autosómica recesiva. No existe cura todavía. El tratamiento depende de los problemas que se presenten.

1.4.5. Pruebas complementarias de la función de la retina

Para el diagnóstico es importante realizar una buena historia clínica, que se debe orientar a la búsqueda de antecedentes familiares y a descartar manifestaciones características de las formas sindrómicas.

Con frecuencia la exploración oftalmológica básica puede ser suficiente para establecer el diagnóstico, pero para los casos menos claros, para cuantificar el daño y para un correcto genotipado, se aconseja realiza una serie de exploraciones complementarias:

Tomografía de coherencia óptica (OCT): La OCT se introdujo en la oftalmología hace más de 20 años y se ha convertido en el estándar para evaluar anomalías anatómicas *in situ* mediante imágenes tomográficas de alta resolución. La OCT de dominio espectral (SD-OCT) ha permitido la visualización de alta resolución de la morfología de la retina, mostrando capas hiperreflectantes claramente distinguibles (Figura 30): vasos coroideos, membrana de Bruch, EPR, zona de interdigitación (IZ), zona elipsoide (EZ), membrana limitante externa (ELM), capa plexiforme externa (OPL), capa plexiforme interna (IPL) y capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL)[80].

Como tecnología de imágenes de retina no invasiva, SD-OCT ha aumentado significativamente nuestra comprensión de los cambios estructurales en la enfermedad de la retina[81] y el método bien establecido ha ayudado a evaluar los cambios morfológicos relacionados con la función de la retina en pacientes con RP. A través de las imágenes de la OCT podemos valorar la función retiniana en ojos RP.

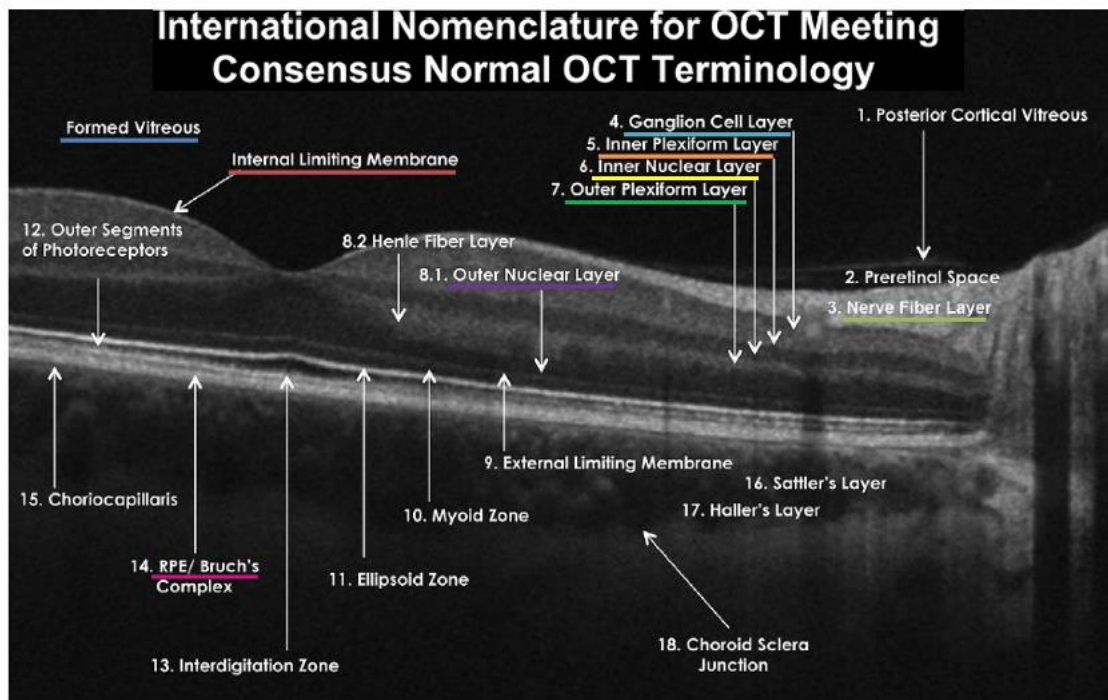


Figura 30. Nomenclatura para puntos de referencia anatómicos normales observados en imágenes SD-OCT .propuesta y adoptada por el Panel de Nomenclatura Internacional para Tomografía de Coherencia Óptica. Retina sana fotografiada con Heidelberg Spectralis. La imagen fue tomada de Staurenghi et al.

La tomografía de coherencia óptica, basada en la interferometría de baja coherencia, es una técnica no invasiva que nos ayuda a estudiar mediante una imagen bi o tridimensional las distintas características de las capas histológicas retinianas, su grosor, así como valorar el espesor, el volumen medio y la anatomía macular.

En la OCT se puede apreciar con bastante definición el daño concéntrico de las capas externas de la retina.

Lo primero que se precia es la pérdida de la línea de interdigitación, luego los segmentos internos de los FR, la capa de elipsoides y por último la limitante externa (Figura 31). También se puede usar para hallar otras características que frecuentemente aparecen en la RP como edema macular, membranas epirretinianas, agujeros maculares, etc (Figura 32) [82].

Si se valora la asociación de la OCT con la agudeza visual, varios estudios relacionan la pérdida de agudeza visual con signos diferentes hallados en la OCT, de modo que hacen referencia al espesor medio macular, correlacionándose negativamente con la agudeza visual en aquellos pacientes que presentan alteraciones de la interfase vitreorretiniana y/o con edema macular; por otro lado los pacientes con pérdida del espesor macular, atrofia macular, la correlación con la agudeza visual sería de manera positiva [83].

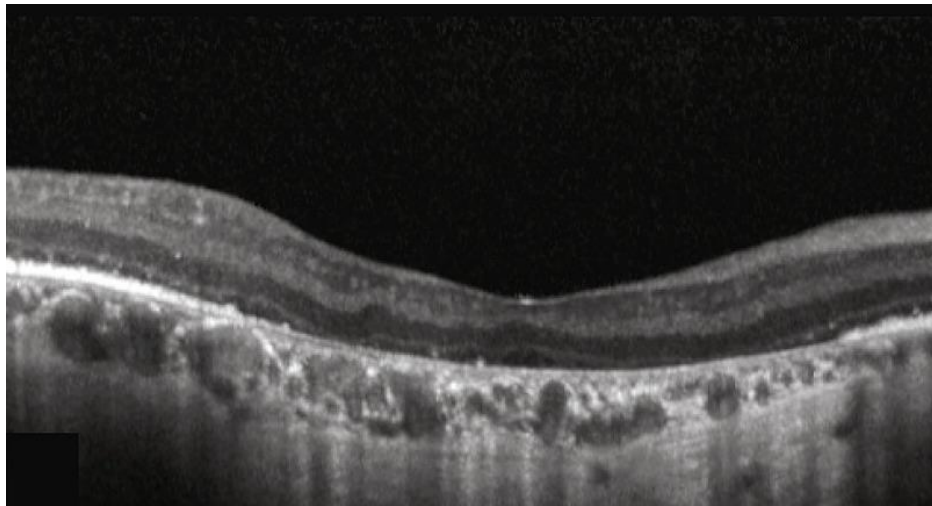


Figura 31. *RP asociado, que muestra una pérdida profunda de los segmentos externos de los fotorreceptores. Pérdida central del EPR y aumento de la visibilidad de la vasculatura coroidea (elaboración propia).*

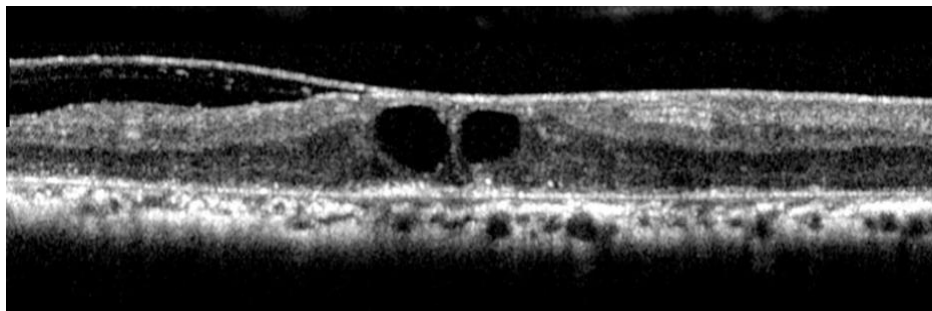


Figura 32. *RP asociado, que muestra membrana epirretiniana. (elaboración propia)*

Autofluorescencia: La autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) puede revelar una alteración que de otro modo sería indetectable en el metabolismo del EPR. Con FAF de longitud de onda corta (SW), utilizando luz azul o verde, la señal emana principalmente

de las moléculas de lipofuscina presentes en el EPR[84]. Por el contrario, el infrarrojo cercano (NIR) -FAF muestra la señal de autofluorescencia que se origina en el EPR y, en menor medida, en la melanina coroidea o fluoróforos relacionados[85].

La FAF se utiliza cada vez más para evaluar y monitorear la progresión de la RP; Un anillo foveal anormal de autofluorescencia aumentada, no visible en la oftalmoscopia, está presente en el 50-60% de los pacientes con RP.

Este anillo hiperautofluorescente representa una zona de transición entre la función retiniana normal y anormal; por tanto, la función es relativamente normal dentro del anillo y ausente fuera del anillo (Figura 33).

El anillo autofluorescente en sí corresponde a un área de disgenesia del segmento externo y producción de lipofuscina, con adelgazamiento progresivo de la retina, generalmente acompañado por la pérdida de la zona elipsoide en el borde interno del anillo o cerca de él. La autofluorescencia suele mostrar un característico doble halo, con un anillo autofluorescente rodeando el centro de la macula [86].

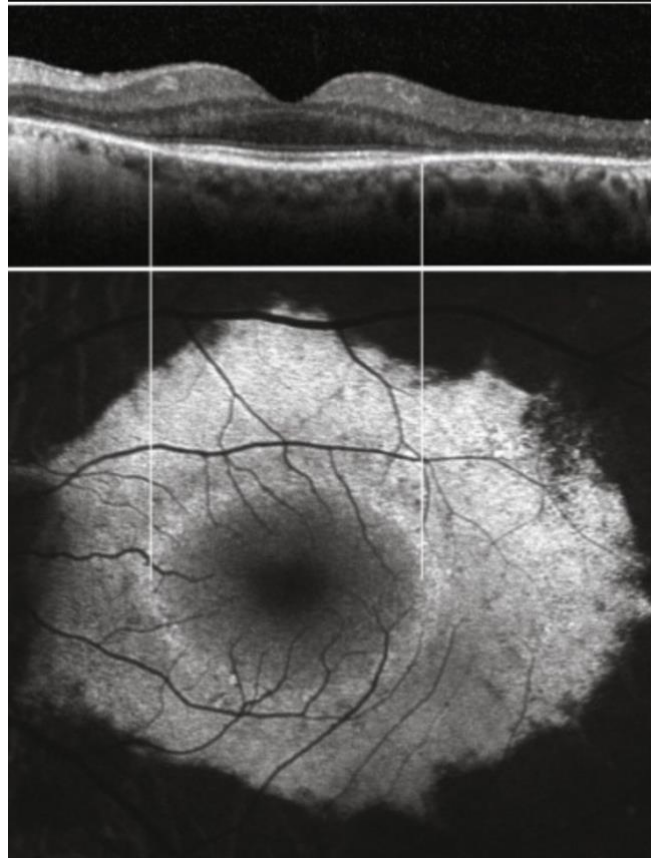


Figura 33. SD-OCT y FAF en RP.

Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral horizontal (SD-OCT; panel superior) e imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) del ojo izquierdo de un paciente con RP. (imagen elaboración propia).

Campimetría: La perimetría es la técnica de exploración del campo visual. Siendo por tanto ésta la técnica que se emplea para la detección y el seguimiento de la evolución del daño funcional producido por la RP. La perimetría mide la sensibilidad luminosa diferencial o capacidad del sujeto para distinguir un estímulo de luz respecto a la iluminación de fondo. La perimetría puede ser cinética, que utiliza un estímulo móvil de luminancia o intensidad conocida desde un área sin visión hasta un área con visión; o estática, que supone la presentación de estímulos no móviles de diversa luminancia en la misma posición para obtener un límite vertical del campo visual. La perimetría estática automatizada es la técnica más utilizada en la actualidad a nivel mundial para la evaluación del campo visual. Genera resultados menos variables que la perimetría cinética

y proporciona perimetrías de mayor calidad que pueden ser interpretadas por los profesionales con un entrenamiento menos exhaustivo. Los perímetros estáticos proporcionan datos numéricos, lo que permite además una comparación automática con la base de datos.

El objetivo de la perimetría es poder detectar la disminución de la sensibilidad del campo visual en una etapa temprana de la enfermedad y poder seguir este defecto a lo largo del tiempo. Un perímetro determina el umbral de sensibilidad (el punto menos brillante que se detecta durante la prueba) en múltiples puntos del campo visual, lo debe realizar en un periodo de tiempo razonable y presentar los resultados de forma comprensible.

Es característico que desarrollen escotomas periféricos que progresen hasta formar un escotoma anular concéntrico. Muchos pacientes con RP no son conscientes del escotoma anular o de la contracción del campo, por lo que agradecerán que el médico les explique el resultado de la perimetría [87].

Microperimetría: La microperimetría (MP) permite ver, en tiempo real, la retina bajo examen con luz infrarroja y, a la vez, proyectar un estímulo de luz definido sobre un punto individual seleccionado. Debido a que se proyecta la luz únicamente en los puntos anatómicos previamente seleccionados, y es independiente de la fijación y de cualquier otro movimiento ocular, el examinador obtiene la respuesta funcional del área seleccionada. Por lo tanto, la MP nos ofrece, en un mismo aparato, técnicas funcionales de medida de la sensibilidad retiniana con técnicas estructurales de visualización del fondo de ojo.

La MP posibilita la localización y estabilidad de pacientes con fijaciones excéntricas o extrafoveales, secundarias a compromiso macular, eliminando los errores generados por pérdidas de fijación[88]. Además, en la MP, podremos también precisar la detección del tamaño y la forma de los escotomas, sirviendo esto para utilizar programas de entrenamiento y controlar la fijación en pacientes con patologías. También supera a la perimetría convencional en pacientes con visiones bajas, en los cuales tiene una baja sensibilidad en detectar escotomas pequeños, menores de 5 grados [89,90].

Basada en estas técnicas de perimetría estática, el primer MP del 1982, utilizó el Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO) (Rodestock, Dossenheim; Alemania).

Los nuevos modelos siguen basándose en los mismos principios con bastantes mejoras tecnológicas (Tabla 3).

	Nidek MP-1/MP-1S ^a	Nidek MP-3/MP-3S ^a	MAIA/S-MAIA ^a 2nd generation	Optos OCT/SLO	Compass
Background luminance, cd/m ²	Mesopic: 1.27 Scotopic: 0.0025	Photopic: 10 Mesopic: 1.27 Scotopic: 0.00095	Mesopic: 1.27 Scotopic: <0.0001	Photopic: 10	Photopic: 10
Maximum stimulus intensity, cd/m ²	Mesopic: 128 Scotopic: 0.25	Photopic: 3183.1 Mesopic: 319.58 Scotopic: 0.096	Mesopic: 318 Scotopic: 2.54 ^b	125	3,183.1
Dynamic range, dB	0–20	0–34 (photopic and mesopic) 0–24 (scotopic)	0–36	0–20	0–50
Fundus field of view	45°	45°	36°	29.7°	60°
Fundus image	B&W IR (live feedback) Colour (results display)	B&W IR (live feedback) Colour (results display)	B&W SLO	B&W SLO	Colour, IR, red-free
Fundus image resolution	768 × 576 pixels (B&W); 1,392 × 1,038 pixels (colour)	768 × 576 pixels (B&W); 4,290 × 2,800 pixels (colour)	1,024 × 1,024 pixels	512 × 512 pixels	2,592 × 1,944 pixels
Threshold strategy	4-2; 4-2-1 staircase, and others including manual	4-2; 4-2-1 staircase	4-2 staircase Suprathreshold tests	4-2; 4-2-1 Staircase and others including suprathreshold	4-2, ZEST
Stimulus duration, ms	100–2,000	100, 200	200	200, 300	200
Stimulus size	Goldmann I–V	Goldmann I–V	Goldmann III	Goldmann I–V	Goldman III
Normative data	Provided for mesopic (local defect maps)	Absent	Provided for standard grid use in mesopic (macular integrity index)	Absent	Provided
Fixation tracking speed, Hz	25	30	25	8	25
Biofeedback training	Yes	Yes	Yes	No	No
Importing of images	Yes (images and OCT)	No	No	Yes (OCT)	No

B&W, black and white; IR, infrared; ZEST, zippy estimation by sequential testing; SLO, scanning laser ophthalmoscope.
^a References to scotopic features relate to the scotopic version of the device.
^b Units based on scotopic luminosity function.

Tabla 3. Resumen de características de los microperímetros disponibles comercialmente.

En el 2009, el MAIA (Macular Integrity Assessment) (Centervue, Padua, Italia) con retinografía en blanco y negro, ofrece una fuente SLO que presenta un tamaño de imagen de 36 grados con una resolución de 1024x1024 pixeles (relación pixel a grado de 0,0356) debido a su foco automático y permitiendo una corrección del error refractivo entre -15 y +10 D (Figura 34).

Las características del MAIA son:

- una luminancia de foco de 1,27 cd/m²
- una intensidad máxima de 318 cd/m²

- rangos de estímulos 0 - 36 dB
- tipo de examen estático
- tamaño del estímulo Goldmann III
- campo de la perimetría de 20 grados
- no dispone de perimetría escotópica.

El MP de evaluación de la integridad macular MAIA está diseñado para usarse como un dispositivo de diagnóstico para ayudar en la detección y manejo de enfermedades que afectan a la mácula.



Figura 34. Equipo MAIA (Macular Integrity Assessment Device) visualización de la pantalla explicativa de inicio. Tomada de [Topcon, 2010].

El MAIA es capaz de proporcionar mediciones de sensibilidad del umbral de luminancia, de estabilidad y sitio de la fijación, así como imágenes confocales de la retina. Para tener fiabilidad en la prueba deberemos tener en cuenta la iluminación y la adaptación del sujeto, además de conocer las características y las condiciones de cada prueba que nos plantea el instrumento. Dependiendo del estímulo sabremos qué mecanismo tiene más probabilidad de responder. Al tratarse de un estímulo luminoso blanco, medimos de preferencia la respuesta del canal parvocelular acromático.

El MP MAIA analiza la función retiniana mediante la combinación de tres técnicas diferentes: imagen de la retina, análisis de la sensibilidad y análisis de la fijación

- **Imagen de la retina:** El MAIA proporciona la visualización de la retina al incorporar un sistema SLO, técnica confocal de alta resolución para visualizar la retina y sus anomalías. No necesita midriasis farmacológica ni utiliza flash; puede visualizarse a través de medios semitransparentes.

- **Análisis de la sensibilidad:** El examen de sensibilidad mide el umbral incremental de luminancia con un estímulo que aparece cada 200 ms (milisegundos), con tamaño 26 minutos de arco, que permite al paciente verlo con facilidad y obtener información detallada del campo visual mientras mantiene la mirada en un estímulo de fijación de color rojo y de un diámetro de 1° (Figura 35).

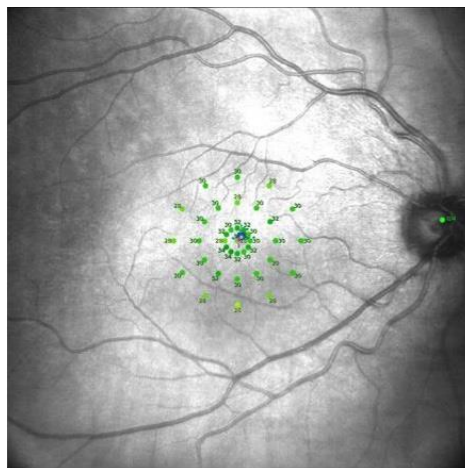


Figura 35. microperímetro de evaluación de la integridad macular.

37 puntos de los valores umbrales que nos ofrece el examen experto de sensibilidad MAIA (Macular Integrity Assessment Device).

El MAIA nos da la oportunidad de elegir entre dos estrategias: el Fast Exam o el Expert Exam. El examen rápido discrimina entre normal, sospechoso o fuera de lo normal y el examen completo examina la sensibilidad retiniana en detalle.

Para poder medir en un área específica la sensibilidad retiniana mínima se sigue una “estrategia de proyección” la cual proyecta varias veces un estímulo en un punto con diferentes intensidades. El MAIA realiza tres tipos distintos de estrategias:

- Estrategia de umbral completa 4-2: Es la estrategia más utilizada con una duración de 5,5 minutos. Realiza un aumento progresivo del estímulo de 4 dB hasta que es detectado y luego lo disminuye en 2 dB hasta que de nuevo no es detectado.
- Estrategia de 4 niveles fijos (4-LF): Su duración es de 2,5 minutos y se utiliza en enfermos con patología retiniana. Proyecta 4 estímulos de intensidades de 25 dB, 15 dB, 5 dB y 0 dB. El resultado de la sensibilidad se clasifica en “buena”, “media”, “mala” o “con escotoma”.
- Estrategia búsqueda de escotoma (Scotoma Finder): Se utiliza en enfermos con afectación visual central severa. Su duración es de 1,5 minutos, proyectando estímulos de 0 dB conseguimos visualizar la progresión de la zona “ciega”, ya que no mide el umbral real, sino que presenta como respuesta o “visto en 0 dB” o “no visto en 0 dB”.

-Análisis de fijación: Mediante este examen conseguiremos la información referente a las características de fijación del paciente representadas en una nube de puntos. El MAIA utiliza el sistema de seguimiento de la fijación o Eye Tracker para conseguir detectar las pérdidas de fijación y corregirlas para que el estímulo medido siempre caiga en la posición retiniana correcta. Se genera una señal de alarma de audio cuando se pierde el seguimiento ocular para atraer la atención del operador.

El examen de fijación se evalúa con dos parámetros diferentes: con los índices de estabilidad de fijación P1 y P2, o con el análisis de la BCEA (Bivariate Contour Ellipse Area, Área de la elipse de contorno bivariada de fijación).

-Análisis de la integridad macular: El índice de integridad macular nos ofrece un valor numérico que, comparado con una base normativa ajustada por edad, nos describe la probabilidad de que las respuestas sean normales, sospechosas o anormales. El instrumento clasifica los pacientes como (Figura 36) [90]:

- normales, si la pérdida de sensibilidad es menor del 40%;
- sospechosos, si la pérdida se encuentra entre el 40 y 60%;
- anómalos, si la pérdida es mayor al 60%.

También se indica el Average Threshold o promedio del valor umbral de sensibilidad (en dB) y se compara con la base de datos normativa.

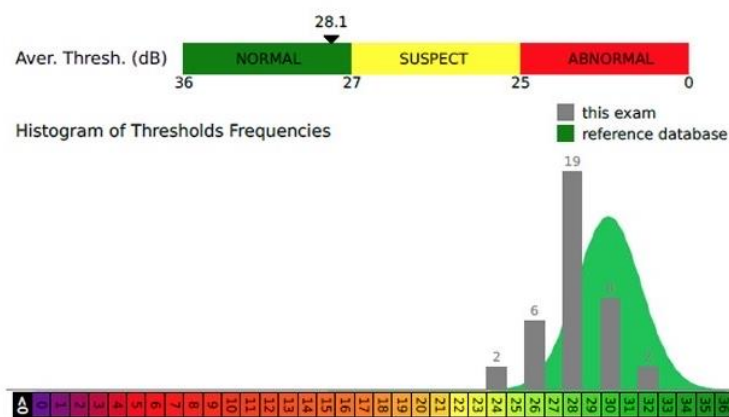


Figura 36. Representación del análisis de la integridad macular.

Se encuentra dentro de los valores normales (en la parte superior). Umbral promedio (Average Threshold) y gráfico con respecto a los valores de referencia (en la parte inferior).

Finalmente, con todos los datos obtenidos, el MAIA genera un informe donde recoge el centro de realización, los datos del paciente, la imagen del SLO, los puntos obtenidos en distintos colores según su sensibilidad (normal, sospechoso y anormal), el mapa de sensibilidad y de fijación, la gráfica del umbral promedio y los valores obtenidos respecto a los de referencia, los BCEA y la gráfica de fijación.

Electrofisiología: el electrorretinograma se altera muy precozmente [35]. El electrorretinograma en campana de Ganzfeld es sensible incluso a afecciones leves de los FR. Los hallazgos más característicos son la alteración de la curva de adaptación a la oscuridad y la reducción de la respuesta de bastones en el electrorretinograma de campo completo. En casos avanzados, cuando la macula ya está afectada, también se altera la respuesta de los conos.

Estudio genético: los avances en los análisis genéticos permiten detectar la mutación causal entre un 40-70% de los casos aproximadamente. En la gran mayoría de casos no existe un tratamiento específico para la RP, y solo se puede actuar si aparecen algunas complicaciones asociadas que pueden ser tratadas. Tal es el caso de las cataratas, edema macular, membrana epirretiniana, etc.

La característica principal de las DHR son su elevada heterogeneidad tanto clínica como genética. El diagnóstico genético de las DHR es complicado debido a esta elevada heterogeneidad. Los cuadros clínicos pueden solaparse en función de la edad a la que se diagnostica al paciente. Por otra parte, se conocen 271 genes diferentes causantes de DHR. Por si esto fuera poco, un mismo gen puede causar entidades clínicas distintas y, en algunos genes, mutaciones de distinta naturaleza pueden dar lugar a patrones de herencia distintos.

La secuenciación de todos los genes conocidos responsables de DHR permite el diagnóstico molecular de entre el 40 y 70% de los pacientes.

Por otra parte, los estudios genéticos realizados en población española desde hace 30 años han permitido tener una visión global muy aproximada de la epidemiología genética de las DHR en España.

- Para las DHR de herencia autosómica recesiva los genes más frecuentemente mutados son: ABCA4 Para las distrofias de conos y bastones y enfermedad de Stargardt. El USH2A para la retinosis pigmentaria.

- Para las DHR de herencia autosómica dominante: El Gen PRPH2 para las distrofias de conos y bastones, y los genes RHO, PRPF31 para la retinosis pigmentaria.
- Para las DHR de herencia ligada al cromosoma X: El Gen RPGR para la retinosis pigmentaria.

En años pasados se realizaba el análisis de los genes relacionados con las DHR uno a uno mediante secuenciación Sanger. Esto hacía que el diagnóstico genético exhaustivo de las DHR fuera inabordable para cualquier laboratorio asistencial e incluso de investigación. En los últimos años, la aparición de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha supuesto una revolución en el campo.

La NGS se basa en: secuenciar regiones del genoma cortas (150-200 pares de bases), alinear esas secuencias frente a la secuencia consenso del genoma humano, unir esas secuencias mediante programas informáticos, detectar las variantes encontradas en el paciente respecto al genoma de referencia, interpretar la patogenicidad de esos pacientes, y se requiere una buena profundidad de cobertura para que los datos sean fiables.

Todo esto permite secuenciar un número muy elevado de genes (e incluso el exoma o el genoma completo) en varios pacientes a la vez y el tiempo de análisis se reduce considerablemente.

A pesar de que los tiempos de trabajo en el laboratorio se reducen considerablemente, requiere mucho trabajo de análisis posterior de los datos.

Alrededor del 40-50% de los pacientes con DHR no tiene diagnóstico genético a pesar de estudiar todos los genes conocidos. Por otra parte, en alrededor de un 10-20% de las DHR autosómicas recesivas solo se encuentra una de las dos mutaciones responsables de la enfermedad.

El diagnóstico genético es fundamental para poder realizar un correcto asesoramiento genético, acceder a programas de diagnóstico prenatal y preimplantacional y recibir futuros tratamientos basados en la terapia génica.

Recientemente, se ha aprobado el primer fármaco basado en terapia génica (voretigén neparvovec, Luxturna®) para pacientes afectados de RP o amaurosis congénita de Leber [91]. En concreto, es útil solo en aquellos pacientes que presentan una mutación bialélica del gen *RPE65* y que además tienen células retinianas viables [91]. Voretigén neparvovec, para alcanzar a las células diana, precisa ser inyectado en el espacio subretiniano por lo que es necesario hacer una vitrectomía *pars plana* para su administración.

A pesar de que la mutación bialélica en *RPE65* es muy poco frecuente, la irrupción de voretigén neparvovec ha puesto de manifiesto que es posible obtener de forma efectiva un beneficio terapéutico mediante la modificación de un gen. Este hecho ha supuesto un importante impulso para la investigación, y en la actualidad existe un número creciente de fármacos basados en terapia génica en diferentes fases de investigación clínica o preclínica, que en próximos años podrían llegar ser aprobados [92].

Existen otras muchas líneas de investigación que están ofreciendo resultados prometedores, como la terapia celular/ingeniería de tejidos, los implantes retinianos electrónicos, etc. [93].

También es importante la investigación en terapias que independientemente de la mutación causal, permitan el rescate de los FR.

Por supuesto, no debemos olvidar que muchos pacientes pueden beneficiarse de medidas de apoyo psicológico y social, así como de ayudas de baja visión.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

En diferentes estudios se han relacionado las alteraciones estructurales y funcionales oculares como posibles marcadores tanto de inicio, como de progresión de las Distrofias hereditarias de la retina, entre ellas la retinosis pigmentaria. Planteamos las siguientes hipótesis:

H1) Existen biomarcadores oftalmológicos en la retinosis pigmentaria de la retina.

H2) Debido a esto, la optimización del análisis y estudio de estos biomarcadores mejoraría el diagnóstico, evolución y tratamiento de la retinosis pigmentaria de la retina.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es estudiar los biomarcadores oftalmológicos en la retinosis pigmentaria.

Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Analizar las alteraciones estructurales de la retina y coroides de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.
2. Analizar las alteraciones funcionales de la retina y coroides de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.
3. Esclarecer la correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares con el grado de deterioro visual de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.
4. Describir las mutaciones genéticas más frecuentes entre los pacientes con retinosis pigmentaria.

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. Diseño del estudio

Este trabajo estudió los biomarcadores en la RP comparándolos con un grupo control, durante los años 2020-2022, siendo realizado por la sección de retina, del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, centro de referencia para numerosas especialidades dentro y fuera de la Comunidad Valenciana. Es un hospital de titularidad y gestión pública con cerca de 50 años de historia.

El hospital es el centro del Departamento de Salud Valencia La Fe, responsable de la atención sanitaria de 300.000 habitantes. A esta población se suman pacientes de otros departamentos que acuden al hospital por su carácter de referencia.

En este trabajo se realizó un estudio observacional de casos (pacientes con RP) y controles (pacientes sin RP).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo y sujetos a los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl 2008), en el convenio del consejo de Europa de los derechos humanos, Buenas Prácticas Clínicas (GCP del inglés *Good Clinical Practice*) y demás normativa regulatoria aplicable a la investigación biomédica.

Según la resolución 008430 de 1993 artículo 11 esta investigación se consideró de riesgo mínimo para los participantes ya que no se realizó intervención en variables biológicas, conductuales o sociológicas. No se consideró que existieran conflictos de interés.

Se obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. (**Anexo B**).

4.2. Población a estudio

4.2.1. Criterios de inclusión de los casos.

- Diagnóstico de RP con confirmación clínica, electrofisiológica y/o genética.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Que hayan firmado consentimiento informado para participar en el mismo (**ANEXO A**).

4.2.2. Criterios de exclusión de los casos.

- Pacientes con uveítis, por ser una inflamación ocular que afecta a la úvea, pudiendo provocar pérdida de agudeza visual por edema macular similar al provocado por la RP.
- Pacientes con degeneración macular asociada a la edad, patología retiniana adquirida con importante deterioro de la macula similar a otras distrofias retinianas.
- Otras maculopatías con edema macular.

4.2.3. Criterios de inclusión de los controles.

- Individuos sin patología sistémica.
- Individuos sin patología ocular.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Que hayan firmado consentimiento informado para participar en el mismo.

Los sujetos considerados aptos para participar en el estudio debieron:

- Ser capaces de comprender y cumplir los requisitos, instrucciones y restricciones del protocolo.
- Tener probabilidades de finalizar el estudio según lo previsto.

- Ser considerados candidatos adecuados para participar en un estudio clínico de investigación (por ejemplo, sin toxicomanía activa, ni enfermedad orgánica importante aguda).

Retirada del estudio

Fueron retirados del estudio los pacientes que solicitaron la retirada del consentimiento y los que no cumplieron los criterios de inclusión/exclusión.

Los sujetos pudieron interrumpir voluntariamente su participación en este estudio en cualquier momento.

El investigador, basándose en su criterio, también pudo interrumpir la participación de un sujeto en este estudio.

No se reemplazaron a los sujetos retirados.

Los sujetos pudieron retirarse prematuramente del estudio por alguno de los siguientes motivos:

- Incumplimiento del sujeto o del investigador
- Petición del sujeto, investigador o promotor

Los sujetos no fueron obligados a explicar el motivo de la retirada. Sin embargo, el investigador debió documentar los motivos de la retirada, o la falta de motivo, en la historia clínica.

El investigador hizo todo lo posible para continuar con el seguimiento de los sujetos que se retiraron del estudio.

4.3.Tamaño muestral y procedimiento de muestreo

En cuanto al tamaño muestral, se incluyeron en el estudio los primeros 50 ojos de pacientes con RP (casos) y los primeros 50 ojos de individuos sanos (controles), consecutivos, que cumplieron con los requisitos especificados a partir de la fecha de inicio

del estudio; y con un error tipo I del 0.05 teniendo en cuenta que el porcentaje esperado de abandonos es del 5%.

4.4. Variables

Las variables a estudio se clasificaron en:

Variables independientes:

- Datos generales:
 - Edad: variable cuantitativa discreta (años).
 - Sexo: variable nominal dicotómica (hombre/mujer).
 - Ojo: variable nominal dicotómica (derecho/izquierdo).

Variables dependientes:

- Datos clínicos:
 - Mejor agudeza visual corregida (MAVC): variable cuantitativa discreta (intervalo de 0,01 a 1).
- Datos de DHR:
 - Tipo de RP: variable nominal (RP típica/RP atípica).
 - Tiempo de evolución de la RP: variable cuantitativa (años).
- Datos de la OCT macular:
 - Interrupción de la línea de los elipsoides: variable nominal (presente/ausente).
 - Presencia de puntos hiperreflectivos (PH): variable nominal (PH en retina externa central, PH en retina externa extrafoveal, PH coroideos).
 - Grosor coroideo a nivel subfoveal: variable cuantitativa (μm).
 - Grosor macular central a nivel foveal: variable cuantitativa (μm).

- Fluido intrarretiniano: variable nominal (presente/ausente).
- Datos de Autofluorescencia:
 - Presencia de atrofia: variable nominal (patrón 1, 2 y 3).
- Datos del CV
 - Índice de campo visual (VFI): variable cuantitativa (%).
 - Desviación media (DM): variable cuantitativa (%).
- Datos del MAIA
 - Sensibilidad macular, se usaron 37 puntos de estimulación en un área de 10º centrados sobre la fóvea, usando la estrategia 4-2: variable cuantitativa (dB).
- Datos de mutaciones genéticas.

Las variables fueron todas cuantitativas discretas o continuas y se tomaron como unidades las reconocidas internacionalmente.

4.5. Procedimiento del estudio y recogida de datos

La obtención de datos se realizó en la primera visita. Las exploraciones se llevaron a cabo en los dos ojos.

Los pacientes fueron programados para ser sometidos a una revisión oftalmológica y si cumplían los criterios de inclusión del estudio se les invitaba a participar, informándoles sobre el mismo y dándoles el documento de información y consentimiento para que lo leyeran con detenimiento y lo firmaran. **(Anexo A)**

Los datos recogidos y procesados hacen alusión a número de ojos, no a individuos, puesto que nuestros pacientes sufrían RP en ambos ojos.

A todos los individuos se les informó del estudio y una vez entendido por su parte y resueltas todas las interrogantes que pudieran tener, se procedió a la realización de un protocolo exploratorio a través del cual obtuvimos una precisa anamnesis, un estudio oftalmológico, y finalmente recogida de toda la información obtenida.

Se realizó una separación de los participantes en dos grupos:

- 1) Grupo con retinosis pigmentaria: Este grupo se formó por individuos con RP, que se obtuvieron de pacientes que acudían a revisión a consultas de oftalmología.
- 2) Grupo Control: Este grupo se formó por individuos sanos, que se obtuvieron de pacientes que acudían a revisión a consultas de oftalmología.

Los datos principales se obtuvieron de la agudeza visual, OCT, CV y microperimetría-MAIA. Los datos complementarios se obtuvieron de la exploración neurofisiológica y genética. Todos ellos fueron recopilados en una planilla diseñada para tal fin, identificando cada caso únicamente mediante un código (número latino) asignado por el investigador.

El nombre del paciente no apareció en ninguna publicación o comunicación de los resultados del estudio.

Se permitió el acceso a la documentación, en caso necesario, a las Autoridades Sanitarias y Comisión de Investigación en caso de que solicitaran una inspección del estudio.

La documentación generada en el registro se guardó en un lugar seguro designado por el investigador, en un archivo, con el fin de garantizar su mantenimiento y estuvo disponible para las autoridades competentes en caso de que lo soliciten durante un tiempo no inferior a 5 años.

4.5.1. Anamnesis.

En el estudio se incluyó una anamnesis concisa y detallada de todos los sujetos que participaron:

- Obtención de datos demográficos: Nombre y apellidos, teléfono de contacto, SIP, edad, sexo, raza, lugar de nacimiento.
- Antecedentes personales: Alergias y otras enfermedades de interés. Enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión.
- Antecedentes oftalmológicos: Cirugías previas oculares, otras patologías oculares (corneales, maculares, de retina), número de fármacos a nivel ocular.
- Antecedentes familiares: Familiares de primer orden (padres, hermanos, tíos, abuelos) con patología de RP.
- Hábitos de vida: Toma de alcohol, drogas, tabaco.

A todos los participantes se les realizó una exploración oftalmológica, en consultas externas matutinas, en ambos ojos y constó de:

4.5.2. Medición agudeza visual.

La AV se midió en el optotipo del sistema decimal (Tabla 4). Se empleó el proyector de optotipos Topcon ACP-8, de Corporación Topcon, Japón, a 6 metros del paciente.

Decimal
1.6
1.25
1.0
0.80
0.63
0.50
0.40
0.32
0.25
0.20
0.16
0.125
0.10
0.08
0.06
0.05
0.04
0.03
0.025
0.020
0.016
0.0120
0.010

Tabla 4. Medición agudeza visual en escala decimal.

Aquellas agudezas visuales inferiores a 0,1 (como cuentas dedos, movimiento de manos...) se registraron como 0,01 y las iguales o menores a percepción de luz, no se incluyeron en los cálculos.

4.5.3. Tomografía de Coherencia Óptica

Las imágenes de tomografía de coherencia óptica se realizaron con Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) como sistema Spectral Domain OCT (SD-OCT, traducción al español: «dominio espectral») (Figura 37).

Spectralis OCT utiliza una longitud de onda de 840 nm e incluye la modalidad enhanced depth imaging (EDI, traducción al español: «imagen de profundidad mejorada») para la mejora de la adquisición de imágenes de las capas externas de la retina y coroides.

Se empleó el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) como sistema SD-OCT, con el protocolo de adquisición de imágenes: Retina – polo posterior con unos cortes múltiples de 9 mm de longitud a lo largo del meridiano horizontal y centrado en la fovea. Esta alta definición permitió una visualización nítida de las capas retinianas, así como de las estructuras más profundas como coroides-esclera.

A continuación, describimos las distintas estructuras que procedemos a medir en este trabajo mediante la OCT: el grosor macular central, el grosor coroideo; y objetivar la disrupción de los elipsoides y la presencia de puntos hiperreflectivos y fluido intrarretiniano.



Figura 37. Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania). Fuente: HUP la Fe.

4.5.3.1. Grosor macular central (GMC)

La medición del grosor macular se hizo con caliper, desde la membrana limitante interna hasta el epitelio pigmentario de la retina a nivel foveal, como se ve en la imagen línea roja (Figura 38).

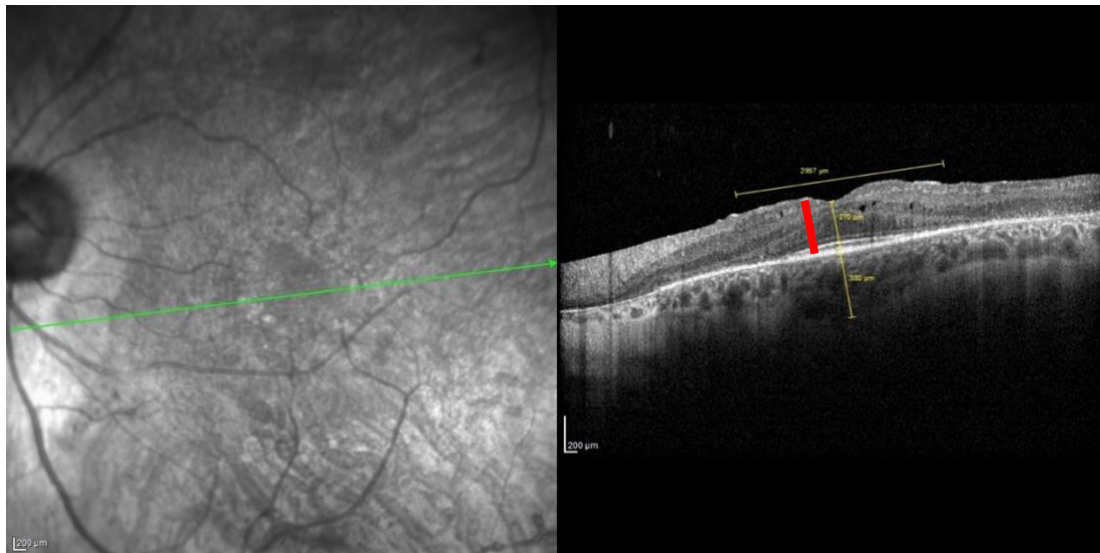


Figura 38. Medición del grosor macular central (elaboración propia).

4.5.3.2. Grosor Coroideo (GC)

La medición del grosor coroideo se hizo desde el epitelio pigmentario de la retina a nivel foveal, hasta la esclera, como se ve en la imagen línea azul (Figura 39).

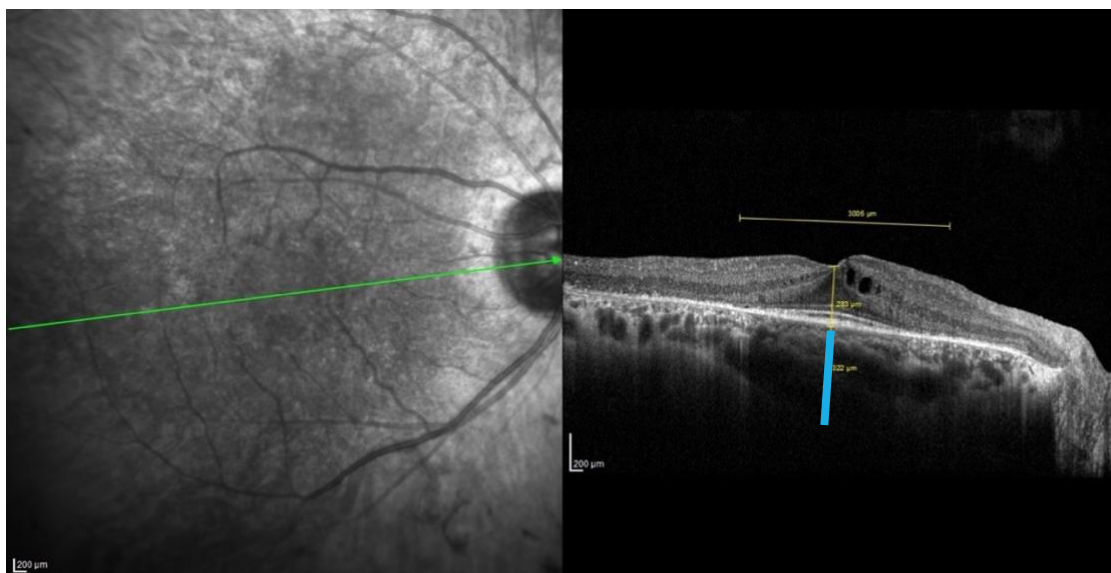


Figura 39. Medición del grosor coroideo (elaboración propia).

4.5.3.3. Disrupción de los Elipsoides

Se consideró que existía disrupción de los elipsoides cuando se perdió la continuidad de la línea hiperreflectiva de los elipsoides a nivel foveolar (flechas blancas) (Figura 40).

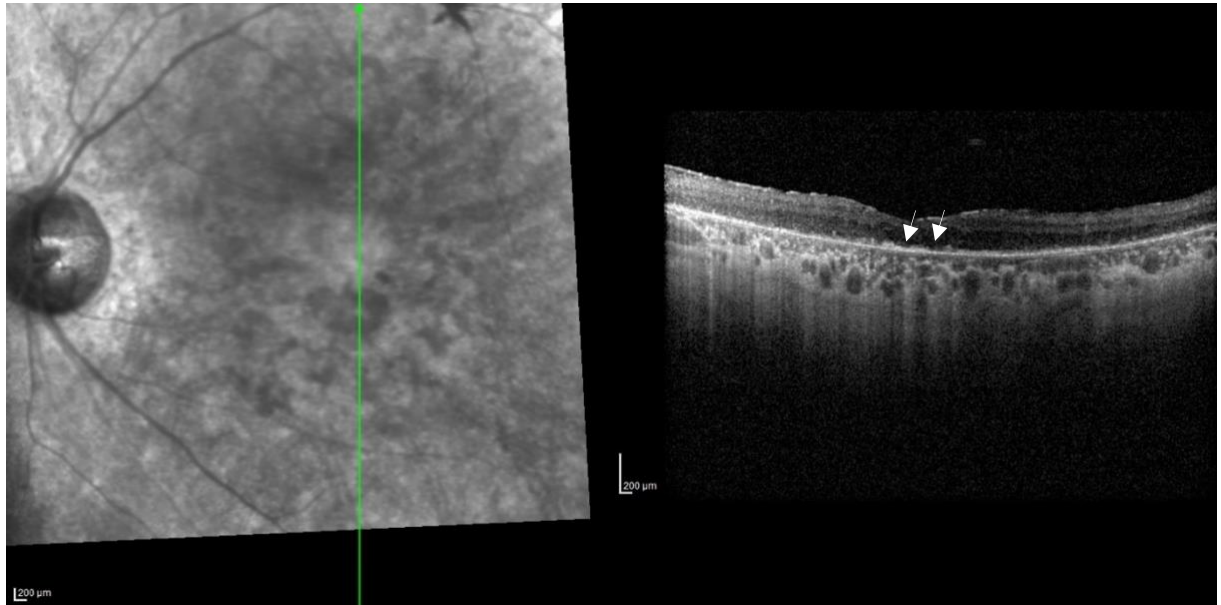


Figura 40. *Análisis de la disrupción de los elipsoides (elaboración propia).*

4.5.3.4. Puntos hiperreflectivos (PH)

Los puntos hiperreflectivos en la OCT, se caracterizaron en tres distintos grupos (Figura 41):

1. PH en la retina externa en los 3 mm centrales (flechas verdes).
2. PH en la retina externa por fuera de los 3 mm centrales (flechas naranjas).
3. PH en la coroides (flechas rojas).

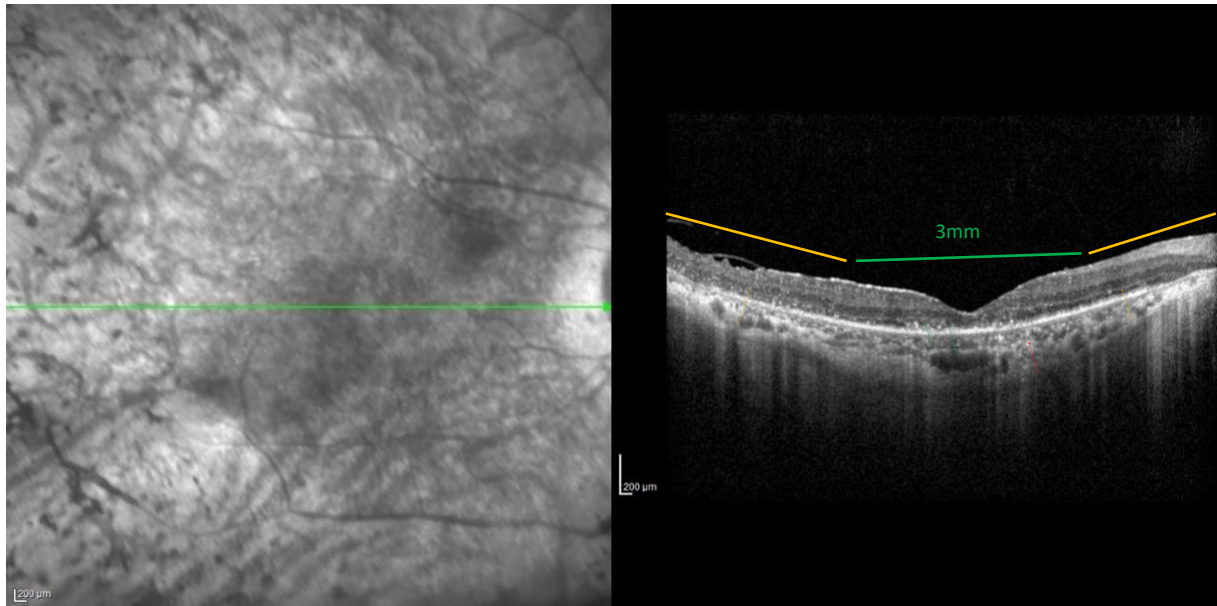


Figura 41. *Análisis de los puntos hiperreflectivos (elaboración propia).*

4.5.3.5. Edema macular, Fluido intrarretiniano

La presencia de lesiones hiporreflectivas subfoveolares, características de edema macular en los pacientes con RP. En nuestro trabajo se recogió la dicotomía de presencia o no de fluido intrarretiniano (Figura 42).

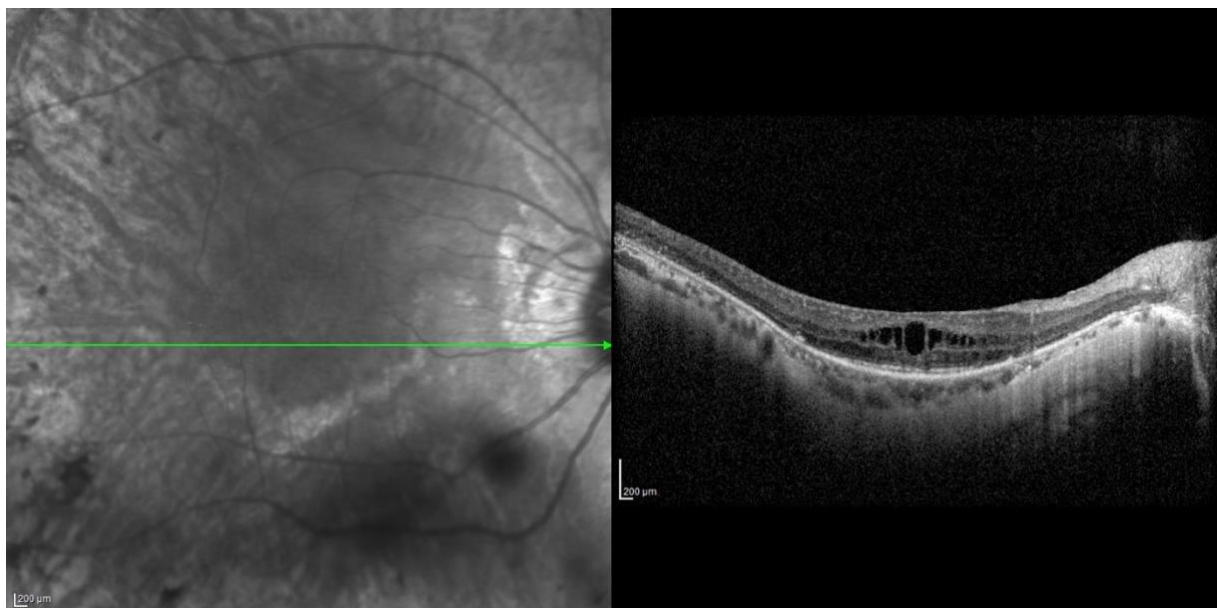


Figura 42. *Análisis del fluido intrarretiniano (elaboración propia).*

4.5.4. Autofluorescencia

Las imágenes de autofluorescencia se obtuvieron utilizando un láser de escaneo confocal oftalmoscopio Spectralis (Heidelberg Retinal Angiograph 2 [HRA2]; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), con lente de 55º. Con las imágenes de FAF se categorizaron a los pacientes con RP en dos grupos (pericentral y típico) según el fondo de ojo características de autofluorescencia. La **RP típica** se caracterizó por la degeneración generalizada del EPR en la periferia, con un borde claro entre la periferia y la región macular, mientras que la **RP pericentral** se caracterizó por la atrofia prominente del EPR localizada cerca de las arcadas de los vasos (Figura 43).

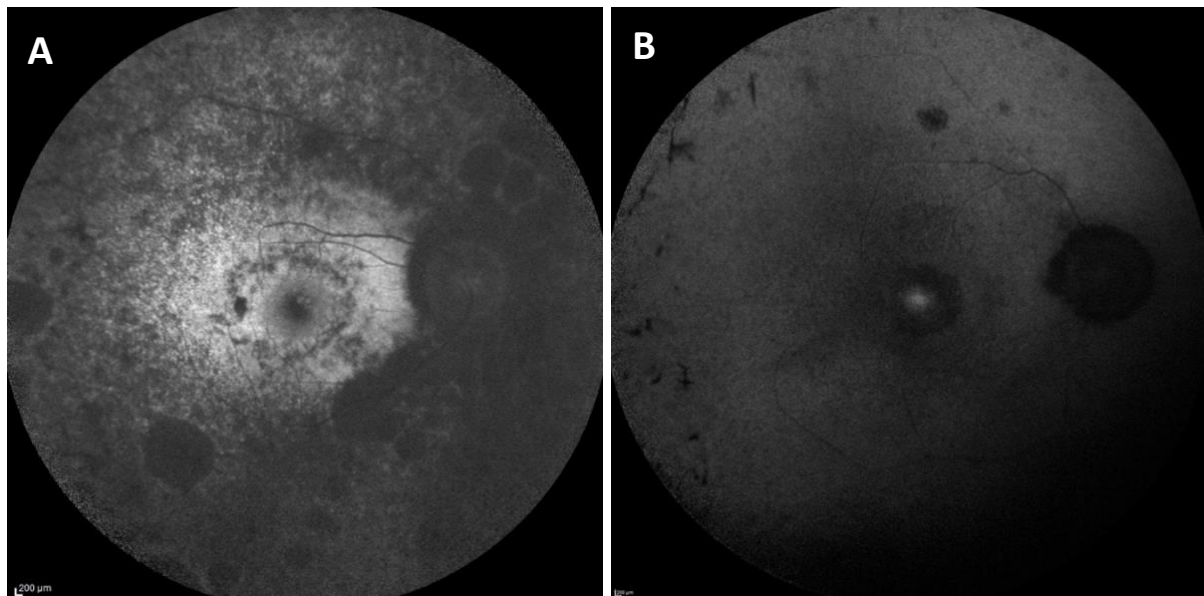


Figura 43. Tipos retinosis pigmentaria en la Autofluorescencia (elaboración propia).

A: RP típica; B: RP atípica.

Además, se visualizaron tres patrones de autofluorescencia de fondo de ojo, el primero sin anillo perifoveal ni atrofia foveal (patrón 1); el segundo con anillo perifoveal y sin atrofia foveal (patrón 2); el tercero con atrofia foveal y sin anillo (patrón 3) (Figura 44).

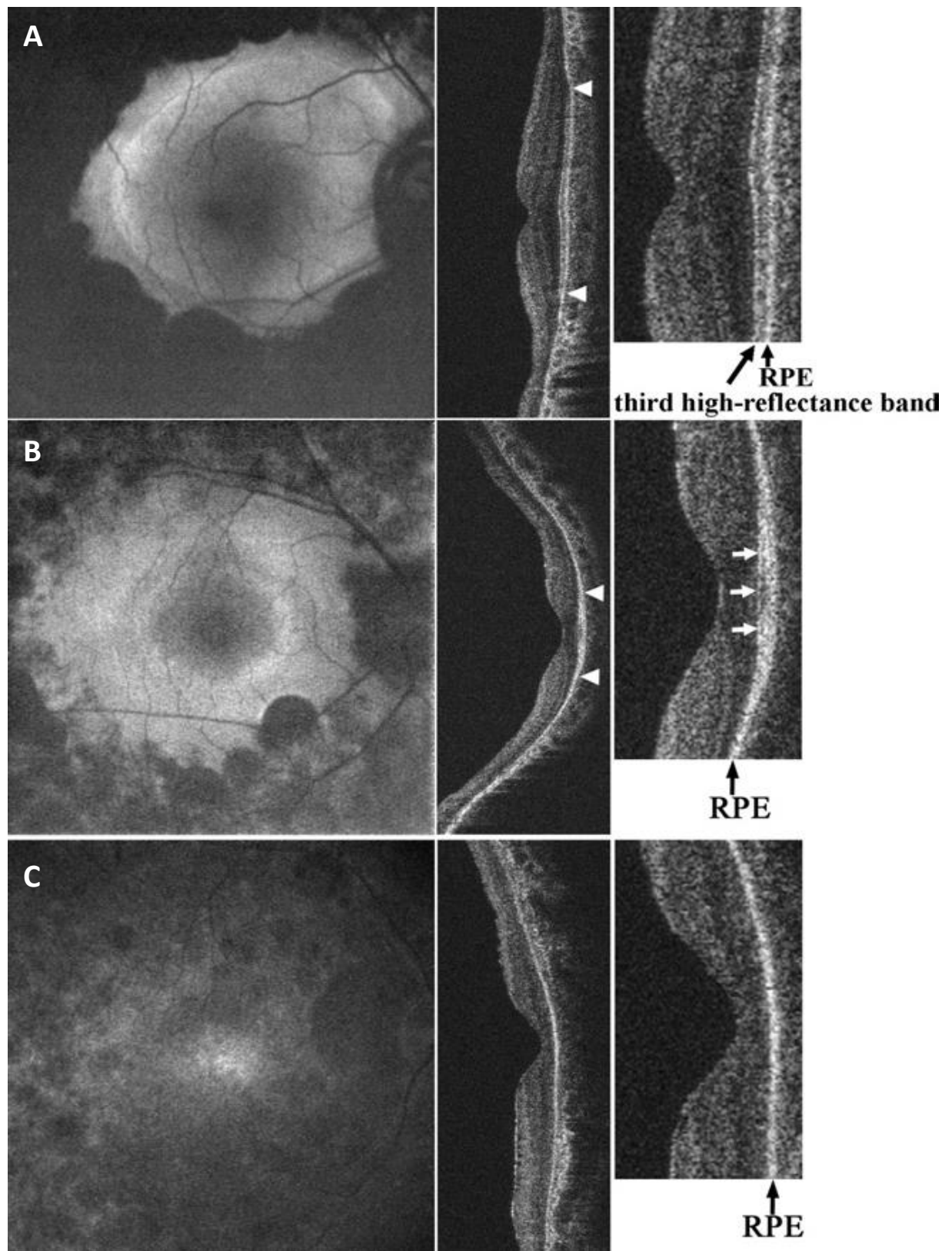


Figura 44. Patrones de autofluorescencia de fondo de ojo. Extraído Murakami et al [94].

A: Patrón 1; B: patrón 2; C: Patrón 3.

4.5.5. Campo visual

La perimetría automatizada convencional, se realizó con el analizador de campo visual Humphrey II modelo 750 (Figura 48 y 49).

Se utilizaron dos pruebas:

-La prueba 30-2 SITA Fast: que analiza 76 puntos en 30º centrales. Tarda un 70% menos que la de umbral completo (entre 2,5 y 5 minutos) (Figura 45).

SITA Fast toma la mitad del tiempo del SITA Standard.

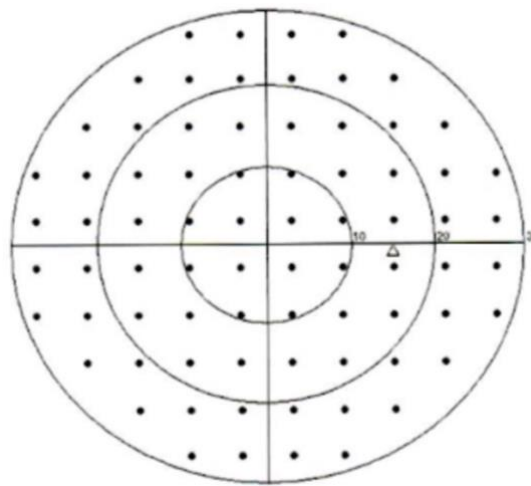


Figura 45. Puntos del campo visual central, cuya sensibilidad se determina en el examen 30-2.

Se ha representado el ojo derecho. La ubicación de la mancha ciega se representa con un triángulo.

Las pruebas fueron realizadas por el personal habitual cualificado del servicio (Diplomados o Graduados en Enfermería)

Los parámetros que se tuvieron en cuenta para el análisis de esta perimetría fueron (Humphrey Field analyzer II - series User's guide 2003):

-Duración de la prueba. (Figura 46).

-Diámetro pupilar: Aparece en milímetros. Es importante el diámetro pupilar ya que cuanto mayor sea la pupila mejor llegarán los estímulos. Un cambio del tamaño pupilar de 7 a 5 milímetros indica que se perderá aproximadamente la mitad del estímulo luminoso[95].(Figura 46).

- Parámetros de fiabilidad de la exploración: Antes de analizar los resultados de la exploración de un campo visual, debemos valorar los índices de fiabilidad de la prueba, como son las pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos. Asimismo, podemos valorar el tiempo que ha tardado el paciente en realizar la prueba, ya que tiempos más elevados de lo habitual pueden indicar una fatiga o una mayor dificultad en la realización de la exploración. (Figura 46).

En general un campo visual fiable no debe presentar más de un 15% de falsos positivos.

Un campo visual fiable no debería presentar falsos negativos por encima del 20-25%.

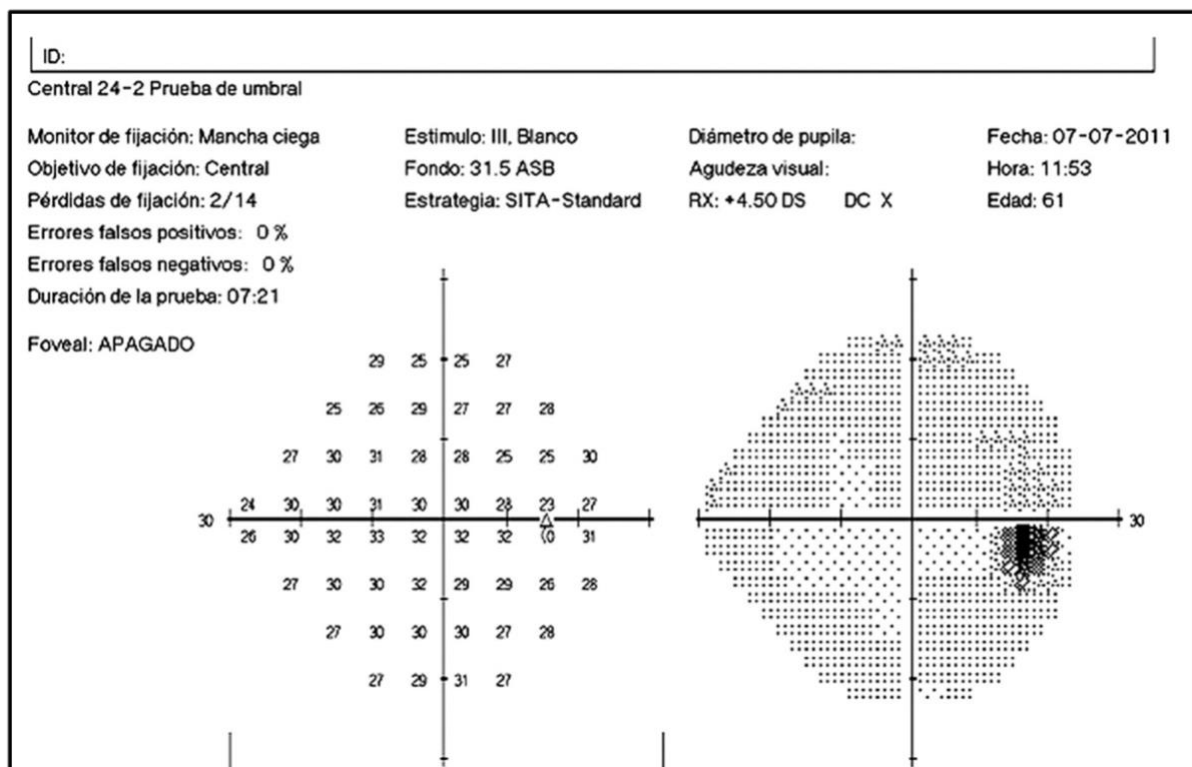


Figura 46. *Parámetros de fiabilidad. Fuente (LXXXIX Ponencia Oficial SEO 2013).*

Los índices globales son números que resumen el estado del campo visual (Figura 47).

Estos índices son indicadores de conjunto del nivel de sensibilidad retiniana. De manera comparable al estudio de los mapas de puntos total y patrón, los índices globales nos ofrecen información de la desviación total y sobre el modelo de manera agrupada en un solo valor.

-**La desviación media (DM)** es el promedio de los valores de la desviación total. Se acepta como normal una DM de hasta ± 2 dB o un p mayor a 5. Un valor negativo alto, puede indicar: Defecto difuso por catarata, error refractivo y defecto localizado (De tamaño y profundidad considerable, uno muy pequeño y no influirá mayormente). La sensibilidad disminuye por año 0,1 dB.

-**Índice de Campo visual:** Visual Field Index (VFI). Es un valor en porcentaje que resume el estado del campo visual de cada paciente como un porcentaje de la sensibilidad normal corregida para la edad. Representa el porcentaje de visión útil residual del paciente. Fue diseñado originalmente para representar aproximadamente la tasa de pérdida de células ganglionares (útil para evaluar la progresión). Este índice es menos afectado que la DM por factores que causan una reducción general de la sensibilidad; como catarata, miosis y error de refracción. El valor mínimo es 0 para un campo terminal y 100% para un individuo normal.

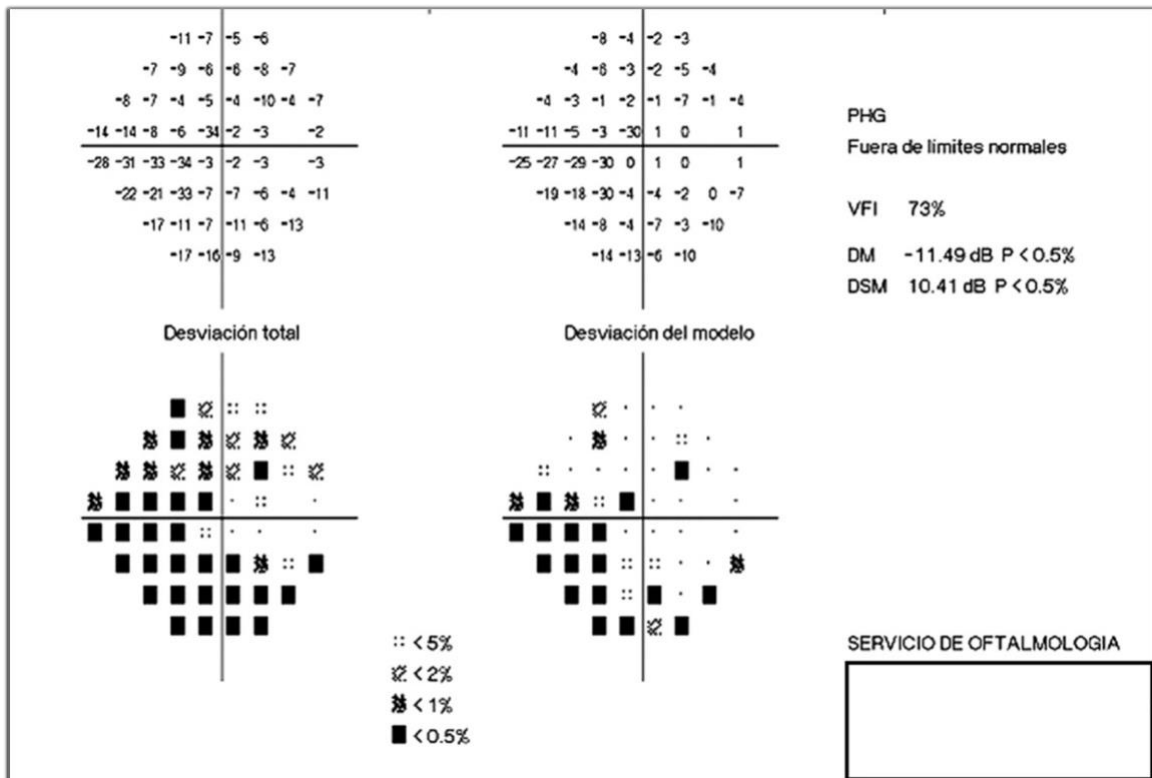


Figura 47. Índices globales del campo visual. Fuente (LXXXIX Ponencia Oficial SEO 2013).



Figura 48. Analizador de campo visual Humphrey II modelo 750. Fuente: HUP la Fe

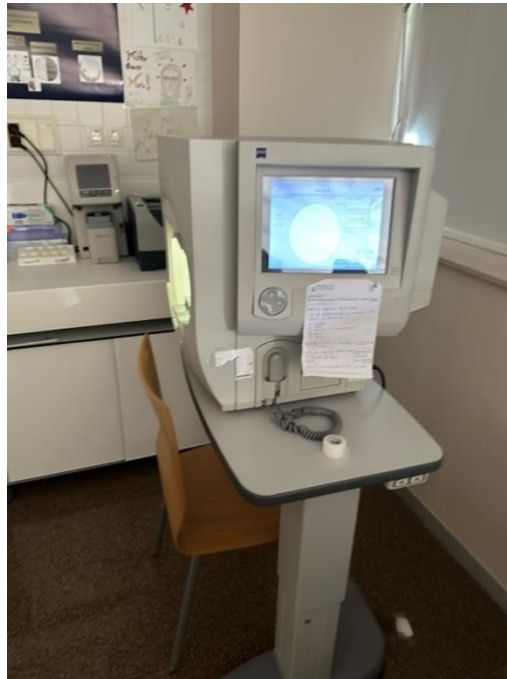


Figura 49. Analizador de campo visual Humphrey II modelo 750. Fuente: HUP la Fe.

4.5.6. Microperimetría

Para la evaluación del campo visual en la zona macular, se realizó una prueba con el Microperímetro MAIA (Macular Integrity Assessment Technology, Centervue, Italia).

La microperimetría es una técnica no invasiva, que permite realizar un análisis funcional y estructural de la zona macular de la retina.

Con el microperímetro MAIA se evaluaron simultáneamente la sensibilidad de la retina y la fijación del paciente en cada momento del examen gracias a un sistema de seguimiento del ojo (Eye Tracker), se obtuvo como resultado un mapa de la función celular retiniana y de las áreas de fijación del paciente (Figura 50).

La fuente de luz que utiliza el microperímetro MAIA es un diodo infrarrojo superluminescente. (SLD) de una longitud de onda de 830 nm (Láser Clase I, 60825-1: 2007). El mecanismo del Eye Tracker, calcula los desplazamientos horizontales y verticales relativos a la posición de referencia tomada al principio del examen y utilizada posteriormente para el cálculo de la fijación. Este dispositivo evalúa un campo visual de 10° (espacio entre puntos de muestreo <1°) mediante un examen estático y un estímulo visual máximo de 36 dB.

Para nuestro estudio se utilizó una prueba estática con las siguientes características:

- Iluminación de fondo de 1.27 cd/m².
- Evaluación de 10° del campo visual.
- Tamaño del estímulo predeterminado como Goldman Tipo III.
- Estímulo de fijación central en forma de un círculo de 1°.
- Aproximadamente una duración de 3 minutos por ojo.

En cuanto a la sensibilidad macular, en primer lugar, se presentó un estímulo luminoso. Si el sujeto no lo detectaba, el instrumento aumentaba la intensidad del estímulo, hasta alcanzar una respuesta positiva, a partir de la cual se disminuye la intensidad del estímulo presentado.

A medida que se van obteniendo respuestas, el instrumento acota el rango de intensidades haciendo pasos primero de 4 dB ascendentes y luego de 2 dB descendentes hasta que halla el último estímulo detectado por el sujeto. Una vez finalizado el estudio, se obtuvieron los resultados del Expert Exam.

0= 0-22 ANORMAL

1= 22-24 SOSPECHOSO

2= >24 NORMAL

La estabilidad de la fijación se determinó a partir los valores de P1 (círculo de 1° de radio) y el 95% BCEA (BCEA, del inglés Bivariate contour ellipse area), que representa la elipse que contiene el 95% de los puntos de fijación.

Se utilizó el MAIA para la medida basal en el modo Expert Exam que se fundamenta en una estrategia en forma de escalera. La localización de la fijación se comprobó de forma manual. El examinador controlaba que el sujeto no perdiera la fijación durante la prueba, aunque el aparato lo notifica.

Los tres niveles de fijación fueron determinados por; fijación estable correspondiente a >75% de los puntos de fijación dentro de un diámetro de 2°, relativamente estable cuando <75% de los puntos de fijación estaban dentro del diámetro de 2°, e inestable <75% de los puntos de fijación estaban dentro del diámetro de 4°.

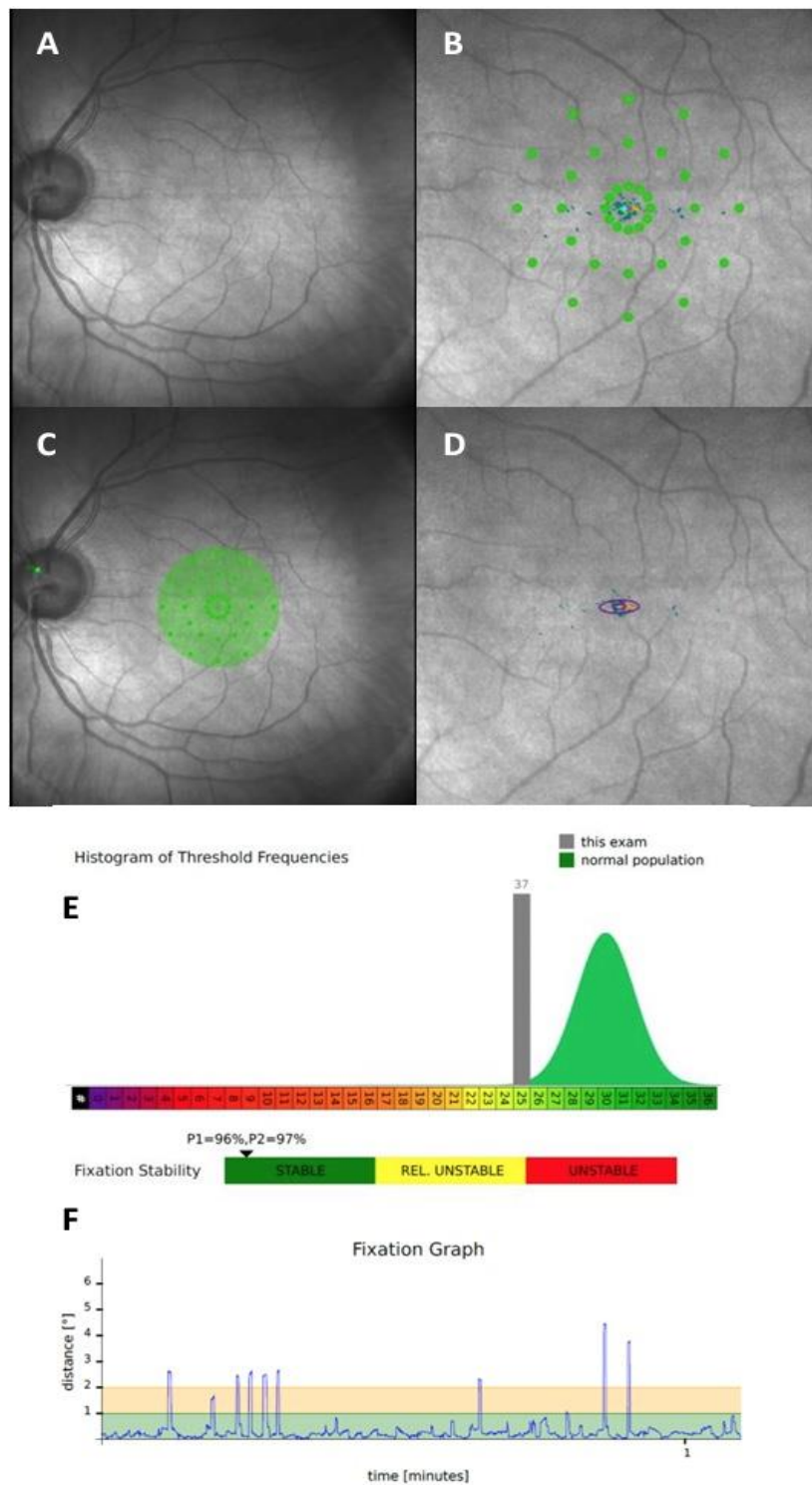


Figura 50. Imagen de la microperimetría en un paciente sano realizado en un MAIA.

A.Imagen del fondo de ojo. B.Imagen de puntos evaluados en la sensibilidad macular y fijación. C.Mapa de sensibilidad macular. D.Mapa de fijación. E.Histograma de frecuencias umbral y estabilidad de fijación. F.Gráfico de fijación.

Al finalizar la prueba se obtuvieron los siguientes datos: pérdidas de fijación, sensibilidad retiniana, índice de integridad macular, promedio umbral total, estabilidad de fijación (valorada mediante P1 y P2), y las elipses menor y mayor (BCEA 63% y BCEA 95%).

4.6. Análisis de datos

En primer lugar, se realizó un análisis exploratorio de los datos. Posteriormente, se realizó un análisis de las variables mediante estadística descriptiva tanto cuantitativas (t-Student), como cualitativas (Chi cuadrado) siguiendo las siguientes premisas:

- Las variables cuantitativas se presentaron en forma de tabla con su distribución de frecuencias, así como un resumen de los datos estadísticos usuales como la media, la desviación típica, la mediana, el rango, los valores de corte del primer y tercer cuartil. Para la correlación de las variables cuantitativas que siguen la normalidad, se empleó de correlación de Spearman.
- Las variables cualitativas se mostraron en tablas donde se proporcionaron las frecuencias absolutas y relativas.

Se estableció un valor de significación a un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descriptivo de las variables del estudio.

En este trabajo, participaron 50 pacientes, 25 casos (pacientes con RP), y 25 controles (pacientes sanos). Lo que constituyó una muestra de 100 ojos, 50 casos y 50 controles.

El grupo control incluyó 40% hombres y 60% mujeres, en el grupo en los casos se incluyeron 40% hombres y 60% mujeres (Figura 46). Se compararon ambas muestras mediante el test de Chi-cuadrado, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre el sexo (p 0,58) y la edad (p 0,09) de los pacientes de la muestra (Tabla 5).

Variable	Controles	Casos	Total	P Valor
Pacientes	25	25	50	0,58
Ojos	50	50	100	
Sexo				
Hombres	40%	40%		0,09
Mujeres	60%	60%		
Edad (años)				
<20	0%	16%		0,5
21-30	8%	8%		
31-40	12%	28%		
41-50	24%	20%		
51-60	32%	24%		
61-70	16%	4%		
71-80	8%	0%		
Lateralidad ojo				
Derecho	54%	52%		0,5
Izquierdo	46%	48%		

Tabla 5. Descriptivo variables del estudio.

El grupo control presentó una edad media de 61,96 años $\pm$ 11,90 desviación estándar; mientras que en el grupo de los casos tuvo una edad media de 49,28 años $\pm$ 14,90 desviación estándar (Figura 51).

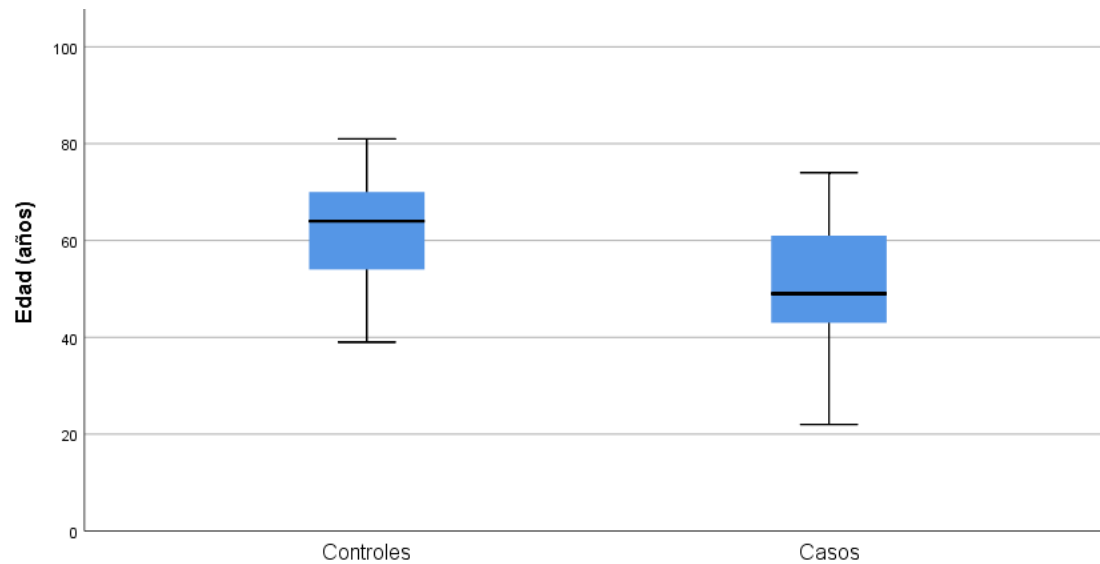


Figura 51. Descriptiva edad en los casos y controles en diagrama de cajas.

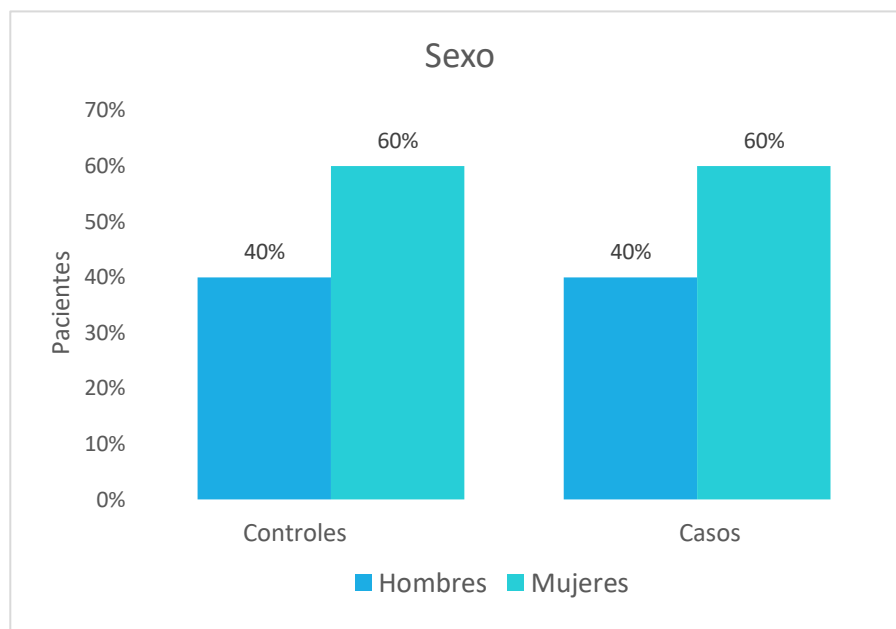


Figura 52. Descriptivo del sexo en los casos y controles en diagrama de barras.

El grupo control presentó 27 ojos derechos y 23 ojos izquierdo y el grupo casos presentó 26 ojos derechos y 24 ojos izquierdo (Figura 53).

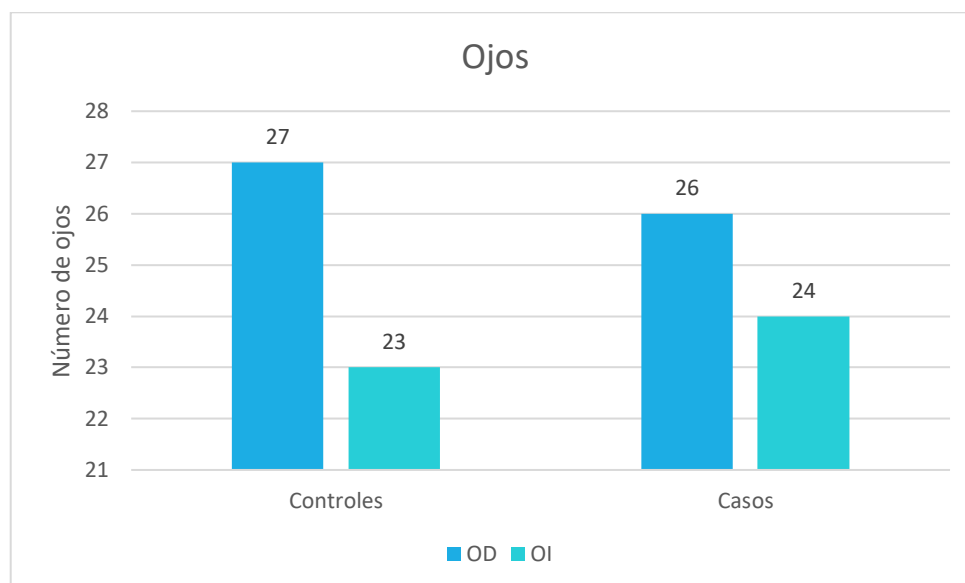


Figura 53. Descriptivo del ojo en los casos y controles en diagrama de barras.

5.2. Resultados funcionales Mejor Agudeza Visual Corregida

La agudeza visual en decimales de ambos grupos se muestra en la tabla 6. Los controles presentaron agudezas visuales superiores al 0,7 (70%), los casos presentaron agudezas visuales inferiores al 0,7 (94%) (Figura 55), el 16% con agudezas visuales iguales o menores al 0,05.

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
MAVC				<0,01
0,05	0,0%	16%	16%	
0,1	0,0%	4%	4%	
0,2	0,0%	4%	4%	
0,3	0,0%	3%	3%	
0,4	0,0%	4%	4%	
0,5	0,0%	6%	6%	
0,6	0,0%	5%	5%	
0,7	2%	2%	4%	
0,8	8%	3%	11%	
0,9	21%	0,0%	21%	
1	19%	3%	22%	

Tabla 6. Resultados Funcionales Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC).

En los pacientes con RP presentaron una AV media $0,34 \pm 0,29$, y en los controles la AV media fue de $0,91 \pm 0,08$ (Figura 54 y 55).

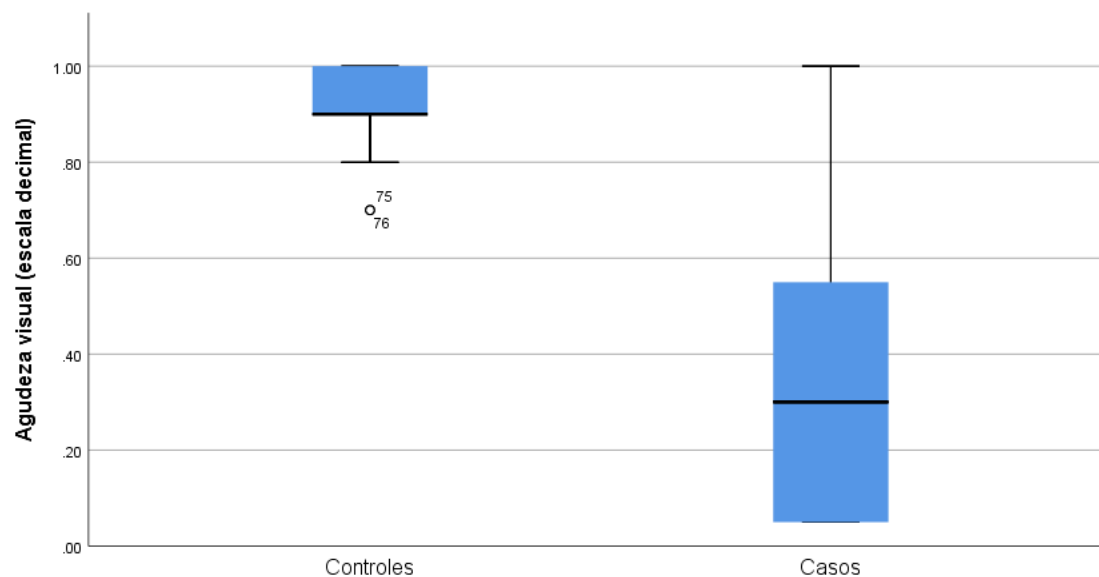


Figura 54. Descriptivo MAVC en los controles y casos en diagrama de cajas.

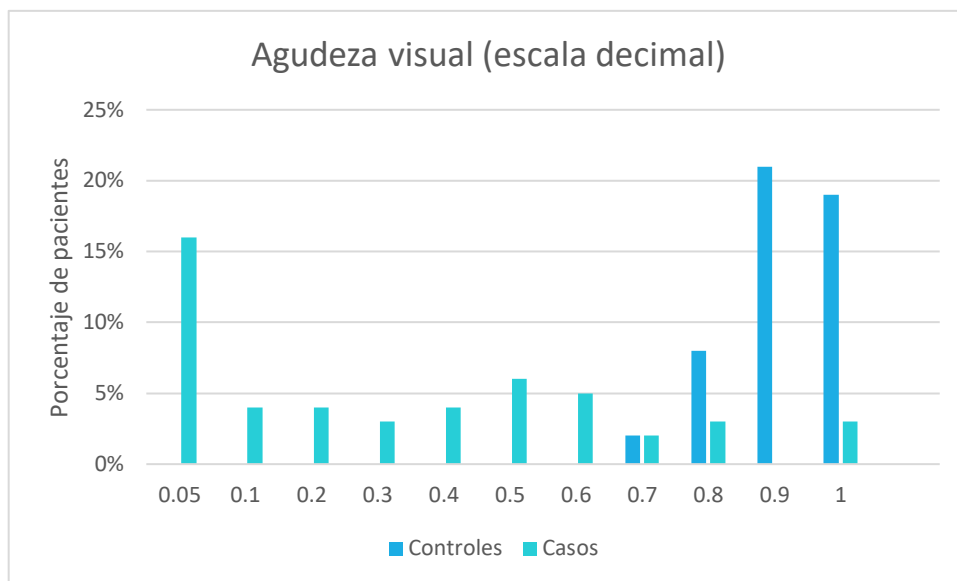


Figura 55. Representación de la agudeza visual en los casos y controles en diagrama de barras.

5.3. Resultados estructurales y anatómicos en la Tomografía de Coherencia Óptica

En el estudio por tomografía de coherencia óptica, se obtuvieron resultados estructurales y anatómicos como, el grosor macular central, grosor coroideo, los puntos hiperreflectivos, la interrupción de la línea de los elipsoides y el fluido intrarretiniano (Tabla7).

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
GMC (μm)				<0,01
<100	0,0%	4,3%	2,1%	
101-200	4%	50%	26%	
201-300	96%	37%	67,7%	
301-400	0,0%	4,3%	2,1%	
401-500	0,0%	2,2%	1%	
501-600	0,0%	2,2%	1%	
GC (μm)				<0,01
50-100	0,0%	8%	4%	
101-150	0,0%	42%	21%	
151-200	0,0%	46%	23%	
251-350	100%	4,0%	52%	
PH				<0,01
Central	0,0%	84%	42%	
Perifoveal	0,0%	84%	42%	
Coroideo	0,0%	74%	37%	
Interrupción EZ				
sí	0,0%	72%	36%	<0,01
FIR				
sí	0,0%	22%	11%	<0,01

Tabla 7. Resultados Tomografía de Coherencia Óptica.

GMC: grosor macular central; GC: grosor coroideo; PH: puntos hiperreflectivos; EZ: línea elipsoides; FIR: fluido intrarretiniano.

En el estudio con tomografía de coherencia óptica se observó en los controles un grosor macular central $234,66 \pm 20,26 \mu\text{m}$, y en los casos el grosor macular central fue de $202,74 \pm 84,30 \mu\text{m}$ (Figura 56).

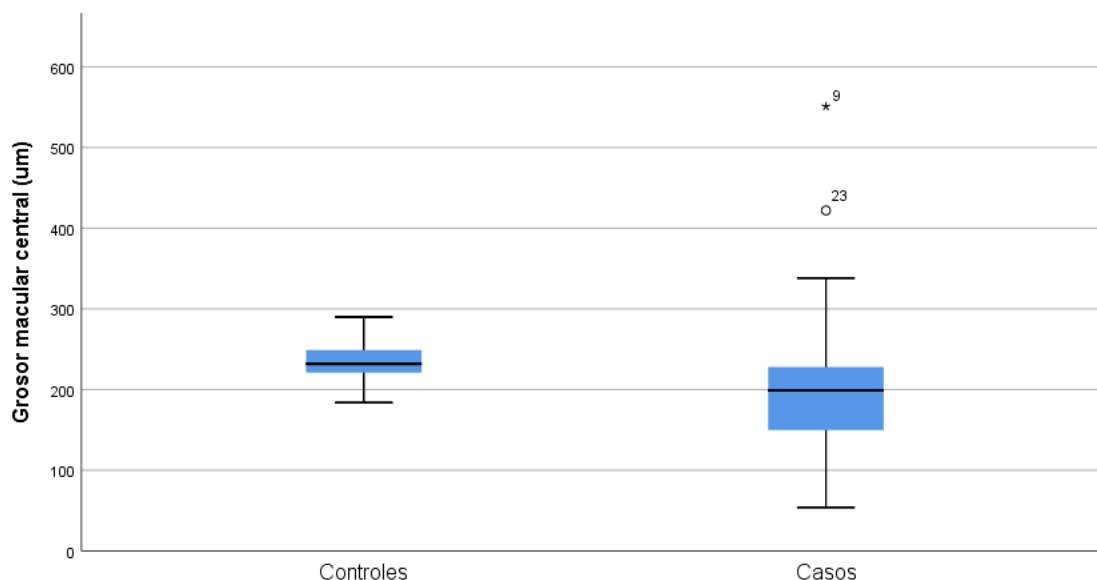


Figura 56. Descriptivo grosor macular central en los controles y casos en diagrama de cajas.

Los pacientes control presentaron un grosor macular central dentro de la normalidad, entre las 200 y 300 μm , en un 96%; y los casos, por su parte, el 37% tuvo valores dentro de la normalidad, aunque la mayoría un 54,3%, presentó grosores maculares reducidos, inferiores a las 200 μm (Figura 57).

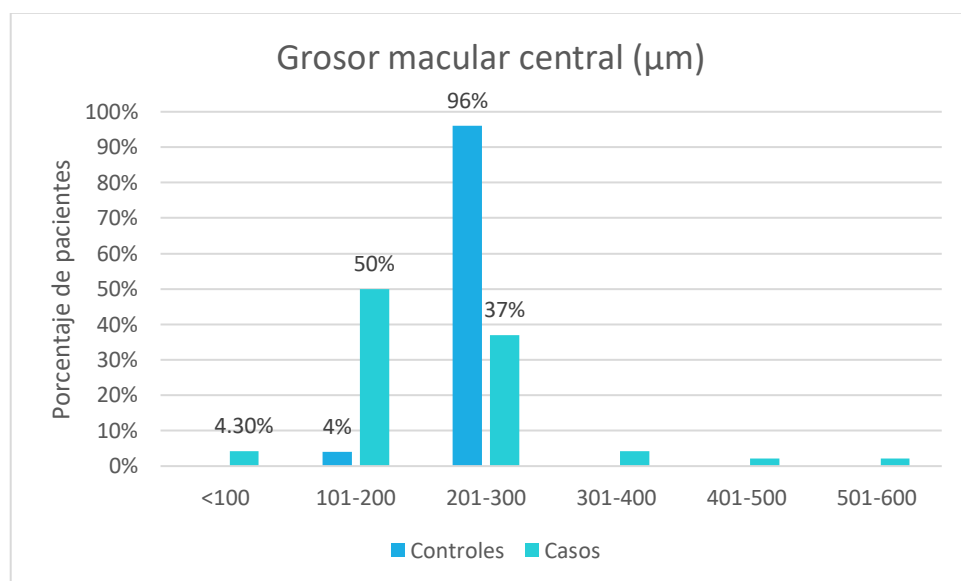


Figura 57. Representación del Grosor macular central en los casos y controles en diagrama de barras.

Por otro lado, el grosor coroideo en los controles fue de $255,26 \pm 26,06 \mu\text{m}$ y de los casos $152,44 \pm 38,09 \mu\text{m}$ (Figura 58).

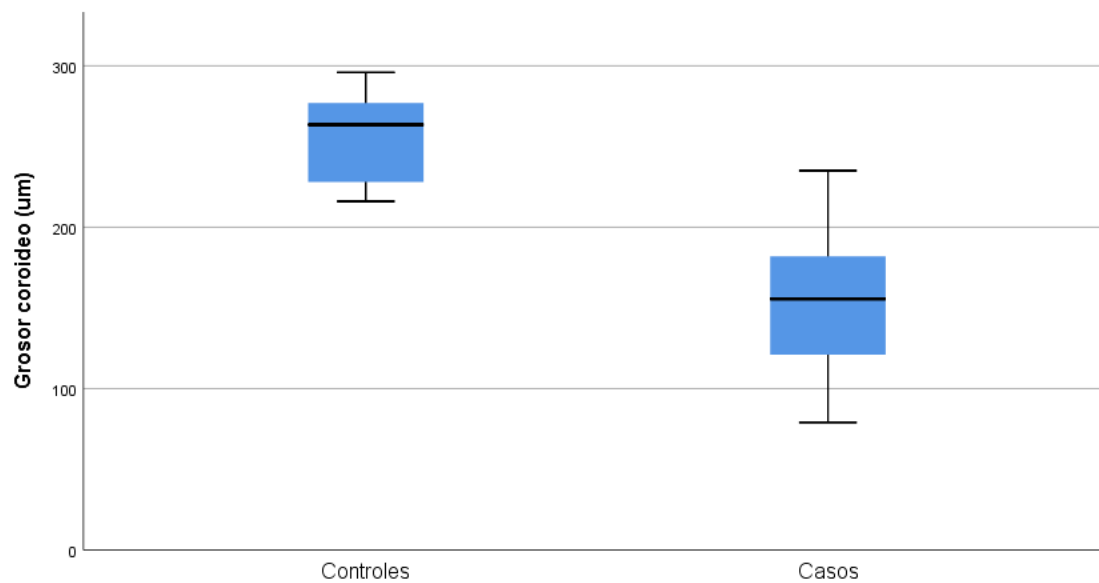


Figura 58. Descriptivo grosor coroideo en los controles y casos en diagrama de cajas.

En el caso del grosor coroideo, el 100% de los controles presentó grosores normales, superiores a $250 \mu\text{m}$; y los casos por su parte, el 96% tuvo grosores coroideos reducidos inferiores a $200 \mu\text{m}$ (Figura 59).

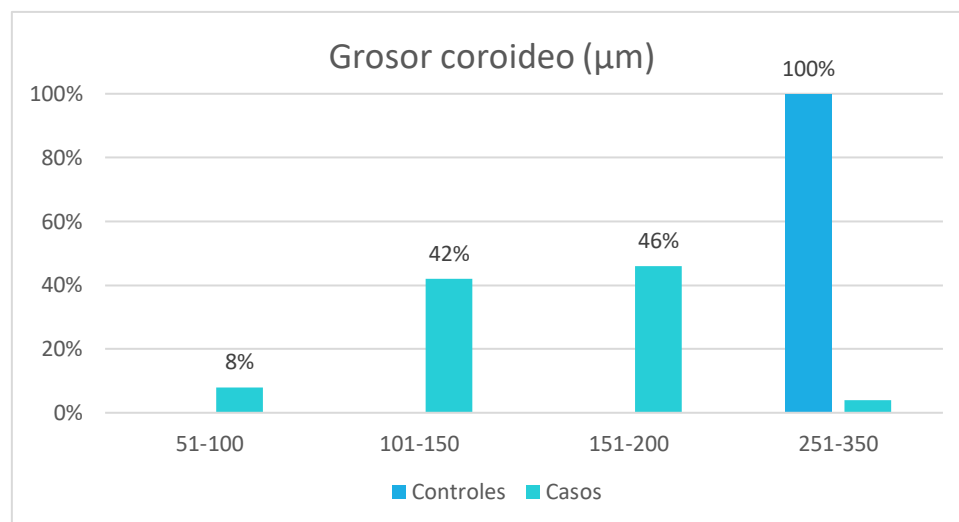


Figura 59. Representación del Grosor Coroideo en los casos y controles en diagrama de barras.

Los puntos hiperreflectivos en la OCT, estuvieron ausentes en el grupo control, y en los casos se presentaron a nivel retiniano central y perifoveal, en 84 y 84% respectivamente. A nivel coroideo los puntos hiperreflectivos se encontraron ausentes en el grupo control y en los casos estuvieron presentes en un 74% (Figura 60).

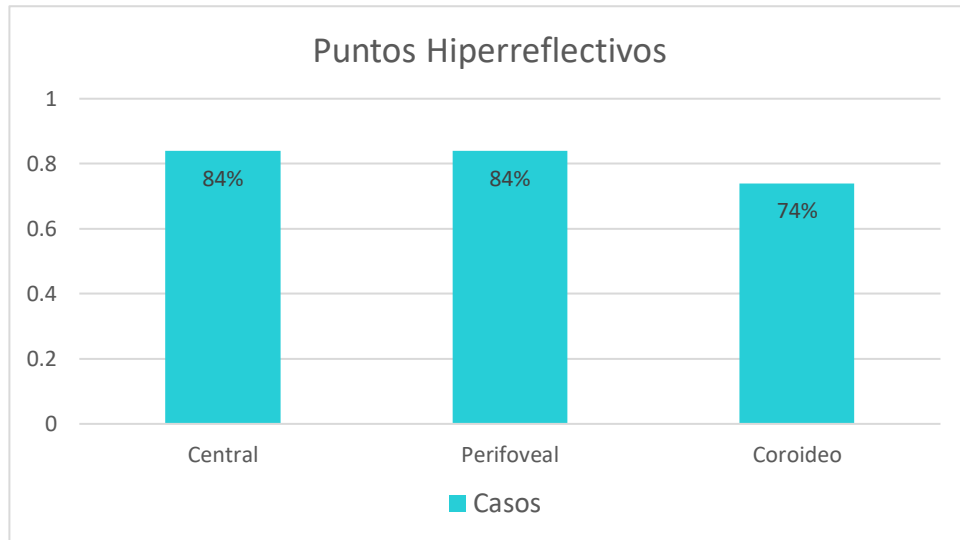


Figura 60. Representación de los Puntos Hiperreflectivos en los casos en diagrama de barras.

La línea de los elipsoides de los FR se encontró intacta en el grupo control, en los casos se encontró interrumpida en un 72% (Figura 61).

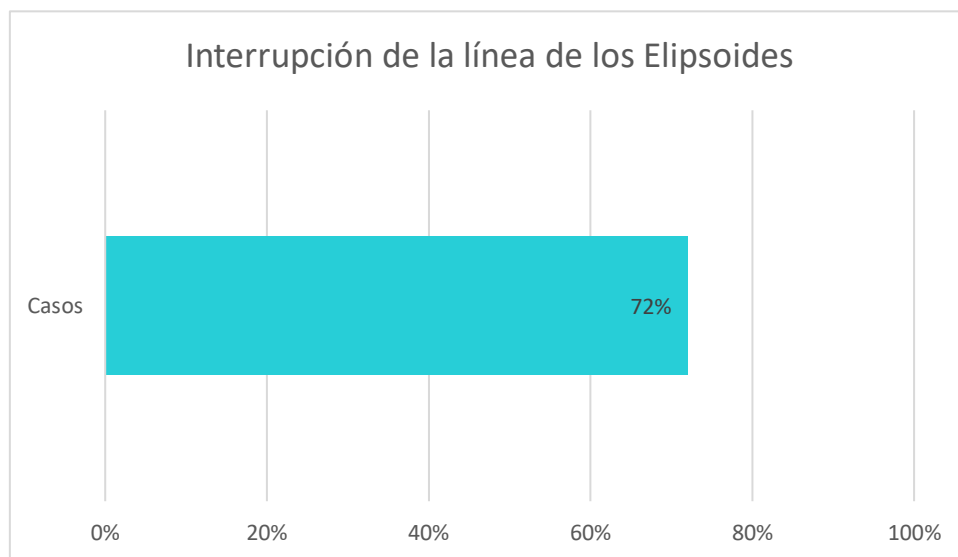


Figura 61. Representación de la interrupción de la línea de los elipsoides en los casos en diagrama de barras.

Los casos presentaron fluido intrarretiniano subfoveal en un 22%, en los controles el fluido intrarretiniano no estuvo presente (Figura 62).

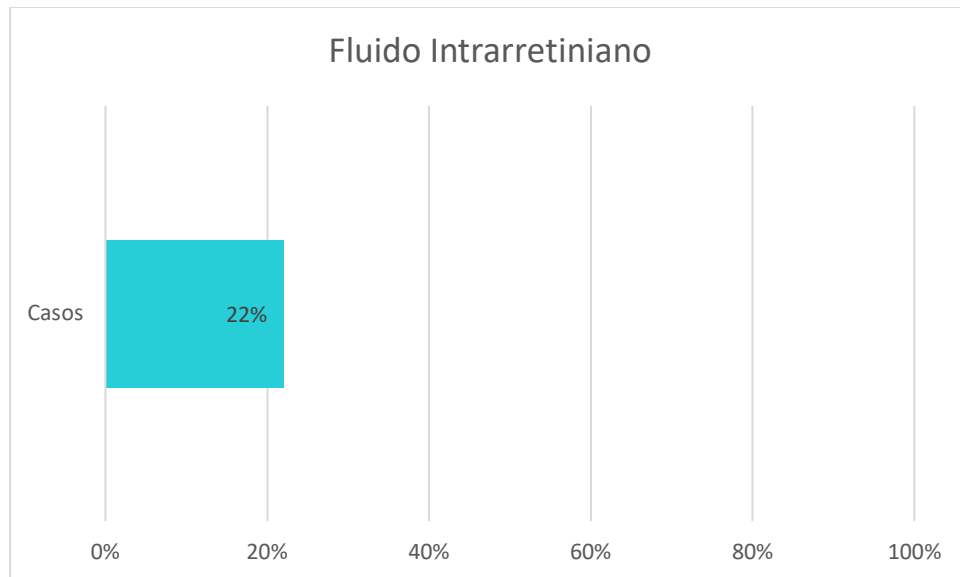


Figura 62. Representación del Fluido intrarretiniano en los casos en diagrama de barras.

5.4. Resultados funcionales en el Campo Visual.

5.4.1. Índice de Campo Visual

El índice de función visual o índice de campo visual medio, en los controles fue de 94,84 % (+/-27,10), y en el grupo de los casos presentó un índice de campo visual medio 30,28% (+/-3,63).(Figura 63).

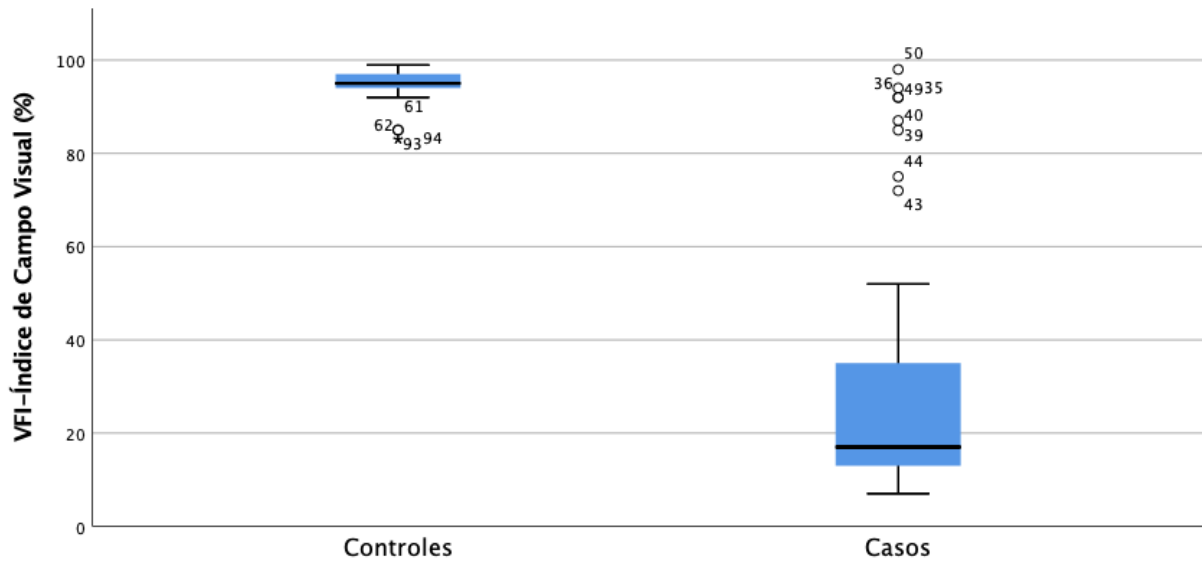


Figura 63. Descriptivo del Índice de Campo Visual en los controles y casos en diagrama de cajas.

El índice de Campo Visual se muestra en la tabla 8.

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
VFI (%)				<0,01
<10	0,0%	12%	6%	
11-20	0,0%	46%	23%	
21-30	0,0%	14%	7%	
31-40	0,0%	6%	3%	
41-50	0,0%	4%	2%	
51-60	0,0%	2%	1%	
61-70	0,0%	0%	0%	
71-80	0%	4%	2%	
81-90	8%	4%	6%	
91-100	92%	8%	50%	

Tabla 8. Resultados del índice de Campo Visual.

El 100% de los controles presentó un índice de campo visual superior al 80%, los casos por su parte obtuvieron el 88% valores de VFI inferiores al 80%, y el 58% de los casos obtuvo valores de VFI inferiores al 20% (Figura 64).

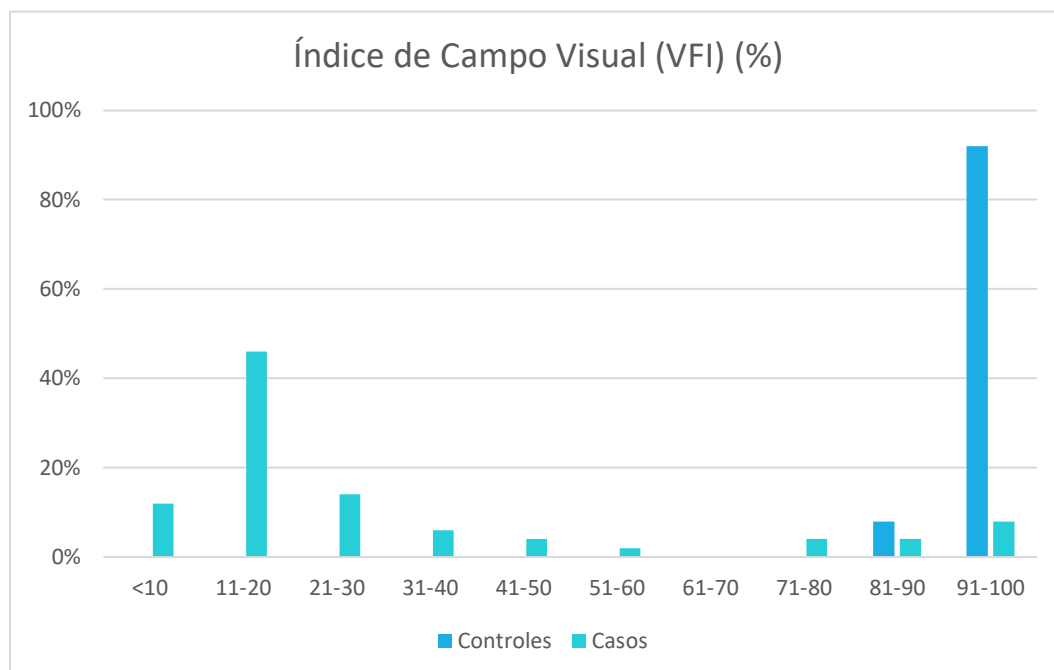


Figura 64. Representación del índice de campo visual en los casos y controles en diagrama de barras

5.4.2. Desviación media

El grupo control la desviación media del campo visual fue de -1,61 % (+/-3,27), y el grupo de los casos presentó una desviación media del campo visual de -23,77% (+/-8,86) (Figura 65).

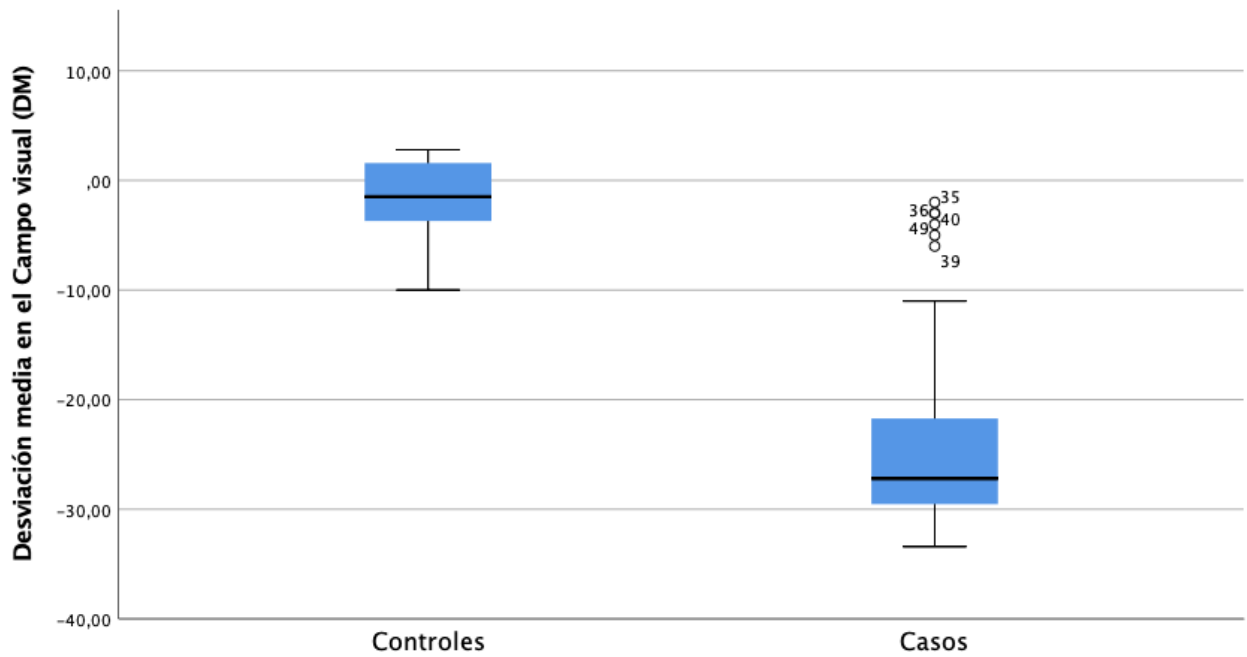


Figura 65. Descriptivo de la desviación media en el campo visual en los controles y casos en diagrama de cajas.

La desviación media del campo visual se muestra en la tabla 9.

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
DM				<0,01
-33 -20	0,0%	80,9%	40%	
-19 -10	4,2%	6,4%	5,3%	
-9 0	62,5%	12,8%	37,9%	
1 10	33%	0%	16,8%	

Tabla 9. Resultados de la desviación media en el campo visual.

Los controles presentaron una desviación media del campo visual normal en el 95,5%, y por su parte, los casos presentaron una desviación media del campo visual anormal en el 87,3% (Figura 66).

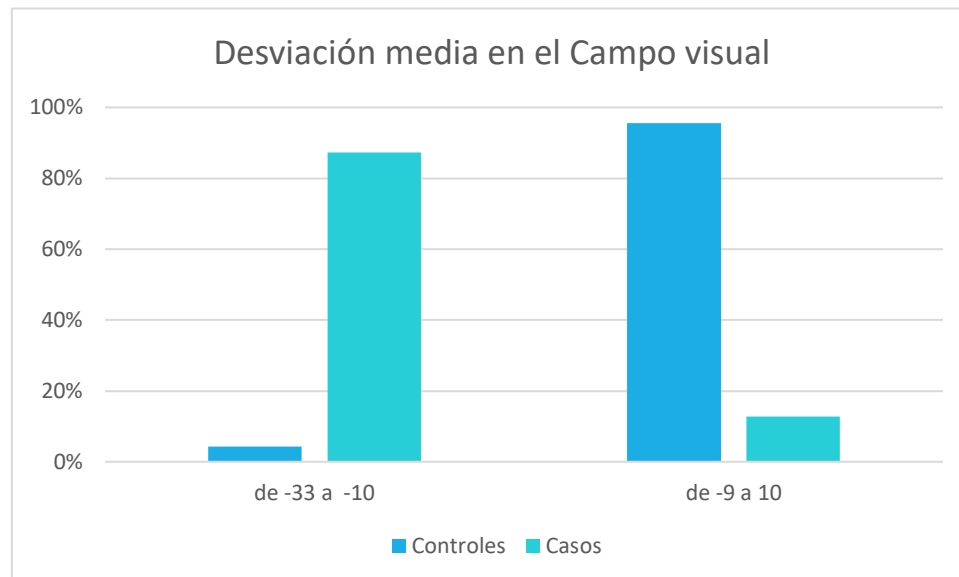


Figura 66. Representación de la desviación media del campo visual en los casos y controles en diagrama de barras.

5.5. Resultados funcionales con el MAIA.

El grupo control tuvo una sensibilidad macular media de 26,94 dB (+/-0,89), y el grupo de los casos presentó una sensibilidad macular media 20,60 dB (+/-2,43) (Figura 67).

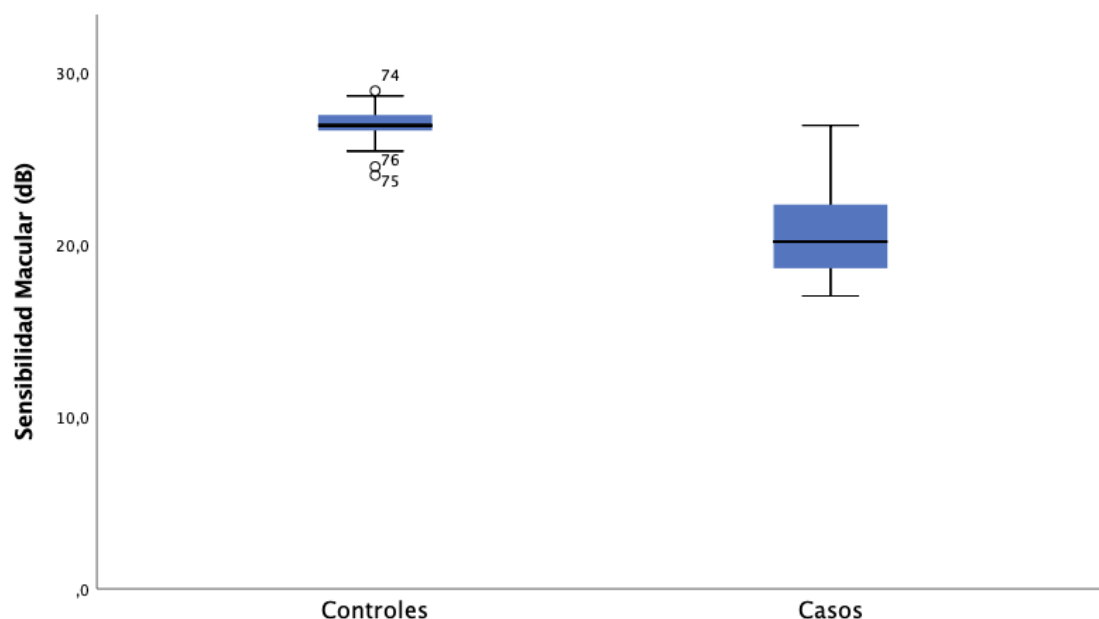


Figura 67. Descriptivo de la sensibilidad macular en los controles y casos en diagrama de cajas.

La sensibilidad macular, medida por microperimetría automática en decibelios, se muestra en la tabla 10. Los controles presentaron una sensibilidad macular normal en el 98%, y por su parte, los casos presentaron sensibilidad macular anormal en el 73,3% y sospechosa de enfermedad en el 20% (un total del 93,3% de alteración de la sensibilidad) (Figura 68).

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
Sensibilidad				<0,01
Anormal	0,0%	73,3%	35,1%	
Sospechoso	2%	20%	10,6%	
Normal	98%	6,7%	54,3%	

Tabla 10. Resultados Sensibilidad macular en la Microperimetría Automática.

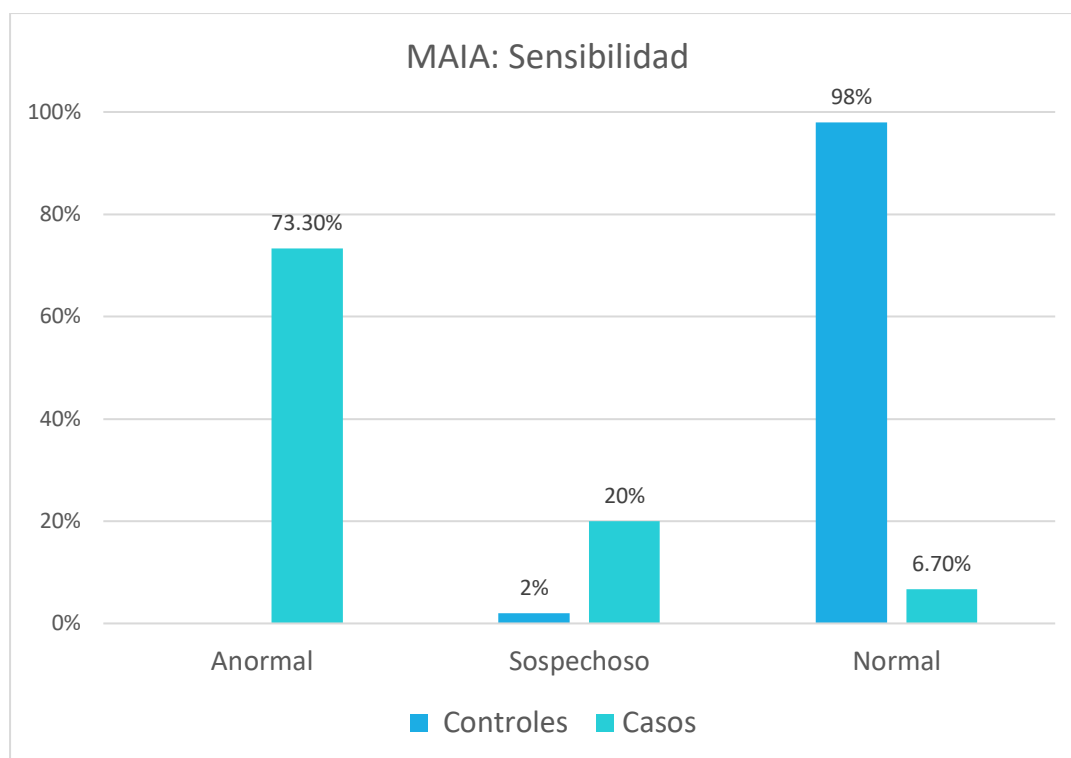


Figura 68. Representación de la sensibilidad en los casos y controles en diagrama de barras.

5.6. Resultados estructurales y anatómicos en la Autofluorescencia

5.6.1. Patrones de Autofluorescencia.

En la autofluorescencia el patrón 3, el cual corresponde a la presencia de hipoautofluorescencia central representó el 56%, el patrón 2 que corresponde la presencia de un anillo central perifoveal representó el 28% y el patrón 1 que corresponde a la ausencia de cualquiera de los 2 patrones anteriores representó el 16% (Figura 69). Los controles por su parte no presentaron ningún patrón de alteración en la autofluorescencia (Tabla 11).

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
Autofluorescencia				0,00
Patrón 1	0,0%	16%	8%	
Patrón 2	0,0%	28%	14%	
Patrón 3	0,0%	56%	28%	

Tabla 11. Resultados Patrones de Autofluorescencia.

Patrón 1. Ausencia de anillo y ausencia de autofluorescencia central; Patrón 2. Presencia de anillo; Patrón 3. Presencia de autofluorescencia central.

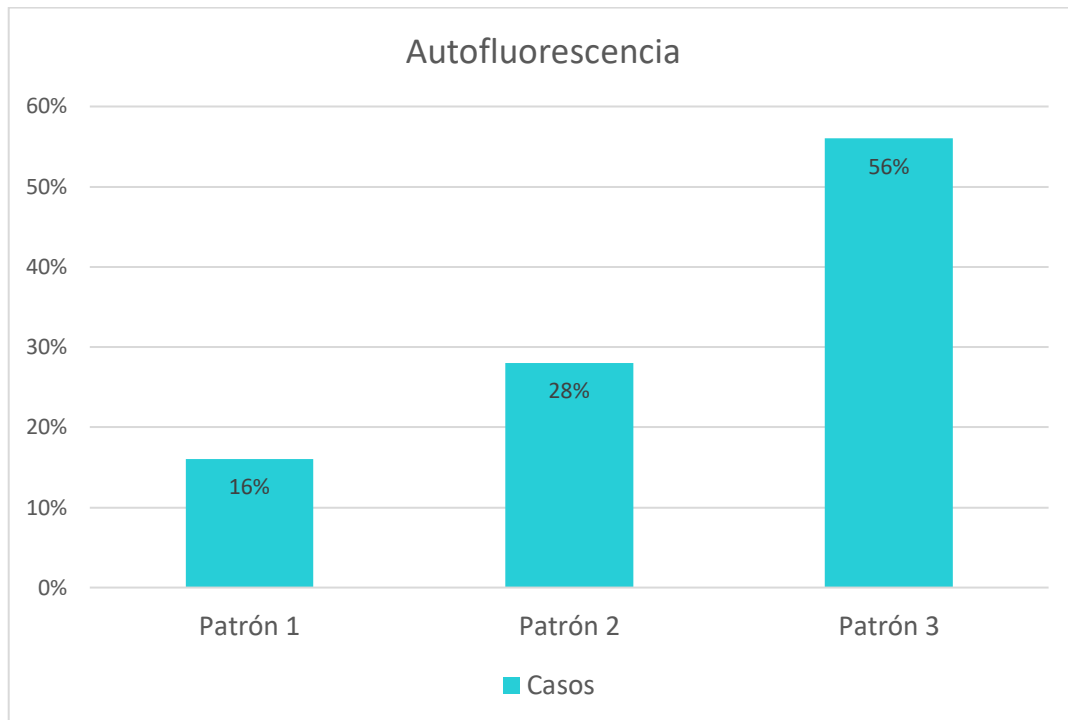


Figura 69. Representación del patrón de autofluorescencia en los casos en diagrama de barras.

5.6.2. Atrofia en la Autofluorescencia.

En los pacientes con RP un 86% tuvo atrofia macular y un 14 % no tuvo atrofia macular (Figura 70).

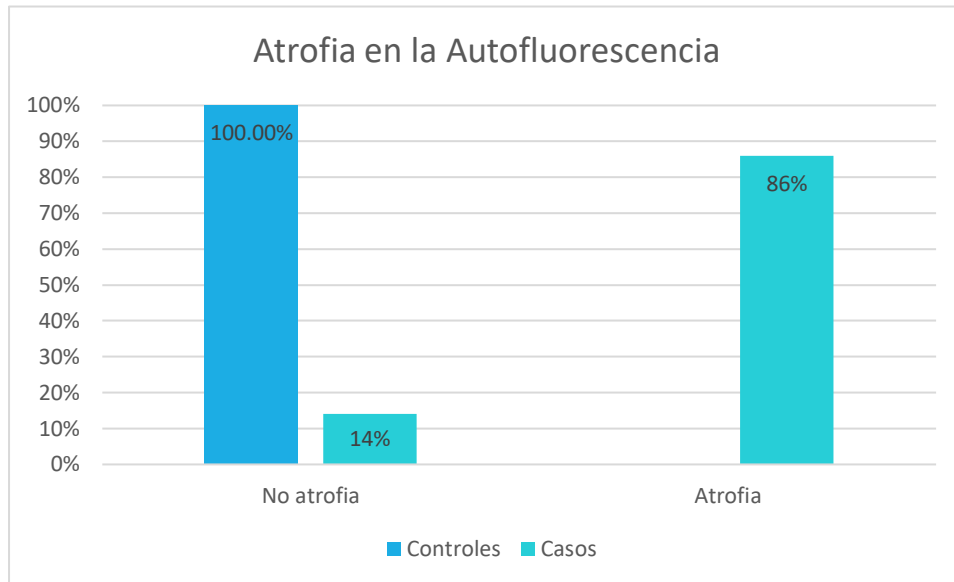


Figura 70. Representación de la atrofia macular en los casos en diagrama de barras.

Variable	Controles	Casos	Total	P valor
Autofluorescencia				0,00
No atrofia	100,0%	14%	57%	
Atrofia	0,0%	86%	43%	

Tabla 12. Resultados de la atrofia macular.

5.7. Mutaciones genéticas asociadas a la retinosis pigmentaria

En nuestra población tuvimos 9 tipos distintos de mutaciones genéticas, la mutación del gen *NR2E2*, gen *NRL*, gen *BBS12*, gen *RDH12*, gen *CDHR1*, gen *EYS*, gen *PRPH2*, gen *RHO*, gen *USHA2* (Tabla 13).

Variable	Casos		Total
Mutaciones	Pacientes		
Gen <i>NR2E2</i>	2	4%	2%
Gen <i>NRL</i>	2	4%	2%
Gen <i>BBS12</i>	2	4%	2%
Gen <i>RDH12</i>	2	4%	2%
Gen <i>PRPH2</i>	4	8%	4%
Gen <i>EYS</i>	6	12%	6%
Gen <i>CDHR1</i>	8	16%	8%
Gen <i>RHO</i>	8	16%	8%
Gen <i>USHA2</i>	12	24%	12%

Tabla 13. Descripción de las mutaciones genéticas asociadas a la retinosis pigmentaria en la población de estudio.

La mutación más prevalente fue la del gen *USHA2* (24%), seguido del Gen *RHO* y el gen *CDHR1* (16%), y el gen *EYS* (12%) (Figura 71).

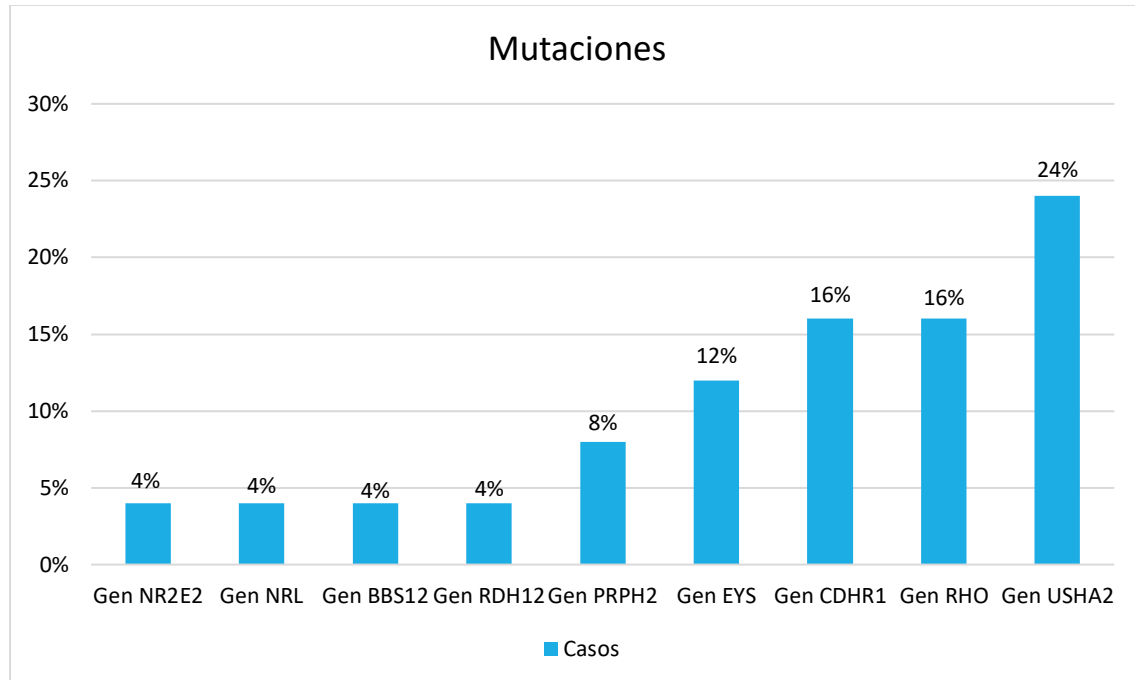


Figura 71. Representación de Mutaciones genéticas predominantes en la retinosis pigmentaria.

5.8. Correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares en la retinosis pigmentaria

La agudeza visual parámetro funcional, presentó una correlación significativa ($p < 0,001$) con parámetros estructurales y anatómicos como el grosor macular central, el grosor coroideo, la sensibilidad macular, el índice de campo visual. A su vez, estos parámetros estructurales, también presentaron una correlación significativa ($p < 0,001$) entre si (Tabla 14).

		GC	GMC	Sensibilidad	VFI	MAVC
GC (μm)	Correlación de Spearman	1	0,307	0,810	0,796	0,784
	Sig. (bilateral)	-	0,012	<0,001	<0,001	<0,001
GMC (μm)	Correlación de Spearman	0,307	1	0,467	0,477	0,430
	Sig. (bilateral)	0,012	-	<0,001	<0,001	<0,001
Sensibilidad (dB)	Correlación de Spearman	0,810	0,467	1	0,819	0,800
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
VFI	Correlación de Spearman	0,796	0,477	0,819	1	0,770
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
MAVC	Correlación de Spearman	0,747	0,607	0,800	0,770	1
	Sig. (bilateral)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

Tabla 14. Resultados correlación variables cuantitativas.

GMC: grosor macular central; GC: grosor coroideo; MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Además, la agudeza visual estuvo relacionada con la integridad de la línea de los elipsoides, cuando se produjo la disrupción de esta línea la agudeza visual fue menor que cuando se encontró íntegra (con AV 22% y AV 85% en la escala decimal respectivamente) (Tabla 15).

		No disrupción línea elipsoides	Sí disrupción línea elipsoides
MAVC (snellen)	T de Student	0,85	0,22
	Sig. (bilateral)		<0,001

Tabla 15. Resultados de agudeza visual media según exista o no disrupción de la línea de los elipsoides

Del mismo modo, la agudeza visual estuvo relacionada con el grado de atrofia retiniana, cuando se produjo la atrofia de los patrones 1 y 2, atrofia periférica e inicio de atrofia en anillo macular, la agudeza visual fue mayor que cuando se produjo una atrofia macular y periférica, correspondiente al patrón 3 (con AV 50% y AV 21% en la escala decimal respectivamente) (Tabla 16).

		Patrón atrofia 1y2	Patrón atrofia 3
MAVC (snellen)	T de Student	0,50	0,21
	Sig. (bilateral)		<0,001

Tabla 16. Resultados de agudeza visual media según exista atrofia en la autofluorescencia.

Otro parámetro funcional, fue la sensibilidad macular, medida por microperimetría, esta estuvo relacionada con la integridad de la línea de los elipsoides, cuando se produjo la disrupción de esta línea la sensibilidad macular fue menor que cuando estuvo integra (con sensibilidad 26,05% y sensibilidad 19,70% dB respectivamente) (Tabla 17).

		No disrupción línea elipsoides	Sí disrupción línea elipsoides
Sensibilidad (dB)	T de Student	26,05	19,70
	Sig. (bilateral)		<0,001

Tabla 17. Resultados de sensibilidad macular media según exista o no disrupción de la línea de los elipsoides.

Del mismo modo, la sensibilidad macular estuvo relacionada con el grado de atrofia retiniana, cuando se produjo la atrofia de los patrones 1 y 2, atrofia periférica e inicio de atrofia en anillo macular, la sensibilidad macular fue mayor que cuando se produjo una atrofia macular y periférica, correspondiente al patrón 3 (con sensibilidad macular 22,15% y sensibilidad macular 19,38% dB respectivamente) (Tabla 18).

		Patrón atrofia 1y2	Patrón atrofia 3
Sensibilidad (dB)	T de Student	22,15	19,38
	Sig. (bilateral)		<0,001

Tabla 18. Resultados de sensibilidad macular media según exista atrofia en la autofluorescencia.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En este trabajo hemos estudiado las alteraciones funcionales y estructurales de la retina y la coroides de pacientes con RP e individuos sin retinosis.

Hemos concluido que los pacientes con RP presentan mayor alteración a nivel funcional y estructural que los controles.

Además, hemos correlacionado el deterioro de la agudeza visual, de la sensibilidad macular y del índice de campo visual con el grosor macular central, el grosor coroideo, la integridad de la línea de los elipsoides y patrones de atrofia macular y periférica retiniana, obteniéndose correlaciones significativas entre ellos en los pacientes con RP.

Hemos concluido que las alteraciones estructurales de la retina y la coroides en los pacientes con RP, están correlacionadas con el deterioro funcional en estos pacientes y que pueden ser útiles como marcadores biológicos.

A continuación, discutiremos uno a uno los resultados obtenidos.

6.1. Análisis de las alteraciones estructurales y funcionales de la retina de la retina y coroides de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina

6.1.1. Alteraciones estructurales y anatómicas en la Tomografía de Coherencia Óptica de la retina y la coroides.

En el estudio con tomografía de coherencia óptica, hemos apreciado una disminución del grosor coroideo en los pacientes con RP ($152,44 \pm 38,09 \mu\text{m}$) en comparación con los controles ($255,26 \pm 26,06 \mu\text{m}$). Varios estudios han descrito los cambios coroides en

pacientes con RP en comparación con controles sanos. En estos se confirma el adelgazamiento de la coroides en la RP en comparación con los pacientes sanos.

Dhoot, afirmaba grosores coroides de $245,6 \pm 103$ en pacientes con RP, y $337,9 \pm 109$ en controles con una significación de 0,01, en una muestra de 21 pacientes con RP, frente a 25 controles[96].

Por otra parte Ayton, con una muestra de 42 pacientes con RP y 42 controles, obtuvo grosores coroides de $215 \pm 94,9$ en RP y de $336,6 \pm 70,42 \mu\text{m}$ controles [97].

Estos artículos confirman nuestros resultados en cuanto a la disminución de grosor coroides en pacientes con RP. Lo que llama la atención es una disminución más acentuada en nuestra muestra. Para poder interpretar esta variabilidad en los resultados del grosor coroides medio, hay que tener en cuenta que la coroides es una estructura densamente vascular, con altas tasas de flujo sanguíneo y con escasa capacidad de autorregulación; de tal forma que su espesor está influenciado por múltiples factores. De entre ellos se ha demostrado que la coroides está sujeta a cambios circadianos, estando más adelgazada en las primeras horas de la mañana y más engrosada durante la noche, coincidiendo con la bajada de la tensión arterial sistólica nocturna. Además, se ha determinado que existe una correlación negativa con la edad [98]. En nuestro caso las mediciones se hicieron en las consultas matutinas, lo que conllevaría menores grosores según el ritmo circadiano coroides.

A diferencia de otros autores Chablani *et al*, no apreciaron una diferencia estadísticamente significativa en los espesores coroides en pacientes con RP [99], mientras que, Tan *et al* incluso encontraron aumento del grosor coroides con respecto a un grupo control [100]. Estos hallazgos los autores los atribuyen a la naturaleza transversal de sus investigaciones y a la falta de datos sobre el flujo vascular coroides alegando la necesidad de un parámetro que evaluara la vascularización coroides en lugar de las características meramente estructurales.

El siguiente parámetro estudiado con OCT fue el grosor macular central retiniano. Nuestros resultados sugieren que el grosor macular central retiniano en pacientes con RP es ligeramente menor que en el grupo control. Los pacientes con RP presentaban un grosor macular central ($198,94 \pm 97,798 \mu\text{m}$) en comparación con los controles ($234,47 \pm 18,329 \mu\text{m}$). Los pacientes control presentan un grosor macular central dentro de la normalidad, entre las 200 y 300 μm , en un 96%; y los casos, por su parte, el 37% tiene valores dentro de la normalidad, aunque la mayoría un 54,3%, presentan grosores maculares reducidos, inferiores a las 200 μm .

La disminución del grosor macular retiniano en pacientes con RP se debe a la degeneración progresiva de las células fotorreceptoras (bastones y conos).

Los primeros cambios que se producen en la RP se manifiestan con el acortamiento de los segmentos externos de los bastones y con la degeneración gradual y progresiva de los conos, podemos decir que el inicio de la alteración retiniana se produce en la retina externa [101], aunque, la enfermedad afecta a toda la retina, mostrando variaciones según la severidad de la RP [102].

Los pacientes con inicio reciente de la RP tienen menor alteración de la retina interna y por tanto, mantienen grosores maculares centrales normales o ligeramente disminuidos; mientras que los pacientes con RP avanzadas presentan alteración tanto de la retina externa como interna y sus grosores maculares centrales son claramente menores.

En un estudio realizado por Yildirim M.A, el grosor macular fue significativamente más bajo en pacientes con RP que en pacientes normales [103], lo que concuerda con nuestros resultados.

El GMC tiene unos valores normales que oscilan entre $260 \pm 17 \mu\text{m}$, como vemos, éste puede verse disminuido en la evolución natural de la RP al afectarse la retina externa; sin embargo, también puede verse aumentado en alteraciones que afectan al volumen macular, como es el edema macular o fluido intrarretiniano, esta situación se ve en nuestro trabajo en el 23,5% de los casos. Con estos datos podemos evidenciar que cambios en el grosor macular pueden indicar mayor severidad de la RP, grosores

maculares menores, característicos de la enfermedad avanzada y grosores maculares aumentados, característicos de complicaciones a largo plazo de la enfermedad como es el EMC.

Otras signos de la OCT son los puntos hiperreflectivos que fueron descritos por primera vez en OCT en pacientes con edema macular diabético por Bolz [104]. Su etiología se ha relacionado con la extravasación de lípidos, la proliferación microglial o la migración de células del EPR[105].

Los estudios histológicos que determinan la causa de los puntos hiperreflectivos se han realizado en degeneración macular asociada con la edad, los cuales han evidenciado la migración intrarretiniana de células del epitelio pigmentario de la retina y células llenas de lípidos. Se encontró que la migración de las células del EPR era más prominente en la región atrófica, mientras que las células llenas de lípidos se observaron principalmente en la degeneración macular relacionada con la edad neovascular con exudación [106]. Junto con la teoría de la migración de las células enfermas del EPR, la presencia y la cantidad de HRF se han correlacionado con el riesgo de desarrollar atrofia retiniana en casos de degeneración macular relacionada con la edad [107]. Además, se ha informado de puntos hiperreflectivos en enfermedades con distrofia retiniana hereditaria, como la enfermedad de Stargardt, la enfermedad de Best y la RP [108]. En estas enfermedades, los puntos hiperreflectivos se encontraron no solo en la capa retiniana externa sino también en retina interna y en la coroides [109].

Nosotros encontramos que los puntos hiperreflectivos afectan a todos los pacientes con RP, afectando principalmente a la zona perifoveal y foveal (84% respectivamente), y la zona coroidea (74%). Por lo que podemos considerar que los parámetros en el OCT de los puntos hiperreflectivos son buenos marcadores biológicos para la valoración de la RP.

Por otro lado, la capa de los elipsoides que corresponde a la unión del segmento interno y externo de los FR, se ha observado alterado en la OCT en otras patologías degenerativas de la retina, tales como la distrofia de los conos [110], en la enfermedad de Stargardt [111] en comparación con sujetos sin patología degenerativa retiniana, y además esta

disrupción de los elipsoides se asociaba con la afectación de la agudeza visual y la evolución de la enfermedad.

En nuestro estudio con tomografía de coherencia óptica, hemos también apreciado la línea de los elipsoides de los FR la cual, está intacta en el grupo control, y en el grupo de los casos (RP) se encuentra interrumpida en un 72 %.

Estos datos concuerdan con varios estudios donde se han descrito cambios en los elipsoides en pacientes con RP en comparación con controles sanos. Guodong Liu, afirmaba que, en los pacientes con RP, la línea de los elipsoides y la membrana limitante externa estaban ausentes fuera de la mácula. Las longitudes promedio fueron $911,1 \pm 208,8$ y $1621,2 \pm 233,5 \mu\text{m}$, respectivamente. A su vez la longitud de la membrana limitante externa fue significativamente mayor que la longitud promedio de elipsoides ($P < 0.005$)[112].

En este sentido, Gloesmann M, refiere en su artículo que el cambio histopatológico más temprano en la RP se produce en los segmentos externos de los FR, entonces los elipsoides se desorganizan antes que la membrana limitante externa, pero la línea de la limitante externa acortada estaba significativamente relacionada con el defecto de los elipsoides[113].

6.1.2. Alteraciones Funcionales en la Perimetría.

Por otro lado, en nuestro estudio valoramos el campo visual realizando una perimetría. En la perimetría la desviación media del campo visual en nuestros pacientes del grupo control es de -1,61 % (+/-3,27), y el grupo de los casos (RP) la desviación media del campo visual es de -23,77 (+/-8,86), estos datos concuerdan con los artículos que hay en la literatura, que refieren que la pérdida progresiva del campo visual es un signo típico y característico de los pacientes con RP.

Mays Talib et al, afirman que la RP comienza con la afectación del campo visual con escotomas en las áreas medio-periféricas, que gradualmente se fusionan para formar un escotoma anular parcial o completo. A medida que avanza la enfermedad, este escotoma

anular se extiende hacia afuera y, aunque más lentamente, hacia adentro. Además de los escotomas en anillo, se han informado otros patrones de progresión del campo visual, incluida la pérdida concéntrica del campo visual sin un escotoma en anillo previo y la pérdida del campo visual que progresa desde la retina superior a la inferior en un patrón arqueado. La progresión de la pérdida del campo visual central generalmente se determina mediante microperimetria (MP-MAIA) [114].

Estos datos son demostrados en nuestro trabajo donde apreciamos la afectación del campo visual con unos valores de la desviación media anormales en un 87,7 % de los pacientes con RP.

También podemos ver una afectación del campo visual central mediante la afectación de la sensibilidad macular realizada con microperimetria, en nuestro caso un 73,3% de los pacientes con RP presentaban una sensibilidad anormal, siendo estos resultados acordes con lo que manifiesta Mays et al, que dicen que los pacientes con RP que presentan afectación macular, la manera más eficiente para valoración es mediante la microperimetría.

La evaluación topográfica proporcionada por las pruebas microperimetria en este estudio reveló que los puntos centrales de la retina entre los participantes con pacientes RP tenían mejor sensibilidad que los puntos periféricos, lo que coincide con la naturaleza centrípeta de estas condiciones[115]. Esta tendencia es similar a los datos obtenidos con otros dispositivos como el Nidek MP-1, Nidek MP-3 [116].

Charng y colaboradores, analizaron recientemente el MAIA de forma transversal y longitudinal en una cohorte de 16 pacientes con degeneración de la retina relacionada con USH2A. Observaron una sensibilidad media baja de 10,0 dB. Los autores también demostraron que la sensibilidad en el borde del escotoma tenía la tasa más rápida de deterioro funcional en un promedio de 2,6 años en comparación con la sensibilidad media y la sensibilidad del punto de respuesta, lo que sugiere que el borde de la sensibilidad del escotoma sería una métrica útil para el análisis longitudinal en el estudio USH2A [117]. Estos artículos corroboran nuestros datos de pérdida de sensibilidad macular en pacientes

con retinosis, teniendo en consideración el biomarcador de sensibilidad en el borde del escotoma para futuros estudios.

6.1.3. Alteraciones estructurales en la Autofluorescencia.

La autofluorescencia del fondo de ojo es un examen que nos permite investigar la patogénesis de la RP en vivo.

Los niveles de autofluorescencia pueden ser bajos (hipoautofluorescencia), esto representa una atrofia del epitelio pigmentario de la retina en los ojos con RP. También los niveles de autofluorescencia pueden ser elevados (hiperautofluorescencia) lo que nos indica un recambio rápido de los segmentos externos de los FR y un metabolismo anormal a ese nivel. Además, la presencia de un anillo anormal en la autofluorescencia centrado en la zona perifoveal se considera un patrón de progresión de la enfermedad.

Con todo ello, en este estudio hemos valorado criterios cualitativos que incluyen la disminución de autofluorescencia, apreciando una mayor prevalencia de patrón de hipoautofluorescencia difusa retiniana, patrón tipo 3 de autofluorescencia.

Este patrón característico de autofluorescencia puede estar correlacionado con la edad del individuo con RP y con el estadio de la enfermedad.

En publicaciones previas, el patrón de hipoautofluorescencia difusa es el más característico en pacientes con RP[118], tal como hemos apreciado en nuestro trabajo, lo cual concuerda con nuestros resultados.

6.2. Correlación entre los factores estructurales y funcionales oculares con el grado de deterioro visual de los pacientes con retinosis pigmentaria de la retina.

Lupo *et al* estudiaron la relación entre el grosor de la retina y la función de la retina en la RP. Compararon el grosor central de la retina con la sensibilidad de la retina en la microperimetría y encontraron correlación significativa entre ellas pero no observaron los detalles estructurales[83].

Mitamura *et al* encontró una correlación significativa entre la longitud de la línea elipsoides y la sensibilidad de la retina utilizando el microperímetro MP-1 [88].

Nuestro estudio demostró que la sensibilidad retiniana en la mácula se correlacionaba bien principalmente con el grosor de la retina, correlación significativa ($p < 0,001$), que incluía los segmentos internos y externos de los FR. No es sorprendente que en las capas externas de la retina se produzcan muchos procesos bioquímicos importantes y que la preservación estructural de estas capas corresponda a una preservación funcional.

El estudio de Lenassi *et al* encontró una mayor correlación entre la sensibilidad de la retina y el grosor de la retina externa, que entre la sensibilidad de la retina y el grosor total de la retina en pacientes con RP. Observamos que la sensibilidad macular se correlacionaba con el grosor coroideo ($p < 0,001$). Los cambios en la coroides probablemente sean secundarios a cambios que ocurren en las capas de la retina y, por lo tanto, el espesor coroideo puede variar en pacientes con RP [119].

En pacientes con RP severa la medición del grosor macular retiniano puede ser un marcador muy útil para la valoración funcional de la agudeza visual. Se ha demostrado en algunos artículos que el engrosamiento macular, con el consecuente edema macular, o el adelgazamiento de la retina con la consecuente pérdidas de células fotorreceptoras se asocia a disminución de la agudeza visual [120].

Sin embargo otros estudios han demostrado que la pérdida de agudeza visual es menor cuando el engrosamiento macular solo afecta a las capas internas de la retina [121].

Los ojos de pacientes con RP con gran adelgazamiento macular presentan una mayor pérdida de agudeza visual y mayor defecto del campo visual que los pacientes que no tienen adelgazamiento macular [122].

En este trabajo hemos apreciado que los pacientes con patología degenerativa retiniana, causado por la progresión de la RP presentaban una mayor disrupción de los elipsoides

en comparación con los sujetos sanos y que la disrupción de los elipsoides se correlacionaba con la afectación de la agudeza visual ($p < 0,001$).

Es importante recordar que el mapeo funcional de la mácula es esencial en las enfermedades degenerativas de la retina. Nos permite una ventana de oportunidad para tratar antes de que ocurra un daño estructural permanente. También ayuda a seleccionar pacientes con pérdida funcional temprana en los que hay mejores posibilidades de éxito con una terapia experimental y ayuda a un seguimiento eficiente de la eficacia de cualquier terapia en RP.

Demostramos que los participantes con RP tenían un área de elipsoides y una sensibilidad media comparables en las pruebas.

Una mayor gravedad de la enfermedad se correlacionó con anomalías maculares más graves, específicamente un área de elipsoides dañados más grande en la OCT y una sensibilidad media más baja en las pruebas de microperimetría.

Una mejor agudeza visual y un mayor grosor central macular se asociaron con una menor afectación de los elipsoides y todas las métricas se correlacionaron positivamente con la sensibilidad de la retina.

Este estudio es uno de esos intentos de identificar puntos finales sustitutos, que pueden ser útiles para monitorear terapias futuras. Nuestras publicaciones sobre las DHR inciden en este punto tan importante para el diagnóstico y futuras terapias[123,124], y en el trabajo más reciente demostramos la correlación entre estructura/función en ojos con RP, mediante distintas técnicas de imagen multimodal, tales como la OCT, AF, AVMC, PAS y microperimetría MAIA [125].

6.3. Las mutaciones genéticas más frecuentes entre los pacientes con retinosis pigmentaria.

En relación con el estudio genético, en nuestra muestra, se ha realizado el estudio genético al total de la muestra. Sin embargo no todos los pacientes con RP se pueden identificar mutaciones [126].

De los pacientes con estudio genético realizado, en nuestro caso se alcanzó un resultado positivo, un rendimiento (88,1%). Este dato está por encima de los resultados alcanzados en otros artículos [127]. Probablemente, en nuestra muestra el porcentaje de resultados positivos esté sobreestimado por el hecho de que solo se le ha practicado a un porcentaje reducido de los individuos, si la muestra hubiera sido mayor el número de resultados positivos sería menor.

En cuanto a los genes implicados en nuestra muestra se encontraron 30 sujetos con genes de herencia AR (12 pacientes con gen *USH2A*, 6 con gen *EYS*, 2 con gen *RDH12*, 8 con gen *CDHR1* y 2 con gen *BBS12*), y 14 sujetos con mutaciones en genes con herencia AD (8 con gen *RHO*, 4 con gen *PRPH2*, 2 con gen *NR2E2*, 2 con gen *NRL*), todas mutaciones en genes conocidos y descritos en otros trabajos [126,128,129].

La mutación más prevalente con un 24% es el gen *USH2A*. Este gen codifica una proteína que contiene EGF laminina, un dominio pentaxina, y fibronectina tipo III. La proteína se encuentra en la membrana basal, y puede ser importante en el desarrollo y la homeostasis del oído interno y la retina. Este gen está asociado con la forma recesiva de RP y también con el síndrome de Usher.

Las variantes patogénicas de este gen se han asociado con el síndrome de Usher tipo IIa y RP. Hasta la fecha, se han notificado aproximadamente 1200 variantes/mutaciones en el gen *USH2A* en pacientes con USH II o RP [130].

Se han realizado pocos estudios sobre el pronóstico visual y las correlaciones genotipo-fenotipo en la degeneración de la retina que surge de mutaciones *USH2A* [131]. Sería

interesante en un futuro ver la correlación entre variante genética de RP y pronóstico visual.

El objetivo a largo plazo de la investigación sobre genes y mutaciones que causan RP es permitir pruebas genéticas efectivas de pacientes y familias, incorporar esta información en la atención y el asesoramiento clínicos, y desarrollar tratamientos y curas basadas en un principio fundamental, la comprensión de la patología de la enfermedad. Actualmente, la tasa de éxito para encontrar la mutación causante en pacientes con RP es del 50% al 75%, pero esta fracción aumentará rápidamente con la adaptación generalizada de nuevas pruebas genéticas. Ya han comenzado los ensayos de tratamientos específicos para genes y mutaciones. Con el tiempo, la limitación no serán las pruebas genéticas *per se*, sino la interpretación de variantes, la conciliación del diagnóstico y los hallazgos moleculares y el suministro de información significativa a los médicos y asesoramiento útil a los pacientes. La realización de estos objetivos requiere una estrecha integración de especialistas en retina, asesores genéticos, genetistas moleculares y bioinformáticos.

El estudio actual tuvo varias limitaciones. El estudio fue un análisis exploratorio de referencia en el que no se realizaron ajustes para controlar comparaciones múltiples. Al igual que con otros artículos en este campo, informamos las mediciones de OCT laterales (p. ej., longitud de exploración, área de los elipsoides y ancho de banda elipsoides) en milímetros. La exactitud de estos valores depende de la exactitud del factor de conversión de píxel a micra proporcionado por el fabricante, que podría variar entre pacientes o incluso dentro de un paciente a lo largo del tiempo. Es importante señalar que cualquier imprecisión en la escala puede afectar los análisis correlativos de intermodalidad y los análisis longitudinales de intramodalidad en diversos grados.

Entre los puntos fuertes hay que destacar el uso de protocolos de estudio estándar que utilizan nueva tecnología para adquirir datos (OCT, MP). Se ha realizado un amplio trabajo de campo, tanto en pruebas funcionales como estructurales. Se han manejado bastantes parámetros.

Dadas las fuertes asociaciones estructura-función identificadas entre agudeza visual, área de elipsoides y grosor macular en imágenes OCT, este trabajo demuestra que OCT y MP son medidas de resultado que deben incluirse en estudios intervencionistas. Los próximos pasos implicarán la identificación de individuos que progresarían a la pérdida de la función visual basándose únicamente en la OCT, lo que potencialmente permitiría que los criterios de valoración estructurales objetivos se conviertan en medidas de resultado primarias en futuros estudios de RP.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este trabajo concluimos:

- 1) El diagnóstico del paciente con retinosis pigmentaria debe ser temprano, preciso, y personalizado, por lo que las imágenes de retina y coroides obtenidas mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, campimetría y microperimetría han resultado ser muy útiles para localizar las lesiones y optimizar el seguimiento oftalmológico de esta enfermedad.
- 2) La evaluación de imágenes multimodales obtenidas de los ojos con retinosis pigmentaria nos ha permitido identificar varios signos estructurales que proponemos como potenciales marcadores diagnósticos y pronósticos de la patología:
 - a. Aumento de puntos hiperreflectivos en la retina neurosensorial y en la coroides.
 - b. Alteración cualitativa y cuantitativa de la línea de elipsoides y segmento externo de los fotorreceptores.
 - c. Disminución del grosor macular central y coroideo.
 - d. Aumento de los signos de atrofia retiniana.
- 3) Los pacientes con retinosis pigmentaria presentan una menor agudeza visual, y una menor sensibilidad macular en la microperimetria MAIA.

- 4) El análisis de las pruebas funcionales (campo visual y microperimetría) en los pacientes con retinosis pigmentaria confirman la afectación de la visión, con pérdida de la sensibilidad macular, sugiriendo este último como marcador diagnóstico (incluso en estadios preclínicos) de la enfermedad.
- 5) Las mutaciones genéticas más frecuentes en nuestra cohorte de pacientes con retinosis pigmentaria corresponden al gen *USH2A*, el gen *RHO*, el gen *CDHR1* y el gen *EYS*, lo que puede utilizarse para mejorar el diagnóstico molecular-genético de la retinosis pigmentaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schneider N, Sundaresan Y, Gopalakrishnan P, Beryozkin A, Hanany M, Levanon EY, et al. Inherited retinal diseases: Linking genes, disease-causing variants, and relevant therapeutic modalities. *Prog Retin Eye Res.* julio de 2022;89:101029.
2. Nentwich MM, Rudolph G. Hereditary retinal eye diseases in childhood and youth affecting the central retina. *Oman J Ophthalmol.* 2013;6(Suppl 1):S18-25.
3. Nájera C, Millán JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of retinitis pigmentosa in the Valencian community (Spain). *Genet Epidemiol.* 1995;12(1):37-46.
4. Guia_SERV_04_primeraRevision.pdf [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_04_primeraRevision.pdf
5. Ammon FA von. *Klinische Darstellungen der Krankheiten und Bildungsfehler des menschlichen Auges, der Augenlider und der Thränenwerkzeuge.* Mit Taf. Bd 1-3. Reimer; 1841. 152 p.
6. Klebs E. *Handbuch der pathologischen Anatomie.* August Hirschwald; 1869. 552 p.
7. Muirhead F. Adrien van Trigt, and the first published ophthalmoscopic images (*De Speculo Oculi*, 1853). *J Med Biogr.* noviembre de 2021;29(4):221-8.
8. 2014_puech.pdf [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://metrovision.fr/pdf/2014_puech.pdf
9. view_archive.pdf [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://ia600708.us.archive.org/view_archive.php?archive=/22/items/crossref-pre-1909-scholarly-works/10.1007%252Fbf02718925.zip&file=10.1007%252Fbf02720791.pdf
10. Cano Reyes J del C, Infante Tavio NI, González Guerrero L, Fernández Pérez SR, Herrera Cutié D. Desprendimiento de retina: una revisión bibliográfica necesaria. *MEDISAN.* enero de 2015;19(1):78-87.
11. Yannuzzi LA. *The retinal atlas: searchable full text online.* St. Louis, Mo.: Elsevier, Saunders; 2010. 910 p.
12. Adler fisiología del ojo : aplicación clínica / Paul L. Kaufman, Albert Alm · Catálogo de la Biblioteca CAO [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.oftalmologos.org.ar/catalogo/items/show/2946>

13. Hamann S. Molecular mechanisms of water transport in the eye. En: International Review of Cytology [Internet]. Elsevier; 2002 [citado 27 de septiembre de 2023]. p. 395-431. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074769602150169>
14. Thompson DA, Gal A. Genetic Defects in Vitamin A Metabolism of the Retinal Pigment Epithelium. En: Wissinger B, Kohl S, Langenbeck U, editores. Developments in Ophthalmology [Internet]. Basel: KARGER; 2003 [citado 27 de septiembre de 2023]. p. 141-54. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/72044>
15. Okada T, Ernst OP, Palczewski K, Hofmann KP. Activation of rhodopsin: new insights from structural and biochemical studies. Trends Biochem Sci. mayo de 2001;26(5):318-24.
16. Gal A, Li Y, Thompson DA, Weir J, Orth U, Jacobson SG, et al. Mutations in MERTK, the human orthologue of the RCS rat retinal dystrophy gene, cause retinitis pigmentosa. Nat Genet. noviembre de 2000;26(3):270-1.
17. Ishida K, Panjwani N, Cao Z, Streilein JW. Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms. Ocul Immunol Inflamm. enero de 2003;11(2):91-105.
18. Webvisión. Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Utah; 1995.
19. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. Prog Retin Eye Res. julio de 2009;28(4):289-302.
20. transduccion_visual.pdf [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/16719/1/transduccion_visual.pdf
21. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Phototransduction. En: Neuroscience 2nd edition [Internet]. Sinauer Associates; 2001 [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10806/>
22. Vecino E. Terapia génica contra la retinosis pigmentaria. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. abril de 2008 [citado 9 de octubre de 2023];83(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912008000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
23. Cuenca N, Pinilla I, Sauvé Y, Lu B, Wang S, Lund RD. Regressive and reactive changes in the connectivity patterns of rod and cone pathways of P23H transgenic rat retina. Neuroscience. enero de 2004;127(2):301-17.
24. Pinilla I, Cuenca N. Transplantes retinianos: estado actual y sus problemas en la aplicación clínica. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. mayo de 2006 [citado 9 de octubre de 2023];81(5). Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000500001&lng=en&nrm=iso&tlng=en

25. De Stefano ME, Mugnaini E. Fine structure of the choroidal coat of the avian eye. Vascularization, supporting tissue and innervation. *Anat Embryol (Berl)*. mayo de 1997;195(5):393-418.
26. Ramrattan RS, Schaft TL van der, Mooy CM, Bruijn WC de, Mulder PG, Jong PT de. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de mayo de 1994;35(6):2857-64.
27. Pichi F, Aggarwal K, Neri P, Salvetti P, Lembo A, Nucci P, et al. Choroidal biomarkers. *Indian J Ophthalmol*. diciembre de 2018;66(12):1716-26.
28. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal Thickness in Normal Eyes Measured Using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. septiembre de 2010;150(3):325-329.e1.
29. Lesk MR, Wajszilber M, Deschenes MC. The effects of systemic medications on ocular blood flow. *Can J Ophthalmol*. junio de 2008;43(3):351-5.
30. Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies LI. Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. mayo de 1995;119(5):543-62.
31. Somani S, Brent MH, Markowitz SN. Visual field expansion in patients with retinitis pigmentosa. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. febrero de 2006;41(1):27-33.
32. Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, et al. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. marzo de 2008;126(3):337-40.
33. Daiger SP, Bowne SJ, Sullivan LS. Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. febrero de 2007;125(2):151-8.
34. Fishman GA, Kumar A, Joseph ME, Torok N, Anderson RJ. Usher's syndrome. Ophthalmic and neuro-otologic findings suggesting genetic heterogeneity. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. septiembre de 1983;101(9):1367-74.
35. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. septiembre de 2018;66:157-86.
36. O'Hare F, Bentley SA, Wu Z, Guymer RH, Luu CD, Ayton LN. Charles Bonnet Syndrome in Advanced Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. septiembre de 2015;122(9):1951-3.
37. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis*. diciembre de 2007;2(1):7.

38. Strong S, Liew G, Michaelides M. Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention. *Br J Ophthalmol*. enero de 2017;101(1):31-7.
39. Testa F, Rossi S, Colucci R, Gallo B, Di Iorio V, Della Corte M, et al. Macular abnormalities in Italian patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol*. julio de 2014;98(7):946-50.
40. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Tachibana T, Yoshida N, et al. Association Between Aqueous Flare and Epiretinal Membrane in Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 19 de agosto de 2016;57(10):4282.
41. Zhao L, Zabel MK, Wang X, Ma W, Shah P, Fariss RN, et al. Microglial phagocytosis of living photoreceptors contributes to inherited retinal degeneration. *EMBO Mol Med*. septiembre de 2015;7(9):1179-97.
42. Peng B, Xiao J, Wang K, So KF, Tipoe GL, Lin B. Suppression of Microglial Activation Is Neuroprotective in a Mouse Model of Human Retinitis Pigmentosa. *J Neurosci*. 11 de junio de 2014;34(24):8139-50.
43. Heckenlively JR, Yoser SL, Friedman LH, Oversier JJ. Clinical Findings and Common Symptoms in Retinitis Pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. mayo de 1988;105(5):504-11.
44. Auffarth GU, Tetz MR, Krastel H, Blankenagel A, Völcker HE. Cataracta complicata bei verschiedenen Formen der Retinitis pigmentosa. *Ophthalmol*. 15 de septiembre de 1997;94(9):642-6.
45. Yoshida N, Ikeda Y, Murakami Y, Nakatake S, Tachibana T, Notomi S, et al. Vitreous cysts in patients with retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol*. noviembre de 2015;59(6):373-7.
46. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Shukla SY, Reilly B, et al. Retinal Vasoproliferative Tumors: Comparative Clinical Features of Primary vs Secondary Tumors in 334 Cases. *JAMA Ophthalmol*. 1 de marzo de 2013;131(3):328.
47. Jonsson ÅC, Burstedt MS, Golovleva I, Sandgren O. Tinted contact lenses in Bothnia dystrophy. *Acta Ophthalmol Scand*. agosto de 2007;85(5):534-40.
48. Yzer S, Leroy BP, De Baere E, De Ravel TJ, Zonneveld MN, Voeselek K, et al. Microarray-Based Mutation Detection and Phenotypic Characterization of Patients with Leber Congenital Amaurosis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 de marzo de 2006;47(3):1167.
49. Chacon-Camacho OF. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. *World J Clin Cases*. 2015;3(2):112.
50. Den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, Cremers FPM. Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res*. julio de

2008;27(4):391-419.

51. Dagi LR. Hyperopia in Complicated Leber's Congenital Amaurosis. Arch Ophthalmol. 1 de mayo de 1990;108(5):709.

52. Chew E, Deutman A, Pinckers A, Aan De Kerk A. Yellowish flecks in Leber's congenital amaurosis. Br J Ophthalmol. 1 de octubre de 1984;68(10):727-31.

53. Heher KL, Traboulsi EI, Maumenee IH. The Natural History of Leber's Congenital Amaurosis. Ophthalmology. febrero de 1992;99(2):241-5.

54. Franceschetti A, Dieterle P. [Diagnostic and prognostic importance of the electroretinogram in tapetoretinal degeneration with reduction of the visual field and hemeralopia]. Confin Neurol. 1954;14(2-3):184-6.

55. Tsang SH, Sharma T. Leber Congenital Amaurosis. En: Tsang SH, Sharma T, editores. Atlas of Inherited Retinal Diseases [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 24 de octubre de 2023]. p. 131-7. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1085). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-95046-4_26

56. Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. Br J Ophthalmol. septiembre de 2017;101(9):1147-54.

57. Giuffrè G. [Progression of Bietti's crystalline dystrophy]. J Fr Ophtalmol. 1991;14(4):249-54.

58. Chaker N, Mghaieth F, Baccouri R, Merdassi A, Turki F, El Matri L. Caractéristiques cliniques et angiographiques de la dystrophie cristalline de Bietti. J Fr Ophtalmol. enero de 2007;30(1):39-43.

59. Marmor MF. Long-term Follow-up of the Physiologic Abnormalities and Fundus Changes in Fundus Albipunctatus. Ophthalmology. marzo de 1990;97(3):380-4.

60. Choi JY, Sandberg MA, Berson EL. Natural Course of Ocular Function in Pigmented Paravenous Retinochoroidal Atrophy. Am J Ophthalmol. abril de 2006;141(4):763-5.

61. Porta A, Pierrottet C, Aschero M, Orzalesi N. Preserved Para-arteriolar Retinal Pigment Epithelium Retinitis Pigmentosa. Am J Ophthalmol. febrero de 1992;113(2):161-4.

62. Spadea L, Magni R, Rinaldi G, Dragani T, Bianco G. Unilateral Retinitis pigmentosa: Clinical and Electrophysiological Report of Four Cases. Ophthalmologica. 12 de agosto de 1998;212(5):350-4.

63. Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. The Lancet. noviembre de 2006;368(9549):1795-809.

64. Kalloniatis M, Fletcher EL. Retinitis pigmentosa: understanding the clinical presentation, mechanisms and treatment options. *Clin Exp Optom.* 1 de marzo de 2004;87(2):65-80.
65. Bonnet C, El-Amraoui A. Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol.* febrero de 2012;25(1):42-9.
66. Ebermann I, Phillips JB, Liebau MC, Koenekoop RK, Schermer B, Lopez I, et al. PDZD7 is a modifier of retinal disease and a contributor to digenic Usher syndrome. *J Clin Invest.* 1 de junio de 2010;120(6):1812-23.
67. Rivolta C. Paternal Uniparental Heterodisomy With Partial Isodisomy of Chromosome 1 in a Patient With Retinitis Pigmentosa Without Hearing Loss and a Missense Mutation in the Usher Syndrome Type II Gene USH2A. *Arch Ophthalmol.* 1 de noviembre de 2002;120(11):1566.
68. Aller E, Nájera C, Millán JM, Oltra JS, Pérez-Garrigues H, Vilela C, et al. Genetic analysis of 2299delG and C759F mutations (USH2A) in patients with visual and/or auditory impairments. *Eur J Hum Genet.* mayo de 2004;12(5):407-10.
69. Bork JM, Peters LM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed ZM, Ness SL, et al. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. *Am J Hum Genet.* enero de 2001;68(1):26-37.
70. Liu X, Vansant G, Udovichenko IP, Wolfrum U, Williams DS. Myosin VIIa, the product of the Usher 1B syndrome gene, is concentrated in the connecting cilia of photoreceptor cells. *Cell Motil Cytoskeleton.* 1997;37(3):240-52.
71. Kimberling WJ, Möller CG, Davenport S, Priluck IA, Beighton PH, Greenberg J, et al. Linkage of Usher syndrome type I gene (USH1B) to the long arm of chromosome 11. *Genomics.* diciembre de 1992;14(4):988-94.
72. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. En: *GeneReviews®* [Internet] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2023 [citado 28 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
73. Orphanet: Síndrome de Bardet Biedl [Internet]. [citado 28 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=110&lng=ES
74. Weihbrecht K, Goar WA, Pak T, Garrison JE, DeLuca AP, Stone EM, et al. Keeping an Eye on Bardet-Biedl Syndrome: A Comprehensive Review of the Role of Bardet-Biedl Syndrome Genes in the Eye. *Med Res Arch.* septiembre de 2017;5(9).
75. Denniston AK, Kyte D, Calvert M, Burr JM. An introduction to patient-reported outcome measures in ophthalmic research. *Eye Lond Engl.* junio de 2014;28(6):637-45.

76. Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, Forsythe E, Hazlehurst JM, Sparks K, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2018;103(5):1834-41.
77. Mujahid S, Hunt KF, Cheah YS, Forsythe E, Hazlehurst JM, Sparks K, et al. The Endocrine and Metabolic Characteristics of a Large Bardet-Biedl Syndrome Clinic Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de mayo de 2018;103(5):1834-41.
78. Deveault C, Billingsley G, Duncan JL, Bin J, Theal R, Vincent A, et al. BBS genotype-phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. *Hum Mutat.* junio de 2011;32(6):610-9.
79. Forsythe E, Sparks K, Best S, Borrowes S, Hoskins B, Sabir A, et al. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN.* marzo de 2017;28(3):963-70.
80. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology.* agosto de 2014;121(8):1572-8.
81. Szamier RB, Berson EL, Klein R, Meyers S. Sex-linked retinitis pigmentosa: ultrastructure of photoreceptors and pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* febrero de 1979;18(2):145-60.
82. Triolo G, Pierro L, Parodi MB, De Benedetto U, Gagliardi M, Manitto MP, et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res.* 2013;50(3):160-4.
83. Lupo S, Grenga PL, Vingolo EM. Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetry findings in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* enero de 2011;151(1):106-11.
84. Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Writer JJ. In Vivo Fluorescence of the Ocular Fundus Exhibits Retinal Pigment Epithelium Lipofuscin Characteristics.
85. Keilhauer CN, Delori FC. Near-Infrared Autofluorescence Imaging of the Fundus: Visualization of Ocular Melanin. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 de agosto de 2006;47(8):3556.
86. Schmitz-Valckenberg S, Braun MD, Thiele S, Ferrara D, Honigberg L, Gao SS, et al. Conversion from Intermediate Age-Related Macular Degeneration to Geographic Atrophy in a Proxima B Subcohort Using a Multimodal Approach. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2021;244(6):523-34.
87. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology.* Elsevier Health Sciences; 2018. 1729 p.
88. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of

retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. julio de 2006;20(7):805-9.

89. Liu H, Bittencourt MG, Wang J, Sepah YJ, Ibrahim-Ahmed M, Rentiya Z, et al. Retinal sensitivity is a valuable complementary measurement to visual acuity — a microperimetry study in patients with maculopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. diciembre de 2015;253(12):2137-42.

90. Molina-Martín A, Piñero DP, Pérez-Cambrodí RJ. Reliability and Intersession Agreement of Microperimetric and Fixation Measurements Obtained with a New Microperimeter in Normal Eyes. *Curr Eye Res*. 10 de abril de 2015;1-10.

91. S R, J B, Ja W, Dc C, Zf Y, A T, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl [Internet]*. 26 de agosto de 2017 [citado 1 de mayo de 2023];390(10097). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712537/>

92. Garafalo AV, Cideciyan AV, Héon E, Sheplock R, Pearson A, WeiYang Yu C, et al. Progress in treating inherited retinal diseases: Early subretinal gene therapy clinical trials and candidates for future initiatives. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2020;77:100827.

93. Gagliardi G, Ben M'Barek K, Goureau O. Photoreceptor cell replacement in macular degeneration and retinitis pigmentosa: A pluripotent stem cell-based approach. *Prog Retin Eye Res*. julio de 2019;71:1-25.

94. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*. abril de 2008;145(4):687-94.

95. Fundamentos del campo visual.

96. Dhoot DS, Huo S, Yuan A, Xu D, Srivistava S, Ehlers JP, et al. Evaluation of choroidal thickness in retinitis pigmentosa using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. enero de 2013;97(1):66-9.

97. Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Choroidal thickness profiles in retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013;41(4):396-403.

98. Son G, Lee S, Kim YJ, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Correlation between Visual Function and Structural Characteristics of the Macula in Advanced Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmologica [Internet]*. 2019 [citado 20 de julio de 2023];242(1):22-30. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/496941>

99. Chhablani J, Jonnadula GB, Srinivasa Rao P, Venkata A, Jalali S. Choroidal thickness profile in Retinitis Pigmentosa – Correlation with outer retinal structures. *Saudi J Ophthalmol [Internet]*. enero de 2016 [citado 16 de agosto de 2023];30(1):9-13.

Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319453415000958>

100. Tan R, Agrawal R, Taduru S, Gupta A, Vupparaboina K, Chhablani J. Choroidal Vascularity Index in Retinitis Pigmentosa: An OCT Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* [Internet]. marzo de 2018 [citado 20 de julio de 2023];49(3):191-7. Disponible en: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/23258160-20180221-07>
101. Sabbaghi H, Ahmadi H, Jalili J, Behnaz N, Fakhri M, Suri F, et al. Choroidal Thickness in Different Types of Inherited Retinal Dystrophies. *J Ophthalmic Vis Res* [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 14 de agosto de 2023];15(3):351-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431727/>
102. Milam AH, De Castro EB, Smith JE, Tang WX, John SK, Gorin MB, et al. Concentric Retinitis Pigmentosa: Clinicopathologic Correlations. *Exp Eye Res* [Internet]. octubre de 2001 [citado 16 de agosto de 2023];73(4):493-508. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483501910590>
103. Yıldırım MA, Erden B, Tetikoğlu M, Kuru Ö, Elçioğlu M. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer in Retinitis Pigmentosa Using Optic Coherence Tomography. *J Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citado 14 de agosto de 2023];2015:157365. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553185/>
104. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. *Ophthalmology* [Internet]. mayo de 2009 [citado 21 de agosto de 2023];116(5):914-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642008013390>
105. Zeng H yang. Microglial Activation in Human Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 1 de febrero de 2008 [citado 21 de agosto de 2023];126(2):227. Disponible en: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophthol.2007.65>
106. Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, Wang L, Feist RM, Girkin CA, et al. Clinicopathologic Correlation of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Treated Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [Internet]. febrero de 2018 [citado 21 de agosto de 2023];125(2):276-87. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642017321930>
107. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Grechenig C, Bui P, Fabianska M, Waldstein S, et al. Role of Deep Learning-Quantified Hyperreflective Foci for the Prediction of Geographic Atrophy Progression. *Am J Ophthalmol* [Internet]. agosto de 2020 [citado 21 de agosto de 2023];216:257-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939420301549>
108. Battaglia Parodi M, Sacconi R, Romano F, Bandello F. Hyperreflective foci in Stargardt disease: 1-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. enero de 2019 [citado 21 de agosto de 2023];257(1):41-8. Disponible en:

<http://link.springer.com/10.1007/s00417-018-4167-6>

109. Kawaguchi Y, Takahashi A, Nagaoka T, Ishibazawa A, Ishiko S, Yoshida A. Retinal and choroidal hyperreflective foci on spectral-domain optical coherence tomographic images in a patient with retinitis pigmentosa accompanied by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. 12 de abril de 2016 [citado 21 de agosto de 2023];3:25-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757401/>
110. Hood DC, Zhang X, Ramachandran R, Talamini CL, Raza A, Greenberg JP, et al. The Inner Segment/Outer Segment Border Seen on Optical Coherence Tomography Is Less Intense in Patients with Diminished Cone Function. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 24 de diciembre de 2011 [citado 2 de septiembre de 2023];52(13):9703. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.11-8650>
111. Park JC, Collison FT, Fishman GA, Allikmets R, Zernant J, Liu M, et al. Objective Analysis of Hyperreflective Outer Retinal Bands Imaged by Optical Coherence Tomography in Patients With Stargardt Disease. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 23 de julio de 2015 [citado 2 de septiembre de 2023];56(8):4662. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.15-16955>
112. Liu G, Li H, Liu X, Xu D, Wang F. Structural analysis of retinal photoreceptor ellipsoid zone and postreceptor retinal layer associated with visual acuity in patients with retinitis pigmentosa by ganglion cell analysis combined with OCT imaging. *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2016;95(52):e5785.
113. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, Sattmann H, Ahnelt PK, Drexler W. Histologic Correlation of Pig Retina Radial Stratification with Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 1 de abril de 2003;44(4):1696.
114. Texto completo [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pure.knaw.nl/portal/files/5948445/Talib2017Ophthalmol.pdf>
115. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Camara CMF de la, Nanda A, Davies A, Wood LJ, et al. Retinal gene therapy in X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR: Results at 6 months in a first in human clinical trial. *Nat Med*. marzo de 2020;26(3):354.
116. Iftikhar M, Kherani S, Kaur R, Lemus M, Nefalar A, Usmani B, et al. Progression of Retinitis Pigmentosa as Measured on Microperimetry: The PREP-1 Study. *Ophthalmol Retina*. mayo de 2018;2(5):502-7.
117. Charng J, Lamey TM, Thompson JA, McLaren TL, Attia MS, McAllister IL, et al. Edge of Scotoma Sensitivity as a Microperimetry Clinical Trial End Point in *USH2A* Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 9 de septiembre de 2020;9(10):9.
118. Hariri AH, Gui W, Datto O'Keefe GA, Ip MS, Sadda SR, Gorin MB. Ultra-Widefield Fundus Autofluorescence Imaging of Patients with Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmol Retina* [Internet]. julio de 2018 [citado 2 de septiembre de 2023];2(7):735-45. Disponible

en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468653017304815>

119. Lenassi E, Troeger E, Wilke R, Hawlina M. Correlation between Macular Morphology and Sensitivity in Patients with Retinitis Pigmentosa and Hyperautofluorescent Ring. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2 de enero de 2012;53(1):47.
120. Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR, Berson EL. The Association between Visual Acuity and Central Retinal Thickness in Retinitis Pigmentosa. *Investig Ophthalmology Vis Sci* [Internet]. 1 de septiembre de 2005 [citado 17 de agosto de 2023];46(9):3349. Disponible en: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.04-1383>
121. Tamaki M, Matsuo T. Optical coherence tomographic parameters as objective signs for visual acuity in patients with retinitis pigmentosa, future candidates for retinal prostheses. *J Artif Organs* [Internet]. junio de 2011 [citado 17 de agosto de 2023];14(2):140-50. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10047-011-0557-9>
122. Hwang YH, Kim SW, Kim YY, Na JH, Kim HK, Sohn YH. Optic Nerve Head, Retinal Nerve Fiber Layer, and Macular Thickness Measurements in Young Patients with Retinitis Pigmentosa. *Curr Eye Res* [Internet]. octubre de 2012 [citado 17 de agosto de 2023];37(10):914-20. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02713683.2012.688163>
123. García-Gil R, Feliciano-Sánchez A, García-Gil M. Retinitis punctata albecens: a propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. 2020;95(5):e39
124. Feliciano-Sánchez A, García-Gil R. Retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X: a propósito de un caso. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 24 de enero de 2024];95(12):e92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365669120301519>
125. Un Enfoque Integral en la Retinosis Pigmentaria: Correlación de Estructura y Función en el Análisis de la Imagen Multimodal.
126. Costa KA, Salles MV, Whitebirch C, Chiang J, Sallum JMF. Gene panel sequencing in Brazilian patients with retinitis pigmentosa. *Int J Retina Vitre* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 21 de agosto de 2023];3(1):33. Disponible en: <http://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-017-0087-6>
127. Bravo-Gil N, González-del Pozo M, Martín-Sánchez M, Méndez-Vidal C, Rodríguez-de La Rúa E, Borrego S, et al. Unravelling the genetic basis of simplex Retinitis Pigmentosa cases. *Sci Rep* [Internet]. 3 de febrero de 2017 [citado 21 de agosto de 2023];7(1):41937. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep41937>
128. George A A, Eleftherios D L, Anastasia A S, Paris G T, Stavrenia Ch K. Recent Developments on the major genes involved in retinitis pigmentosa. *IP Int J Ocul Oncol Oculoplasty* [Internet]. 28 de septiembre de 2020 [citado 21 de agosto de 2023];6(3):157-66. Disponible en: <https://ijooo.org/article-details/12048>

129. Verbakel SK, Van Huet RAC, Boon CJF, Den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 21 de agosto de 2023];66:157-86. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946217300721>
130. van Wijk E, Pennings RJE, te Brinke H, Claassen A, Yntema HG, Hoefsloot LH, et al. Identification of 51 Novel Exons of the Usher Syndrome Type 2A (USH2A) Gene That Encode Multiple Conserved Functional Domains and That Are Mutated in Patients with Usher Syndrome Type II. *Am J Hum Genet.* abril de 2004;74(4):738-44.
131. Pierrache LHM, Hartel BP, Van Wijk E, Meester-Smoor MA, Cremers FPM, De Baere E, et al. Visual Prognosis in USH2A-Associated Retinitis Pigmentosa Is Worse for Patients with Usher Syndrome Type IIa Than for Those with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology.* mayo de 2016;123(5):1151-60.

ANEXOS

Anexo A. Dictamen del Comité de Ética



“
”



Anexo B. Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL PACIENTE/ PARTICIPANTE
ADULTO/MENOR...

Título del programa

“ESTUDIO DE LOS BIOMARCADORES EN LA RETINOSIS PIGMENTARIA ”

INVESTIGADOR: Anselmo Feliciano Sánchez

Lugar de realización:

Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Instalaciones Oftalmología.

Introducción:

Antes de dar consentimiento para participar en este estudio, es importante leer y entender la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si no quiero participar, esto no afectará a mi tratamiento.

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) son un grupo heterogéneo de enfermedades degenerativas y generalmente progresivas, con expresión clínica más o menos simétrica, causadas por la afectación primaria de los fotorreceptores de la retina. Las DHR están consideradas enfermedades raras, con una prevalencia estimada en el rango de 2 a 3,3 casos por 10.000 habitantes. La clasificación clínica de estas patologías se basa en el tipo de células afectadas de forma primordial, ya sean los conos, bastones o ambos. La tasa de progresión de las DHR es variable entre los pacientes, mostrando alteraciones estructurales y funcionales oculares. Las nuevas técnicas diagnósticas en Oftalmología nos

ofrecen la posibilidad teórica de conseguir la optimización del análisis y estudio de los biomarcadores en las distrofias de la retina.

Esta hoja de consentimiento informado puede contener información que usted no comprenda en su totalidad, por lo que no dude en solicitar cualquier duda que se le plantee al respecto.

Propósito del estudio:

El objetivo de este estudio es el análisis de biomarcadores mejoría el diagnóstico, evolución y tratamiento de las distrofias retinianas.

Procedimientos/explicación del estudio:

Con este objetivo, solicitamos la colaboración de los adultos con Distrofias Hereditarias de la Retina. que hayan acudido a las Instalaciones de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico de la Fe Se realizarán visitas en consultas de oftalmología y el número de visitas dependerá de la evolución del paciente. *Las pruebas que se realizarán serán no invasivas para los ojos, que incluyen tomografía de coherencia óptica, retinografía y exploración oftalmológica completa (Agudeza visual (AV), presión intraocular (PIO), biomicroscopia y funduscopya* además de todas las visitas necesarias por motivos clínicos.

Riesgos/beneficios:

Los participantes no se beneficiarán directamente de este estudio, salvo la oportunidad de poder contribuir al avance científico que puede beneficiar en el futuro a personas con estos trastornos. No existe riesgo alguno derivado de la participación en este estudio.

Confidencialidad

Este estudio requiere la recogida de ciertos datos personales. Algunos de estos datos son de carácter general (como, por ejemplo, su fecha de nacimiento, sexo...) y otros están relacionados con la salud (p.ej. su historia clínica, su estado físico y mental, referidos en ocasiones como datos personales). La recogida y tratamiento de dichos datos se llevarán a cabo de acuerdo con la legislación aplicable en materia de privacidad. Se adoptarán las

medidas oportunas para garantizar la debida protección de los datos en todo momento, sin violación alguna de la confidencialidad.

Estos datos se procesarán electrónicamente de manera anónima. Sólo su médico podrá establecer la relación entre los datos recogidos en el estudio y su historia clínica.

Según lo establecido por el Reglamento General de Protección de Datos vigente desde mayo de 2018, todos los datos que se recogen son estrictamente confidenciales.

Usted tiene derecho a pedir que le sean desvelados aquellos datos personales mantenidos de forma identificable, así como a solicitar la rectificación de cualquier dato incorrecto o incompleto. La información recogida no incluirá su nombre ni su dirección, ni ningún otro dato que permita su identificación. Todos los registros se mantendrán en la más estricta confidencialidad. Sólo se recogerán datos anónimos y se procesarán electrónicamente.

Coste/compensación:

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen no supondrán coste alguno. Tampoco recibirán compensación económica por participar en el estudio.

Alternativas a la participación:

Su participación es completamente voluntaria.

Participación voluntaria / Derecho a retirarse del estudio

Usted, de acuerdo con el RGPD mayo 2018 y la ley Orgánica 3/2018, tiene derecho de oposición y cancelación, así como de solicitar la limitación, portabilidad, reclamación y de retirada del consentimiento sobre el uso de sus datos en el momento que así lo decida.

Nombre del participante:

Nombre del INVESTIGADOR

Firma del participante

He leído y comprendido este consentimiento informado.

La información de este consentimiento informado me ha sido explicada.

Firma del investigador

Fecha

NOTA: Se harán dos copias del consentimiento informado: una será para el estudiante TFE y la última para el participante o sus familiares.

Anexo C. Hoja de Información al Paciente.

1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE ADULTO

Versión: 1.1	Fecha de la versión: 1/4/2023
Investigador/a Principal: ANSELMO FELICIANO SANCHEZ. SERVICIO DE OFTALMOLOGIA. Oftalmología_lafe@gva.es	
CENTRO: HUP LA FE	
Título del proyecto de investigación : BIOMARCADORES EN LAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA	
ACRÓNIMO: BIODIRE	

2. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (CEIm La Fe).

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir

después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

3. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

4. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Las DHR son un grupo de diversas patologías hereditarias de difícil diagnóstico que afectan a un número reducido de personas. Las DHR se asocian a una pérdida progresiva de la agudeza visual y/o del campo visual en ambos ojos. Estas enfermedades suelen progresar con el tiempo y terminan provocando la disminución o, en algunos casos, la pérdida total de la visión. Las DHR afectan a la retina y, aunque todas las partes del ojo son importantes para percibir la información visual, la retina es una parte vital del sistema.

El objetivo de este estudio es el análisis de biomarcadores mejoría el diagnóstico, evolución y tratamiento de las distrofias retinianas.

Para ello realizaremos exploraciones y pruebas complementarias oftalmológicas se llevarán a cabo en consultas externas del servicio de Oftalmología del HUP La Fe de Valencia. Las pruebas que se realizarán serán no invasivas para los ojos, que incluyen tomografía de coherencia óptica, retinografía y exploración oftalmológica completa (Agudeza visual (AV), presión intraocular (PIO), biomicroscopia y funduscopy).

El número de visitas dependerá de la evolución del paciente. El número de personas que se incluirán en el proyecto será de cincuenta y la duración del mismo será de 5 años. Al no realizarse pruebas invasivas el sujeto no estará expuesto a eventos adversos.

5. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

No se obtendrá ningún beneficio directo para el paciente que se incluya en el proyecto. Al no realizarse pruebas invasivas el sujeto no estará expuesto a eventos adversos.

Debe saber que su participación en este estudio puede no aportarle beneficios directos.

Debe saber que su participación en este estudio puede no aportarle beneficios directos.

6. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

No se trata de un proyecto para el tratamiento de la enfermedad. Y el no participar en el proyecto no afectará a su tratamiento habitual

7. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, puede contactar con el médico del estudio, el Dr. FELICIANO SANCHEZ, en el número de teléfono 961 244063.

8. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) . De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición, cancelación de datos, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos y solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) para lo cual deberá dirigirse al investigador/a principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos de la Institución, con quién podrá comunicarse a través del teléfono y/o dirección de correo electrónico.

Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el

cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El / la Investigador/a y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el Delegado de Protección de Datos del promotor [***dirección/link***].

9. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

10. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, en caso de que se hubieran recogido muestras, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables, previamente obtenidas, para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad

