



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Medidas de función visual en pacientes con patología macular: alternativas válidas para ensayos clínicos

Presentado por Pablo Jose Villarejo Vicente

Tutelado por: Dr. Jose Carlos Pastor Jimeno

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a 21 de mayo de 2019

Índice

1. Resumen	3-4
2. Introducción	4-5
3. Justificación del trabajo	5-6
4. Resultados	
4.1. Material y métodos	6
4.2. Agudeza visual de baja luminancia (LLVA)	
4.2.1 Explicación de la prueba	6-7
4.2.2 Inconvenientes	7
4.2.3 Ensayos donde se probó su utilidad	7-8
4.3. Contraste específico del cono (CCT)	
4.2.1 Explicación de la prueba	9-10
4.2.2 Inconvenientes	10
4.2.3 Ensayos donde se probó su utilidad	11
4.4. Electrorretinograma multifocal (mfERG)	
4.2.1 Explicación de la prueba	12-13
4.2.2 Inconvenientes	13-14
4.2.3 Ensayos donde se probó su utilidad	14-15
4.5. Microperimetría	
4.2.1 Explicación de la prueba	16
4.2.2 Inconvenientes	16
4.2.3 Ensayos donde se probó su utilidad	17-18
4.6. Desarrollo de trabajos para cada prueba	19-20
4.7. Discusión	21
5. Conclusiones	21
6. Bibliografía	22

1. Resumen

Introducción y objetivos:

Debido a la alta prevalencia de enfermedades maculares y al aumento de esta tiene una gran importancia el analizar las pruebas que tengan utilidad para medir la función visual de estos pacientes, para los cuales la agudeza visual no puede ser el parámetro de referencia debido al escotoma central que presentan.

El objetivo de este estudio es analizar las diferentes pruebas que pueden utilizarse en ensayos clínicos para medir la función visual de pacientes con patología macular.

Material y métodos:

Para la realización de este trabajo de fin de grado (TFG) se ha realizado una revisión bibliográfica a través de internet y de textos relacionados con el tema. El principal motor de búsqueda utilizado ha sido la plataforma PubMed, de la cual se han obtenido artículos científicos publicados entre 1999 y 2019.

Palabras clave:

Se han utilizado las siguientes: “Visual function measure”, “Visual function in low visión”, “Low luminance visual acuity”, “Cone contrast test”, “Multifocal electroretinogram” y “Microperimetry”.

Resultados:

El análisis de la agudeza visual de baja luminancia (LLVA) compara los valores de LLVA con los obtenidos con la mejor corrección óptica, determinando que los más relacionados con la función visual real del paciente son los obtenidos mediante LLVA. Mediante el contraste específico del cono (CCT) se determina que los pacientes con patología macular presentan una sensibilidad reducida en los 3 tipos de conos presentes en la retina. El electroretinograma multifocal también es útil para medir la función visual de aquellos ojos con afectación macular, lo cual se demuestra en el ensayo que compara la sensibilidad retiniana de ojos con agujero macular frente a la de los ojos control. La microperimetría se ha demostrado como efectiva en diferentes patologías maculares por medio del análisis de la sensibilidad de las áreas afectadas.

Conclusiones:

Las cuatro pruebas analizadas en este estudio son válidas para estimar la función visual de pacientes con patología macular pero de entre estas cuatro pruebas la que parece de mayor fiabilidad y relevancia es la microperimetría. También es la prueba más utilizada a la hora de realizar ensayos clínicos y artículos científicos.

2. Introducción

El parámetro de referencia para la medida de la función visual es, por el momento, la agudeza visual la cual se basa en la capacidad de discriminación del centro de la fovea. Este parámetro está universalmente aceptado pero presenta una enorme dificultad a la hora de evaluar a pacientes con patología que afecte al área macular, ya que en general presentan mala agudeza visual central.¹ Por las mismas razones es difícil valorar la posible mejoría de las intervenciones terapéuticas, lo que resulta fundamental para decidir la bondad de un nuevo tratamiento y es un requisito de las Agencias Reguladoras de Medicamentos.

Las principales patologías que afectan a la mácula son la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), con una prevalencia del 10% en población mayor de 60 años y un 30% cuando la edad supera los 75 años. Seguimiento del edema macular diabético, que afecta al menos al 7% de la población diabética que ya supone cerca del 10% de la población europea.² Otras patologías relevantes son la enfermedad de Stargardt, de carácter hereditario ligado al gen ABCA4 de forma autosómica recesiva así como otras degeneraciones centrales. También existen patologías adquiridas que afectan a la visión central, las más prevalentes son agujeros maculares, membranas epirretinianas, coroidopatía serosa central y otras.¹

Debido a su alta prevalencia en la población anciana y al aumento de la esperanza de vida, con el consiguiente envejecimiento de la población, la DMAE ya es la principal causa de ceguera legal en países occidentales en la población mayor de 60 años.¹

Estas patologías maculares suelen presentar: una reducción de la agudeza visual progresiva, un escotoma central que puede ser absoluto o relativo, fotosensibilidad, afectación a la visión cromática (discromatopsia) y también a la percepción de formas y tamaños (micropsias, macropsias y metamorfopsias). Aunque normalmente estas patologías suelen respetar la visión periférica.¹

Es obvio, que estimar las mejorías en los pacientes con baja visión por afectación central es un tema de una enorme trascendencia, ya que en ellos no es posible recurrir a las pruebas tradicionales para evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos que se están proponiendo.

Por esa razón se ha desarrollado este TFG cuya finalidad es actualizar la información que existe sobre los métodos alternativos de evaluación de la función central en pacientes con patologías que afectan al área macular a través de una revisión bibliográfica.

Los principales métodos de medida de función visual que se van a desarrollar en este trabajo son tres pruebas psicofísicas: agudeza visual de baja luminancia (Low Luminance Visual acuity: LLVA), contraste específico del cono (Cone Contrast Test: CCT) y microperimetría, así como una electrofisiológica: el electroretinograma multifocal (Multifocal Electroretinogram: mfERG).

3. Justificación del trabajo

El objetivo de este trabajo es la identificación de los diferentes métodos aplicables en ensayos clínicos para medir la función visual de pacientes con afectación macular. Esta medida será de vital importancia para evaluar muchos de los tratamientos que se están desarrollando en estos momentos, como los que se pretenden emplear en las formas secas de la DMAE, incluyendo las denominadas terapias avanzadas. Entre ellas destaca la terapia génica, que acaba de irrumpir en el mercado para algunas enfermedades de las denominadas raras.

En general los ensayos clínicos con este tipo de paciente se enfrentan a la dificultad de elegir y evaluar un parámetro que sirva de “outcome primario” y demostrar así su verdadera eficacia. Además existe el agravante del elevado coste de estos fármacos, por lo que se debería poder garantizar al paciente una mejoría basada en valores objetivos de la función visual y no solo en valores subjetivos.

Dichas terapias avanzadas se definen como medicamentos para el uso humano que se basan en el uso de genes, células o tejidos sintéticos. Estos fármacos incluyen productos de procedencia autóloga, alogénica o xenogénica.

El primer fármaco de uso comercial aceptado por la FDA para el tratamiento de patología retiniana es el denominado Luxturna®, utilizado en aquellas patologías retinianas ocasionadas por una mutación en el gen RPE65.³ Luxturna® se trata de un medicamento de terapia génica, lo que se define como un medicamento biológico destinado a transferir un gen a las propias células del organismo para su posterior expresión y así regular, sustituir, reparar y eliminar o añadir una secuencia génica.

4. DESARROLLO DEL TRABAJO

4.1. Material y métodos

Para la realización de este trabajo de revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda de diferentes artículos científicos y publicaciones de libros relacionados con el tema y objetivos del TFG. Los artículos analizados han sido publicados entre los años 1999 y 2019. En dicha búsqueda se ha utilizado el buscador de artículos científicos PubMed junto con otras plataformas digitales como el archivo digital de la Universidad de Valladolid (UVA). Las palabras claves utilizadas en la búsqueda bibliográfica han sido “Visual function measure”, “Visual function in low visión”, “Low luminance visual acuity”, “Cone contrast test”, “Multifocal electroretinogram” y “Microperimetry”. Obteniéndose así 16 referencias bibliográficas, de las cuales 14 son artículos científicos y 2 libros relacionados con el tema.

4.2. Agudeza visual de baja luminancia (LLVA).

4.2.1 Explicación de la prueba:

La agudeza visual como el examen visual clásico se define como la capacidad de diferenciar dos estímulos separados por un determinado ángulo. La prueba se realiza a una distancia de entre 6 y 4 metros, en una sala con condiciones de iluminación fotópica que no provoque deslumbramiento al paciente. Los optotipos utilizados habitualmente mantienen un contraste superior al 75% entre la letra negra y el fondo blanco. Además la luminancia de fondo oscila entre 100 y 200 cd/m², mientras que la luminancia de la letra del optotipo nunca debe superar el 15% de la luminancia del fondo.⁴

En cambio la prueba de agudeza visual de baja luminancia se realiza en condiciones mesópicas, de manera monocular y a una distancia de 1 metro utilizando como optotipo una pantalla de ordenador con una luminancia de fondo de 16 cd/m^2 . A lo largo de la prueba se presentan al sujeto líneas de 5 letras de fuente Snellen que van reduciendo su tamaño. Posteriormente se presentan diferentes líneas de optotipos con una luminancia de fondo reducida hasta 5 cd/m^2 . El valor de mayor utilidad en esta prueba es el déficit de baja luminancia (Low Luminance déficit: LLD) determinado a partir de la diferencia entre la agudeza visual con la mejor corrección posible (Best Corrected Visual Acuity: BCVA) y la agudeza visual de baja luminancia (LLVA).⁵

Ya en un estudio publicado en 1983 en la American Journal of Optometry and Physiological Optics llamado "Dark adaptation and the acuity/luminance response in senile macular degeneration (SMD)" se relacionan las condiciones de luminosidad con la agudeza visual en pacientes con patología macular. Este estudio siembra la base de la prueba LLVA como indicador de la función visual en pacientes con afectación macular.⁶

4.2.2 Inconvenientes:

La agudeza visual de baja luminancia presenta el principal inconveniente de que los valores de LLD no son significativamente menores en los sujetos con DMAE, sea cual sea el estado de la enfermedad, con respecto a los valores de LLD de los sujetos control. Otro inconveniente es que los valores de LLVA no muestran alteraciones en la visión del paciente hasta que las drusas son mayores de $125 \mu\text{m}$, lo cual no permitiría detectar la DMAE en estadios iniciales.⁷

4.2.3 Ensayos donde se probó su utilidad:

En 2014 tuvo lugar en la clínica Royal Victorian Eye and Ear Hospital de Dublín un ensayo con el objetivo de comparar la efectividad de la LLVA y la microperimetría para medir la DMAE en sus fases iniciales. Se estudiaron 179 sujetos con DMAE sin neovascularización frente a 26 sujetos control. Se estudió un ojo de cada paciente con BCVA, LLVA y microperimetría, pruebas realizadas siempre antes de la valoración del fondo de ojo para evitar falsear las pruebas por el deslumbramiento del retinógrafo.⁷

Se establecieron seis grupos de pacientes en función del tamaño de las drusas y los cambios en el pigmento: grupo control (menos de 10 drusas y menores de $63 \mu\text{m}$), drusas de entre 63 y $125 \mu\text{m}$, drusas mayores de $125 \mu\text{m}$ sin cambios de pigmentarios relacionados con la DMAE, drusas mayores de $125 \mu\text{m}$ con cambios pigmentarios relacionados con la DMAE, desprendimiento epitelial de pigmento en las drusas y atrofia geográfica no foveal.⁷

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que solo existe una clara relación entre la sensibilidad retiniana central y la LLVA, lo que no ocurre con la BCVA. Además debido a esta relación se ha comprobado que existe una tendencia a determinar la función visual de manera mucho más precisa mediante la LLVA que con la BCVA en ojos que estén desarrollando un empeoramiento en la sensibilidad retiniana. Aun así la microperimetría ha demostrado tener una sensibilidad mayor frente a estos empeoramientos de la sensibilidad retiniana.

Cuando se obtiene una sensibilidad retiniana con una desviación estándar de 2 por debajo de la medida en un sujeto control mediante BCVA y también se mide la sensibilidad retiniana mediante microperimetría, se ve que la desviación estándar mediante microperimetría es 6,1. En cambio al obtener una desviación estándar 2 por debajo de lo normal mediante LLVA y medir la sensibilidad retiniana de ese paciente mediante el microperímetro se obtiene una desviación estándar de 3,7 (figura 1).⁷

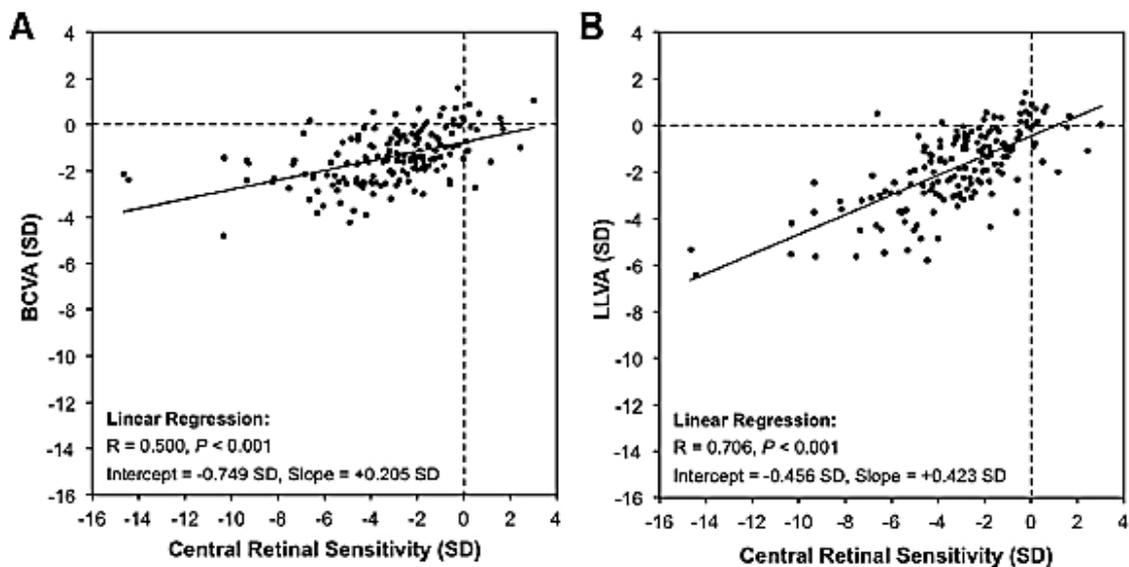


Figura 1.⁷

Esto demuestra que los valores que se obtienen de LLVA son medidas mucho más reales que los obtenidos con BCVA, por tanto es una medida que parece más fiable de la función visual de estos pacientes con patología macular.⁷

4.3. Contraste específico del cono (CCT).

4.3.1 Explicación de la prueba:

Esta prueba tiene la capacidad de medir la visión cromática de cada individuo de una manera rápida, ya que tiene una duración media de 3 minutos por cada ojo. Una vez obtenidos los resultados se puede determinar si el paciente tiene alguna anomalía cromática. Se realiza presentando al sujeto determinadas imágenes que estimulan cada uno de los tres tipos de conos (rojo, azul y verde) de forma diferenciada, el mismo paciente deberá reconocer dichas imágenes y los resultados se recogen en una plantilla previamente preparada.⁸

Los diferentes tipos de conos se denominan como S, M y L en función de la longitud de onda que cada tipo es capaz de discriminar. Los conos tipo L permiten la visión del color rojo, la longitud de onda media (color verde) es discriminada por los conos M y son los conos S los que discriminan las tonalidades violetas, longitud de onda corta.⁸

El examen se realiza de forma monocular, a una distancia de 1 metro del monitor y si la visión mejorara se utilizaría una lente de +1,00 para compensar la distancia entre paciente y monitor. Para la realización de esta prueba se presenta al sujeto en un cuarto sin luz en el cual se encuentra el monitor de ordenador sobre el cual se realizará la prueba. En dicho monitor van apareciendo una serie de letras coloreadas con el color que cada cono percibe, también se hace la demostración de donde aparecerán las letras y se le proporcionan al paciente las instrucciones para que realice la prueba. Una vez que ya sabe cómo realizar el examen se procede al inicio del mismo.⁸

El examen consiste en la presentación al paciente de 20 letras, elegidas de manera aleatoria entre las aceptadas para el optotipo Bailey-Lovie ETDRS, de color rojo que estimulan únicamente los conos L. A lo largo de la prueba las letras van disminuyendo su contraste con el fondo de manera que es más difícil el distinguirlas (figura 2), de esta manera se concreta el umbral en el cual el sujeto ya no es capaz de distinguir la letra. Una vez presentadas las 20 letras para el cono L se presentan las verdes para conos M y violetas para conos S.⁸

Score	Cone Contrast Test			Cone Contrast (%)		
	L Cone	M Cone	S Cone	L, M	S	
10	V Z	N F	S G	27.5	173	
20	F V	Z U	N G	19.1	120	
30	R P	S F	T G	13.2	83	
40	Z T	N F	T U	9.1	57	
50	P S	T U	T U	6.3	39	
60	P S	T U	T U	4.4	27	
70				3.0	19	
80				2.1	13	
90				1.4	10	
100				1.0	7	

Figura 2⁸

Cada letra aparecerá durante un tiempo que oscila entre 1 y 1.6 segundos, pasado este tiempo en el monitor aparece un fondo gris que se mantiene durante el mismo tiempo que apareció la letra. El paciente debe indicar en voz alta durante el tiempo entre las letras cual es la letra que ha podido ver. En el caso de no distinguir ninguna letra el paciente deberá decir “no”. La respuesta del paciente será recogida por el examinador y en función de las respuestas se introducen el número de errores y letras acertadas en el programa CCT, que calcula el umbral para cada cono. Además realiza un cálculo que indica la sensibilidad al contraste para cada tipo de cono sobre una escala de 100, de manera que habiendo un total 20 letras, cada acierto se cuantifica como 5 puntos sobre la escala.⁸

4.3.2 Inconvenientes:

El encontrar inconvenientes a esta prueba resulta complicado por el escaso número de artículos acerca del tema, pero si hay uno que debe citarse, es el hecho de que es una prueba que no es específica de ninguna patología ya que solo informa de una alteración, pero no de cual se trata. Es decir es sensible pero no específica. Aun así parece tratarse de una prueba muy útil en la medida de la función visual en la DMAE.⁹

4.3.3 Ensayo donde se probó su utilidad:

En mayo de 2018 se publicó el estudio “Visual function metrics in early and intermediate dry age-related macular degeneration for use as clinical trial endpoints” en la revista American Journal of Ophthalmology, cuyo objetivo es evaluar la progresión de la DMAE y la función visual de estos pacientes. Este estudio fue realizado en el Duke University Medical Center con el sistema de Innova Systems “Burr Ridge”. En total se analizaron 101 participantes, de los cuales 80 tenían DMAE y 21 eran sujetos control sin patología que afectara a la visión.⁹

Para este estudio se estipuló que un acierto de entre el 90% y el 100% significaba una respuesta normal, entre un 75% y un 90% significaba una posible alteración de la visión cromática y entre el 0% y el 75% significaba una alteración en la visión cromática.⁹

Se pudieron obtener como resultados, que todos los sujetos con DMAE intermedia tenían reducidos los valores de sensibilidad en los tres tipos de conos (rojo, verde y azul) con respecto a los valores obtenidos por los sujetos control (Figura 3). De manera que se demuestra que el contraste específico del cono puede ser utilizado como indicador de una DMAE intermedia a nivel funcional. En DMAEs iniciales no se encontraron alteraciones en la visión y los resultados del estudio contradicen estudios anteriores que aseguran que los conos S (azules/violetas) se ven afectados de una manera mayor que los M y L en DMAEs tempranas. Los resultados obtenidos tanto con LLVA como con CCT para los conos S y M se encuentran relacionados, de manera que sugieren que la visión mesópica está mediada por estos conos.⁹

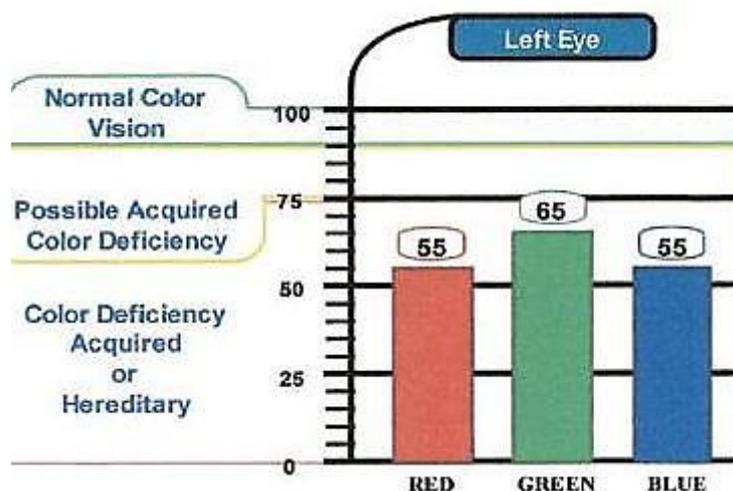


Figura 3⁹

4.4. Electrorretinograma Multifocal (mfERG).

4.4.1 Explicación de la prueba:

Este tipo de prueba consiste en el análisis de la actividad eléctrica de las células ubicadas en la retina. Es un examen que desarrollaron Sutter et al. Para realizar una medición topográfica de la actividad retiniana. El electroretinograma multifocal es una prueba de gran utilidad a la hora de distinguir entre patología de la retina periférica y patología nerviosa de las células ganglionares o del nervio óptico, también se utiliza para diagnosticar patología retiniana y llevar a cabo un seguimiento de esta patología. Además al ser una medida electrofisiológica no depende de que el paciente responda conscientemente y por tanto no podrá engañar al explorador.¹⁰

Se presentan al paciente bien 61 o bien 103 hexágonos, los cuales corresponderían a unos 50° de diámetro alrededor de la fóvea cuando la prueba se realiza a 32 cm. Si se utilizan solo 61 hexágonos la respuesta tendrá una intensidad mayor pero por el contrario se pierde mucha resolución espacial.¹⁰

La luminancia del fondo que rodea los hexágonos es de 100 cd/m², mientras que la de los hexágonos blancos es de 200 cd/m² y los hexágonos negros tienen una luminancia de 2 cd/m², que es la menor que podemos obtener mediante la pantalla. La prueba se realiza siempre en las mismas condiciones de luminosidad externa, estas condiciones son las luces de la sala encendidas.¹⁰

Los receptores de la señal eléctrica que luego se analiza son electrodos iguales a los utilizados para el electroretinograma no multifocal. Los electrodos más utilizados son las lentes de contacto Burian-Allen que llevan incorporado el receptor de señal. Este método es más incómodo para el paciente pero ofrece la ventaja de una medición más exacta. Otro método alternativo a la lente de contacto Burian-Allen es el electrodo DTL.¹¹

El software es capaz de, partiendo de una única y continua señal ERG establecer las respuestas de cada uno de los 103 hexágonos y de esta manera genera un mapa de la actividad eléctrica de cada área correspondiente a dichos hexágonos. Para realizar un diagnóstico con esta técnica se debe evaluar cada respuesta para de esta forma conocer la respuesta celular del área retiniana explorada.¹⁰

Durante el examen los hexágonos que se presentan al paciente cambian, de manera que cada 13,3 milisegundos cada hexágono tiene un 50% de posibilidades de iluminarse, apareciendo blanco o no iluminarse, hexágono negro. Con esta secuencia aleatoria de iluminación el programa nos informa de la respuesta en cada punto.¹⁰

A la hora de analizar los resultados el propio instrumento nos aporta varias representaciones de las señales obtenidas (Figura 4). La representación 4A hace referencia al tamaño que cada hexágono representa en la retina y a la respuesta normal en un ojo derecho, representando la señal obtenida en un mapa en 3 dimensiones. Como se puede observar la señal obtenida en el área central, que coincide con la fóvea, es mucho mayor que en la periferia, aun siendo los tamaños de los hexágonos mucho más pequeños. La representación 4B se trata de un momento de la prueba en la que se observan diferentes hexágonos iluminados y otros oscuros, mientras que en la imagen 4C vemos como ha sido la secuencia de iluminación-oscuridad de determinados hexágonos. En la imagen 4D se observa el electroretinograma continuo y en la imagen 4E la representación de las 103 señales de cada hexágono separadas por anillos de igual dimensión que en la imagen 4A.¹⁰

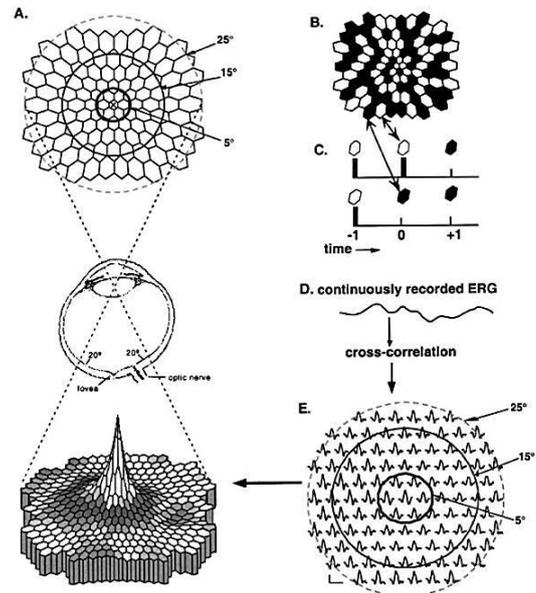


Figura 4¹⁰

4.4.2 Inconvenientes:

El principal inconveniente que presenta esta exploración es en pacientes con fijación excéntrica (Figura 5). Estos pacientes no responden a la prueba como se espera, de manera que su punto de fijación no coincide con la fóvea, esto provoca que la zona de fijación aparezca sobreexcitada debido a que los hexágonos con los que coincide esta pseudofóvea tienen un tamaño mayor que los que corresponderían a una zona de fijación en fóvea. Por la misma razón aparece un punto ciego en el área central correspondiente a la fóvea que no está generando la señal esperada por varios hexágonos de un tamaño menor al habitual.¹⁰

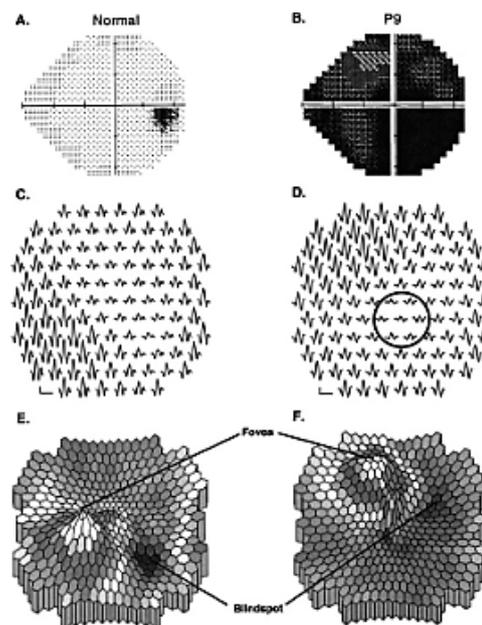


Figura 5¹⁰

Otro inconveniente es que el mapa en tres dimensiones puede ser engañoso, pues en ocasiones el ruido de la prueba puede generar que aparezca señal en zonas donde antes no la había y es imposible que se haya recuperado. Por esto siempre es necesario analizar el mapa 3D junto con el resto de imágenes que nos proporciona la prueba.¹⁰

Además existe una variabilidad en la prueba relacionada con la edad, por la cual la sensibilidad obtenida en áreas centrales de la retina se ve reducida a partir de los 47 años.¹² Debido a la complejidad del registro y comprensión de los resultados obtenidos se recomienda que esta prueba sea realizada por electrofisiólogos experimentados en realizarla. Lo cual significa que la fiabilidad de esta prueba depende de la experiencia del profesional.¹⁰

4.4.3 Ensayos donde se probó su utilidad:

En marzo de 2005 se publicó en la revista Documenta Ophthalmologica un estudio llamado “Assessing responses of the macula in patients with macular holes using a new system measuring localized visual acuity and the mfERG”, con el fin de determinar la respuesta macular mediante el mfERG y agudeza visual en pacientes con agujero de mácula.¹³

Se estudiaron 11 pacientes (6 hombres y 5 mujeres) con agujero macular idiopático del Servicio de Retina de la Universidad de Illinois en Chicago y de la clínica Eye Clinic at the Jesse Brown Department of Veterans Affairs Medical Center. Se excluyeron los pacientes con agujero macular con miopía mayor de 6D y agudeza visual menor de 20/40 en el ojo sin patología. En el grupo de sujetos control se excluyeron las opacidades corneales y cualquier otra patología que pudiera afectar al funcionamiento de la retina.¹³

El mfERG se realizó con un software VERIS 4.1. La prueba se realizó bajo midriasis farmacológica con pupilas de al menos 7 mm de diámetro y se utilizó una lente de contacto Burian-Allen como receptor de señal. Se usó el mfERG de 103 hexágonos en los 40º centrales. La duración de la prueba fue de aproximadamente 8 minutos y comprobando que el paciente mantenía la fijación al menos durante 14 segundos en cada uno de los 32 segmentos en que se divide la prueba.¹³

Para obtener resultados en este estudio se analizó la diferencia de respuestas en las diferentes áreas retinianas entre los ojos con agujero macular y los ojos control y ojos contralaterales. Los resultados se expresaron en función de la amplitud del primer pico onda de señal en nV/grados². La tabla 1 muestra los valores obtenidos para los tres grupos de ojos estudiados (Ojos control, ojo contralateral al del agujero de mácula y ojo con agujero de mácula) en diferentes áreas retinianas.¹³

Eccentricity (degree)	Normal control (mean ± SD)	Fellow eyes (mean ± SD)	Macular holes (mean ± SD)
0.0-1.1	84.17 ± 23.7	67.14 ± 18.5	24.36 ± 25.2
1.1-3.9	41.73 ± 12.8	41.49 ± 13.4	27.2 ± 10.8
3.9-7.5	28.24 ± 8.6	27.97 ± 8.4	26.25 ± 8.9
7.5-11.8	21.55 ± 6.2	22.14 ± 5.9	20.37 ± 6.1
11.8-16.9	17.39 ± 4.8	18.55 ± 4.5	17.32 ± 5.0
16.9-22.6	17.59 ± 4.4	18.11 ± 4.7	17.77 ± 4.1

Tabla 1¹³

En la figura 6 se ve como la amplitud de señal es mucho menor en el área central de los ojos con agujero macular, mientras que la señal a partir de los 3,9° centrales es igual a la de los ojos control, de manera que se demuestra cómo afecta el agujero macular a la visión central respetando la visión periférica.¹³

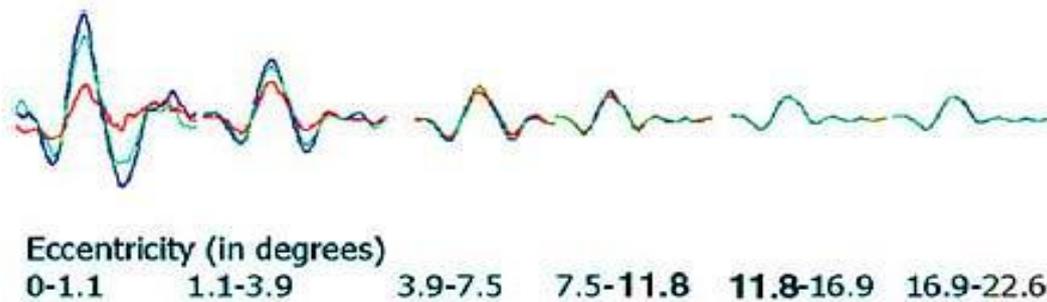


Figura 6¹³

Línea roja → ojo con agujero macular.
 Línea verde → ojo contralateral al del agujero macular.
 Línea azul → ojo control.

4.5. Microperimetría.

4.5.1 Explicación de la prueba:

La microperimetría consiste en un examen que analiza la sensibilidad de distintas áreas retinianas. La manera de hacerlo es la proyección de estímulos de diferentes intensidades, que oscilan entre 0 y 50 decibelios. Con estas intensidades se logra establecer el umbral de sensibilidad en cada área de la retina pudiendo así establecer diferentes patrones de sensibilidad para determinadas patologías.¹⁴

En la microperimetría el tamaño de los estímulos utilizado es el mismo que se utiliza en perimetría con los estímulos Goldman a una distancia de 300 mm. Estos estímulos pueden tener 5 tamaños, que son: Goldman I, 0.25 mm²; Goldman II, 1 mm²; Goldman III, 4.00 mm²; Goldman IV, 16 mm² y Goldman V 64 mm². Estos estímulos suelen presentarse durante 200 milisegundos manteniendo un intervalo entre ellos de 1500 milisegundos. La prueba se realiza bajo dilatación de la pupila mediante midriáticos.¹⁴

Una vez presentado el estímulo y cuando el paciente ya lo ha reconocido se vuelve a presentar el estímulo pero 4 dB más tenue y así progresivamente hasta el punto en que el paciente ya no reconoce el estímulo, a partir de ese momento el estímulo se hace 2 dB más reconocible o brillante hasta que el paciente vuelve a reconocer el estímulo. Con los valores de menor y mayor estímulo reconocido se calcula el umbral que ese paciente reconoce en esa determinada área retiniana. Para este cálculo se haya la media de ambos valores.¹⁴

4.5.2 Inconvenientes:

El principal inconveniente de la microperimetría consiste en que la repetitividad de la prueba no es muy fiable. Esto se debe a que un factor muy importante en los resultados obtenidos es el hecho de cuantas veces ha realizado el test con anterioridad, es decir, se influencia bastante por el denominado factor de entrenamiento. Esto significa por ejemplo encontrar grandes variaciones en las respuestas del primer ojo en el que se realiza el examen y el segundo, pudiendo el segundo estar más afectado patológicamente y aun así obtener unos mejores resultados que en el primer ojo.¹⁵

Por esto la primera prueba que se realiza se deshecha y se toma como un simple entrenamiento para el paciente. Esto lo que provoca es un aumento del tiempo que dura la prueba, pudiendo generar posteriormente un efecto de fatiga en el paciente, el cual también afectará a los resultados.¹⁵

4.5.3 Ensayos donde se probó su utilidad:

En julio de 2017 se publicó el artículo “Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases” en la revista Journal of Clinical & Diagnostic Research con el objetivo de estudiar cómo es la sensibilidad retiniana en diferentes patologías maculares utilizando para analizarla la microperimetría. En este estudio se analizaron 84 ojos de sujetos comprendidos entre los 20 y 81 años. La mitad de estos sujetos padecían DMAE mientras que la otra mitad padecían otras patologías maculares.¹⁶

Se excluyeron de este estudio pacientes con alteraciones de medios oculares, desórdenes a nivel sistémico, glaucoma, pacientes con medicación que pudiera tener afectación a la visión, neuropatías ópticas, TDAH (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad), nistagmus y afectaciones auditivas. Previo al examen microperimétrico se determinó la agudeza visual y se realizó un examen oftalmológico completo de los pacientes. Finalmente se realizó el análisis de microperimetría mediante el Spectral OCT SLO Microperimeter (Optos).¹⁶

Para este estudio se estimularon los 9º centrales mediante proyección de 25 estímulos (Figura 7) y el sujeto debía presionar un mando al ver los estímulos fijándose siempre en el estímulo central. Se determinó como valores de sensibilidad para una retina no patológica 18 dB. Para evaluar la fijación se superpusieron unos anillos, en base a los cuales se determinó que si el 75% de las fijaciones se encuentran dentro del 2º anillo se denomina examen con fijación estable, si el 75% de las fijaciones se encuentran dentro del 4º anillo se considera examen de fijación relativamente inestable y si menos del 75% de las fijaciones se encuentran dentro del 4º anillo se considera un examen de fijación inestable.¹⁶

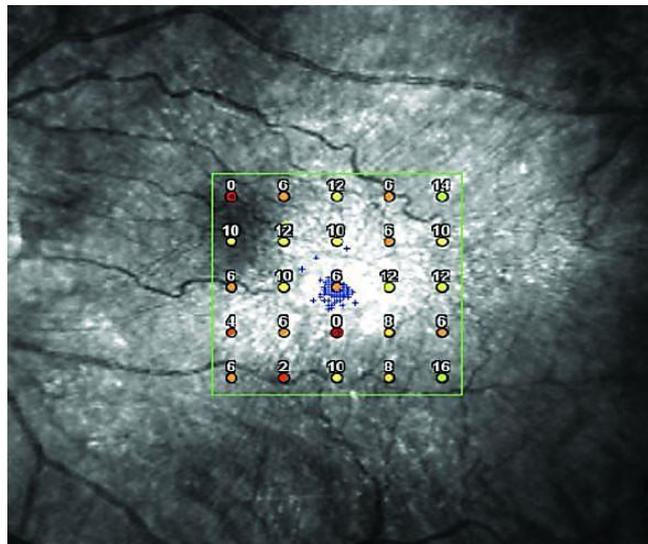


Figura 7 ¹⁶

Los valores obtenidos de sensibilidad media para cada una de las patologías estudiadas se presentan en la tabla 2. Como se pudo observar, todas las patologías maculares presentaron una importante reducción de la sensibilidad en el área central de la retina, siendo la atrofia geográfica la patología que en este estudio ha demostrado afectar de manera más grave a la sensibilidad de la mácula.¹⁶

Sl. No.	Diseases	Number of eyes (n=84) (%)	Mean retinal sensitivity±SD (normal=18 dB)
1	Age-related macular degeneration (AMD)	42 (50%)	10.83±3.79
2	Cystoid macular oedema (CME)	8 (10%)	9.12±2.81
3	Epi-retinal membrane (ERM)	7 (8%)	10.34±3.82
4	Pigment epithelium detachment (PED)	6 (7%)	10.74±3.37
5	CSCR	6 (7%)	8.96±3.25
6	Macular dystrophy	7 (8%)	6.43
7	Lamellar macular hole	2 (2%)	7.15
8	Pseudomacular hole	1 (1%)	9.8
9	Geographic atrophy	1 (1%)	3
10	Macular telangiectasia	1 (1%)	11.1
11	Berlin oedema	1 (1%)	5.6
12	Macular scar	1 (1%)	12.3
13	Haemorrhage in macula	1(1%)	15.2

Tabla 2¹⁶

Con este estudio se demostró la utilidad de la microperimetría a la hora de analizar la función visual y el desarrollo de esta en pacientes con patología macular.¹⁶

4.6. Desarrollo de trabajos para cada prueba.

Con la siguiente gráfica (figura 8) se pretende explicar de manera visual cuáles han sido las pruebas que más se han desarrollado e investigado en los últimos 20 años. Con esto se intenta aportar información sobre cuál es la técnica más importante para los ensayos científicos.

Para la realización de esta gráfica (figura 8) se ha buscado en PubMed el nombre de cada prueba seguido de “macular disease”, por ejemplo “Microperimetry” macular disease. Una vez realizada la búsqueda se han analizado los resultados obtenidos para seleccionar los artículos relacionados con baja visión en humanos.

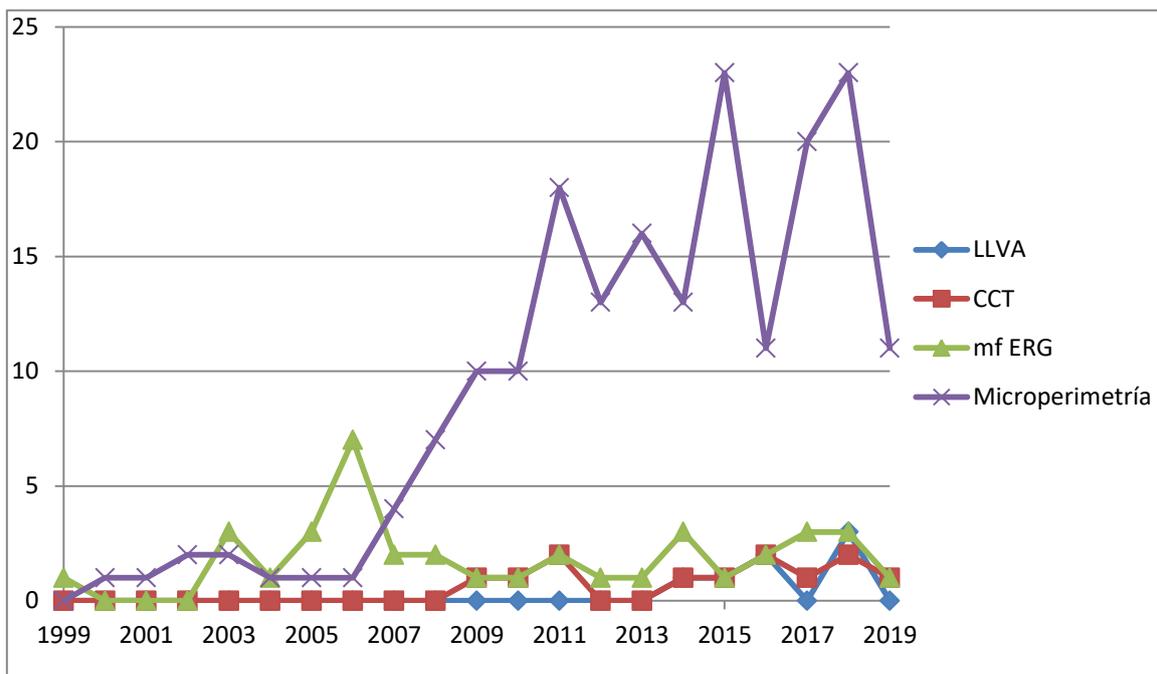


Figura 8

Mediante la figura 9 queda reflejado el número de artículos científicos acerca de tratamientos para pacientes con baja visión y los ensayos clínicos sobre patología macular publicados en PubMed desde 1999 hasta 2019.

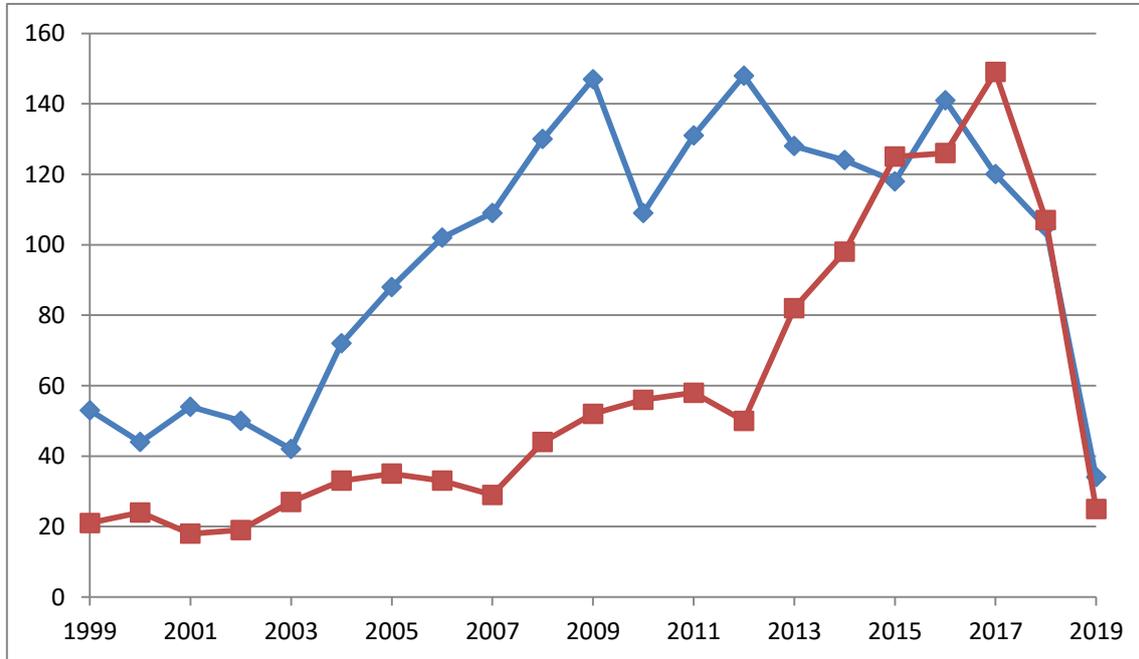


Figura 9

Línea azul → Artículos sobre tratamientos para baja visión
Línea roja → Ensayos clínicos sobre patología macular

4.7. Discusión.

Como se ha demostrado previamente con la figura 8 desde la llegada de la microperimetría el número de estudios realizados para la LLVA, CCT y mfERG han disminuido, esto es debido a la mayor utilidad y sensibilidad de la microperimetría comparada con las mencionadas pruebas. La relación que se puede establecer tras observar las gráficas 8 y 9 es que desde el desarrollo de la microperimetría tanto el número de artículos a cerca de tratamientos para baja visión, como el de ensayos sobre patología macular ha aumentado en gran medida. Esto demuestra la utilidad de la microperimetría a la hora de desarrollar nuevos tratamientos gracias a la información que aporta sobre la función visual y a la fiabilidad de esta información.

A pesar de tener menor utilidad en la medida de la función visual todas las pruebas analizadas (LLVA, CCT, mfERG y microperimetría) son válidas pues nos permiten discriminar entre ojos sanos y ojos con patología incipiente.

Para la elaboración de estudios acerca de la eficacia de los fármacos como Luxturna® para las patologías maculares sería recomendable examinar a los sujetos con LLVA, CCT y mfERG pero siempre siendo la prueba primordial la microperimetría. Estos estudios, elaborados con carácter científico permitirían hacer una previsión de cómo el fármaco varía la visión del sujeto, comprobando así la recuperación de la sensibilidad retiniana. De esta manera se lograría obtener valores objetivos de la mejoría o variación de la función visual del paciente. Estos valores tendrán gran utilidad a la hora de motivar al paciente para continuar con el tratamiento y para justificar el coste del tratamiento.

5. Conclusiones.

En base al objetivo inicial del trabajo y vistos los resultados obtenidos mediante la revisión de artículos a cerca de LLVA, CCT mfERG y microperimetría se ha comprobado que las cuatro pruebas son útiles en la medición de la función visual en pacientes con patología macular. Siendo la más sensible y la más relacionada con la visión real del paciente la microperimetría. Teniendo en cuenta que dichas pruebas no se tratan de pruebas discriminativas de una patología sino medidas de la sensibilidad retiniana y por tanto de la función visual. Además, se concluye que todas las pruebas analizadas son útiles para la detección temprana de patología macular al encontrarse alterados los resultados obtenidos con respecto a los de los pacientes no patológicos.

6. Bibliografía.

1. Piñero A. Degeneraciones y distrofias de la retina. En: Maldonado MJ, Pastor JC. Guiones de Oftalmología Aprendizaje basado en competencia. Aravaca (Madrid): McGraw-Hill/Interamericana de España, S.L.; 2012: Pag.47-58
2. Lee R, Wong T, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (lond)*. 2015;30:2-17 doi: 10.1186/s40662-015-0026-2.
3. Darrow J J. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy Drug Discovery Today. Epub 2019 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.019>
4. Martín R, Vecilla G. Agudeza Visual. En Martín R, Vecilla G. Manual de optometría; MADRID: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA; 2012: Pag. 3-10.
5. Chandramohan A, Stinnett S, Petrowski J, Schuman S, Toth C, Cousins S, Lad E. Visual function measures in early and intermediate age-related macular degeneration. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*. 2016; 36: 1021-1031. doi: 10.1097/IAE.0000000000001002
6. Brown B, Kitchin JL. Dark adaptation and the acuity/luminance response in senile macular degeneration (SMD). *American Journal of Optometry and Physiological optics*. 1983; 60: 645-649
7. Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Low-Luminance Visual Acuity and Microperimetry in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121:1612-1619
8. Rabin J, Gooch J, Ivan D. Rapid Quantification of Color Vision: The Cone Contrast Test. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52:816-820. Doi:10.1167/iovs.10-6283
9. Cocce KJ, Stinnett SS, Luhmann UFO, Vajzovic L, Horne A, Schuman SG, Toth CA, Cousins SW, Lad EM. Visual function metrics in early and intermediate dry age-related macular degeneration for use as clinical trial endpoints. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;189:127-138. doi: [10.1016/j.ajo.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.012)
10. Hood DC, Odel GJ, Chen SC, Winn BJ. The Multifocal Electroretinogram. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2003; 23:225-235
11. Dawson WW, Trick GL, Litzkow CA. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol & Visual Science*. 1979;18:988-991.
12. Mohidin N, Yap MKH, Jacobs RJ. Influence of age on the multifocal electroretinography. *Ophthal Physl Opt*. 1999;19:481-488
13. Szlyk JP, Vajaranant TS, Rana R, Lai WW, Pulido JS, Paliga J, Blair NP, Seipl W. (2005). Assessing responses of the macula in patients with macular holes using a new system measuring localized visual acuity and the mfERG. *Documenta Ophthalmologica*. 2005;110:181-191 doi:[10.1007/s10633-005-4313-4](https://doi.org/10.1007/s10633-005-4313-4)
14. Csaky KG, Patel PJ, Sepah YJ, Birch DG, Do DV, Ip MS, Guymer RH, Luu CD, Gune S, Lin H, Ferrara D. Microperimetry for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology*. Epub 2019 <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.01.014>
15. Hanout M, Horan N, Do DV. Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2015;26:149-156
16. Laishram M, Srikanth K, Rajalakshmi AR, Nagarajan S, Ezhumalai G. Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2017;11:8-11