



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Máster en Rehabilitación Visual

***“USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN
TRASTORNOS RETINIANOS HEREDITARIOS”***

Presentado por Anabel Rodríguez López

Tutelado por: Rosa M^a Coco

En Valladolid a, 01 de Julio de 2021

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	
1.1. Microperimetría	4-6
1.2. Distrofias Hereditarias de la Retina	7
1.2.1 Enfermedad de Stargardt	7-8
1.2.2. Retinosis Pigmentaria	8-9
1.2.3. Otras Distrofias Hereditarias de la Retina	9-10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
5.1. Uso de la Microperimetría en Enfermedad de Stargardt	12
5.1.1. Rehabilitación con MP mediante Biofeedback auditivo	13-15
5.1.2. Estudio y/o seguimiento de la función visual	15-17
5.2. Uso de la Microperimetría en Retinosis Pigmentaria	17-19
5.3. Uso de la Microperimetría en ensayos clínicos de trastornos retinianos hereditarios.....	19-22
DISCUSIÓN	22
6.1. Uso de la Microperimetría en Rehabilitación Visual.....	22-25
6.2. Uso de la Microperimetría en la evaluación y seguimiento de la función visual y la progresión de la patología	25-27
6.3. Uso de la Microperimetría en la evaluación de la calidad de vida	28
6.4. Uso de la Microperimetría en futuros ensayos de nuevas terapias	28-29
LIMITACIONES	29
CONCLUSIONES	29-30
BIBLIOGRAFÍA	31-35
ANEXOS	
Anexo 1 [ABREVIATURAS]	36

RESUMEN

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el uso de la microperimetría principalmente en los dos trastornos retinianos hereditarios más frecuentes, la enfermedad de Stargardt (STGD) y la Retinosis pigmentaria (RP).

La microperimetría se ha convertido en una de las herramientas clínicas de elección para la evaluación de la función visual, la progresión y la rehabilitación visual en patologías retinianas. Tanto la enfermedad de STGD como la RP, entre otras distrofias hereditarias de la retina, son una de las principales causas de ceguera irreversible en pacientes jóvenes y tienen un impacto muy significativo en la calidad de vida y en la economía de la salud. Actualmente no existe un tratamiento que cure o frene estas enfermedades, por lo que conocer el uso clínico de la microperimetría en ellas puede ser clave, tanto en el diagnóstico y seguimiento, como en su uso para la rehabilitación visual, y su uso en futuros ensayos clínicos farmacéuticos, de células madre y/o de terapia génica que requieran medidas de resultado de la sensibilidad macular.

Como conclusión a nuestro trabajo encontramos que la bibliografía actual evidencia la utilidad de la microperimetría como herramienta clínica, rehabilitadora y de investigación en trastornos retinianos hereditarios.

Palabras clave: *Microperimetría; Enfermedad de Stargardt; Retinosis pigmentaria; Trastornos retinianos hereditarios*

INTRODUCCIÓN

1.1 MICROPÉRIMETRÍA

Para el estudio de los trastornos retinianos es necesario un abordaje tanto morfológico como funcional de la patología, siendo el abordaje funcional probablemente el más relevante para estos casos, ya que describe el impacto de la visión en la calidad de vida. A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes métodos en la práctica clínica habitual para el estudio funcional, siendo la prueba “gold standard” la agudeza visual (AV), pero estos métodos no consiguen cuantificar la sensibilidad retiniana fuera del área foveal. La cuantificación del umbral retiniano de sensibilidad en distintos puntos de la retina es un punto crítico en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hereditarias, estos valores los podemos obtener con los perímetros convencionales, sin embargo, su uso es inadecuado para la evaluación funcional de la macula particularmente cuando está afectada la fijación central y el paciente puede tener una fijación excéntrica o extrafoveal. Estas limitaciones han sido superadas con la Microperimetría.¹

La microperimetría permite analizar la correlación topográfica exacta entre diferentes zonas de la retina y su sensibilidad a la luz, permitiendo cuantificar de forma fácil y precisa la localización y estabilidad de la fijación y el umbral retiniano no sólo en el área macular sino en cualquier zona de interés de la retina, proporcionando así, una correlación directa entre los hallazgos anatómicos y funcionales. La microperimetría no difiere mucho de otras técnicas de oftalmoscopia o perimetría, pero presenta la ventaja de integrarlas permitiendo la visualización de la retina y sistemas de proyección del estímulo sobre el área a explorar en un solo instrumento, utilizando una imagen a tiempo real del fondo de ojo y un “eye-tracker” automático. Así, incluso en pacientes con fijación inestable se asegura que la estimulación se realiza en el punto de la retina que se está explorando. Por este motivo, el microperímetro (MP) se ha convertido en la herramienta clínica de elección para la evaluación de la función visual residual, funcionalidad de la visión y progresión en patologías maculares donde la fijación no es estable.¹⁻⁶ Otro uso importante es en la monitorización de la evolución de las enfermedades y por

supuesto en la evaluación de la respuesta a los tratamientos, algo que cobra especial interés y relevancia en estos momentos por la llegada de las terapias génicas y otras terapias avanzadas.

La primera técnica que permitió obtener un mapa de sensibilidad en relación con la funduscopia, fue el MP por láser de barrido (SLO) fabricado por *Rodenstock Instruments* en 1982. No obstante, el SLO no permitía la realización de un examen completo automático y no tenía un sistema de seguimiento ocular, limitaciones que han sido superadas con el microperímetro MP1, introducido por *Nidek Technologies* en 2003. Actualmente hay nuevos modelos sofisticados en el mercado, como son la OCT / SLO de *Optos*, el sistema MAIA de *Centervue*, o el MP3 de *Nidek* (Imagen 1). Todos proporcionan información sobre la estabilidad de la fijación y los parámetros estructurales y funcionales del área de retina analizada.¹⁻⁶



Imagen 1. Arriba a la izquierda microperímetro OCT/SLO de *Optos*. Arriba a la derecha Microperímetro MP-3 *Nidek* y abajo Microperímetro MAIA de *Centervue*.

Estos modelos incorporan, además, la opción de realizar rehabilitación visual a través del entrenamiento de la fijación. Consiste en el uso de señales acústicas para reeducar la fijación. Puede utilizarse con el objetivo de trabajar la estabilidad de su Locus retiniano preferencial (PRL) o en otra posición de la retina para crear un nuevo PRL con mejores condiciones sensoriales.^{3,4} (Imagen 2)

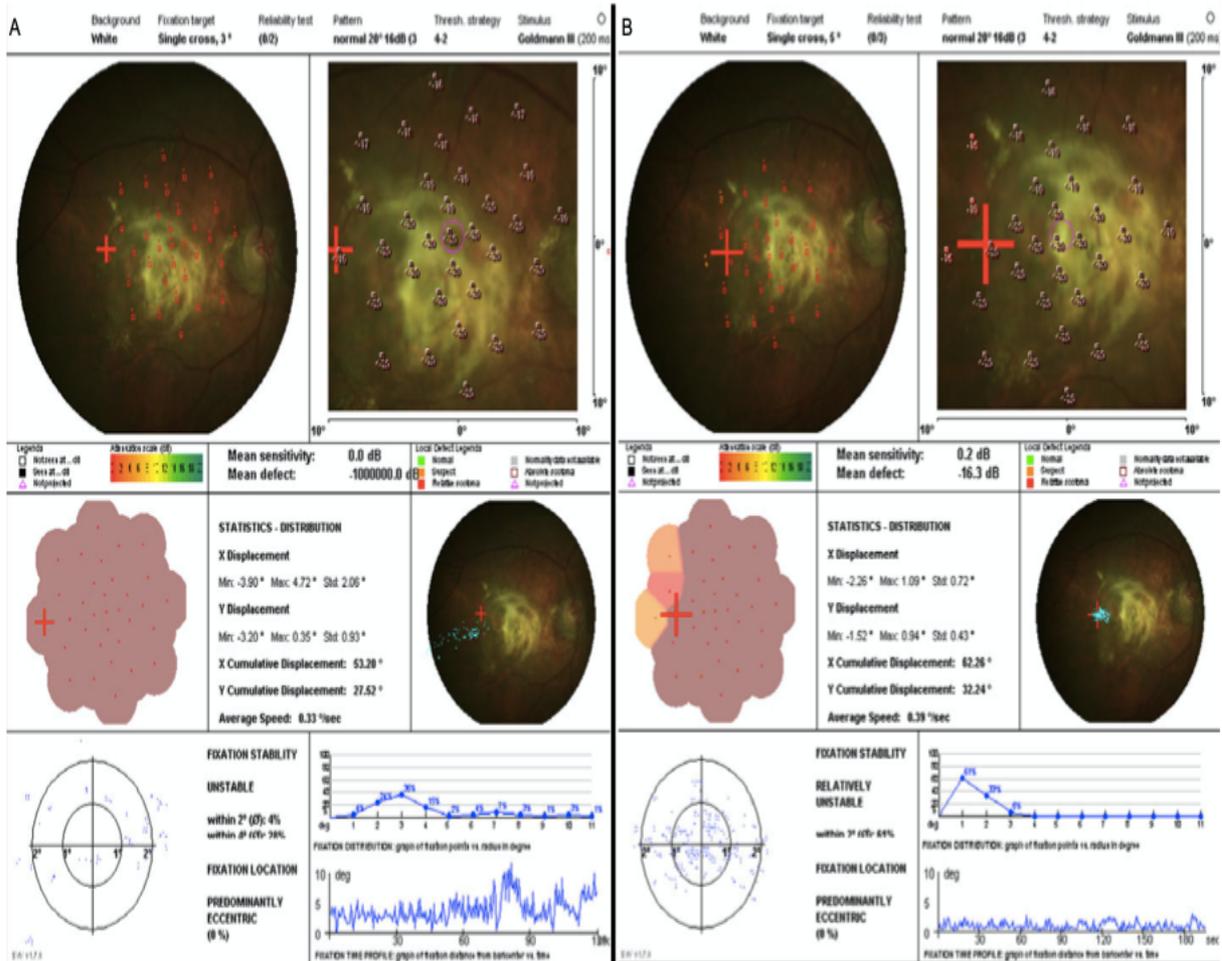


Imagen 2. Hoja de resultados del microperímetro MP-1 que detalla la ubicación del locus retiniano preferente, sensibilidad retiniana, velocidad y comportamiento de fijación. A: antes y B: después del entrenamiento. El gráfico muestra el porcentaje de puntos dentro de dos grados y cuatro grados. El sistema de clasificación incorporado muestra la ubicación de la fijación y la estabilidad.
 Imagen obtenida de Ratna, D et Al (2019)¹⁷

1.2 DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

Las enfermedades retinianas hereditarias (DHR) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas raras mendelianas, es decir causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas esenciales para el funcionamiento y mantenimiento de los fotorreceptores, el epitelio pigmentario de la retina y otras neuronas de la retina, lo que lleva a la degeneración retiniana.⁷ Las tasas de prevalencia varían entre 1/750 y 1/5.000, según la región y el nivel de consanguinidad o etnia.⁸⁻¹⁰ Las DHR son una de las principales causas de ceguera irreversible en pacientes jóvenes y tienen un impacto muy significativo en la calidad de vida y la economía de la salud.^{11,12} Hay muchas DHR, pero las dos más frecuentes son la RP y la enfermedad de STGD.¹³

1.2.1 ENFERMEDAD DE STARGARDT

La enfermedad de STGD es la distrofia macular juvenil hereditaria más frecuente, suele manifestarse en la primera y segunda década de la vida. Está causada mayoritariamente por mutaciones en el gen ABCA4, que conducen a la acumulación de lipofuscina. Se presenta con una clínica heterogénea proporcional a la actividad residual de la proteína que codifica el gen ABCA4 mutado.¹⁴

Los síntomas incluyen pérdida progresiva e irreversible de la visión central y de los colores, retraso en la adaptación a la oscuridad, y aunque en el STGD típico no hay ceguera nocturna, algunos pacientes con mutación en ABCA4 desarrollan una distrofia de conos-bastones con lo que acaban presentando signos y síntomas de RP en edades avanzadas de la vida.¹⁵

Un signo clínico de esta patología es la presencia de manchas amarillentas que aparecen en el polo posterior que pueden extenderse más allá de las arcadas vasculares y que son conocidos como *flecks*.¹³ (Imagen 3A). Los *flecks* son depósitos amarillentos a nivel de EPR de bordes nítidos y forma ovalada o pisciforme que son hiper-autofluorescentes aunque pueden volverse progresivamente más hipo-autofluorescentes. Puede aparecer un anillo hiper-autofluorescente alrededor de la mácula. Al progresar se desarrolla atrofia macular con imagen en ojo de buey. En la angiografía fluoresceínica se aprecia una

“coroides oscura” o “silencio coroideo” (ausencia o gran atenuación de los signos coroideos causada por un bloqueo de la fluorescencia de la coroides por engrosamiento anormal del EPR).¹⁴ Los hallazgos electrorretinográficos varían desde leves anomalías (disfunción macular) con ERG de campo completo normal, pasando por pérdida generalizada adicional de la función de conos en las formas de afectación moderada, a la pérdida generalizada de la función de conos y bastones.¹⁴

La pérdida de la visión central suele afectar a la realización de las actividades cotidianas como la locomoción, la lectura y el reconocimiento facial. Actualmente, no hay tratamiento médico eficaz para la enfermedad de STGD, pero la rehabilitación visual se ha mostrado eficaz en esta enfermedad macular.¹⁶

1.2.2 RETINOSIS PIGMENTARIA

La RP es un trastorno retiniano hereditario que afecta a la retina provocando la degeneración progresiva de los fotorreceptores, fundamental e inicialmente de los bastones, aunque cuando la enfermedad avanza también pueden verse afectados los conos. La RP se manifiesta frecuentemente en la adolescencia y los pacientes suelen experimentar ceguera nocturna o nictalopía, constricción del campo visual (CV), presencia de pigmentación en espículas en el fondo de ojo, adelgazamiento y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (EPR), palidez de la cabeza del nervio óptico y atenuación de las arterias retinianas (Imagen 3B). Por todo ello, suelen presentar discapacidad visual grave o incluso ceguera. La mayoría de los pacientes presentan ceguera legal a partir de los 40 años, debido a la constricción del CV.^{8,13,18-20}

La prevalencia de la RP es de 1/4000, siendo la más frecuente de los trastornos hereditarios de la retina.¹³ Esta enfermedad tiene una gran heterogeneidad genética, es decir, se debe a diferentes mutaciones en numerosos genes.¹³ Pueden heredarse de manera autosómica dominante, autosómica recesiva o ligado al X, y muchas veces se encuentran en personas que no tienen parientes afectados.⁸ Tiene formas atípicas, localizadas o segmentarias y sindrómicas. Entre el 15 y el 20%

están asociadas a síndromes, siendo los más frecuentes el síndrome de Usher y el síndrome de Bardet-Biedl, ambas heredadas de forma autosómica recesiva.¹³

Hoy en día, no hay tratamientos que puedan detener o revertir la progresión de la patología, siendo la optimización de la visión residual y el consejo genético los métodos principales de manejo de la RP.¹⁹ Sin embargo, se están realizando ensayos clínicos tanto con terapia génica, como farmacológica y celular.^{19,20}



Imagen 3. A) Imagen de fondo de ojo izquierdo de un paciente con STGD. Se pueden observar los flecks de color amarillento y la atrofia central del Epitelio Pigmentario de la Retina. **B)** Imagen de fondo de ojo izquierdo de un paciente con RP. Donde se observa presencia de pigmentación en espículas en el fondo de ojo, atrofia del epitelio pigmentario de la retina, palidez de la cabeza del nervio óptico y atenuación de las arterias retinianas.

Imagen A obtenida del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) <https://www.ioba.es/clinica/retina-vitreo-enfermedades-hereditarias-de-la-retina-distrofas/>

Imagen B obtenida de centro oftalmológico carballino. <https://www.centrooftalmologicocarballino.com/noticias/36/retinosis-pigmentaria-rp>

1.2.3 OTRAS DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

Hay otras DHR, además de la enfermedad de STGD y la RP, donde la microperimetría puede jugar un papel importante, entre ellas encontramos: La Coroideremia, la Distrofia de Conos y la Retinosquiasis juvenil ligada al X.

La coroideremia afecta principalmente a varones al tener herencia recesiva ligada a X, con una prevalencia aproximada de 1:50.000. Estos pacientes presentan una

atrofia que afecta principalmente a la coriocapilar, por lo que muestran cambios típicos en la autofluorescencia y el fondo de ojo. Las mujeres son portadoras de la enfermedad.¹³

Respecto a la distrofia de conos, es menos común que la RP con una prevalencia aproximada de 1:30.000 a 1:40.000 y se caracterizan por una disminución progresiva de la visión debido a la pérdida de conos. La mayoría de los pacientes acaban desarrollando disfunción de bastones en edades avanzadas, por lo que es frecuente que evolucionen hacia la ceguera legal.¹³

La retinosquiasis juvenil ligada a X, con una prevalencia de 1:5.000 – 1:25.000 varones, es una de las enfermedades genéticas más comunes de degeneración juvenil en hombres. Los afectados presentan una esquiasis foveal y/o periférica junto con una pérdida de visión temprana. Se han encontrado alrededor de 200 mutaciones diferentes en el único gen implicado en esta patología, el RS1.¹³

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la microperimetría se ha convertido en una de las herramientas clínicas de elección para la evaluación de la función visual, la progresión y la rehabilitación visual en patologías retinianas.

Tanto la enfermedad de STGD como la RP entre otras distrofias hereditarias de la retina, suelen manifestarse en la infancia o en la adolescencia y actualmente no tienen tratamiento. Por ello, conocer el uso clínico de la microperimetría en estas patologías, puede ser clave para el seguimiento de su progresión, en la evaluación de la eficacia de las nuevas terapias avanzadas, y también en el diseño de un programa de rehabilitación visual adaptado a estos pacientes, centrándonos en lo último por ser el objeto de este máster.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de la microperimetría en trastornos retinianos hereditarios, tanto en el diagnóstico y seguimiento, como en su uso para la rehabilitación visual y en futuros ensayos de terapias avanzadas.

Principalmente, centraremos nuestra búsqueda en los dos trastornos más frecuentes, la enfermedad de STGD y la RP.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la plataforma *PUBMED-medLine* y *Google Scholar* utilizando como palabras claves “*microperimetry*”, “*clinical practice*”, “*visual rehabilitation*”, “*stargardt*”, “*retinitis pigmentosa*” y “*clinical trial*”, solos o combinados entre ellos mediante el operador booleano “AND”.

Se incluyeron estudios publicados entre el año 2011 al 2021, utilizando solo la evidencia más reciente y evitando así la utilización de documentos obsoletos, y en inglés o español. De los artículos obtenidos en esta búsqueda, se seleccionaron los que más ajustaban su contenido con nuestra temática, y se priorizaron los más recientes. Se realizaron, además, búsquedas manuales de referencias cruzadas de los artículos incluidos. En un análisis inicial, se seleccionaron los artículos adecuados a nuestra búsqueda y posteriormente, se realizó una lectura crítica y una síntesis cualitativa de los mismos.

RESULTADOS

En el **diagrama de flujo 1** se pueden observar el número final de artículos incluidos después de realizar la búsqueda siguiendo los criterios descritos en la metodología.

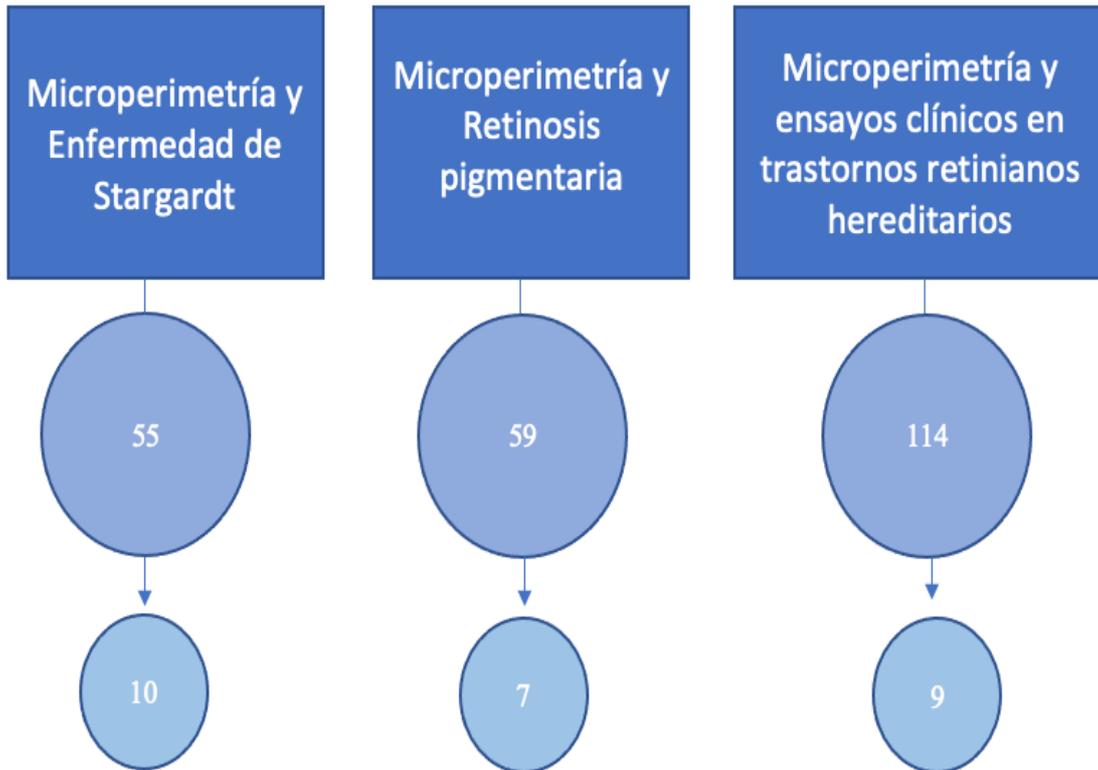


Diagrama de flujo 1. Total de trabajos seleccionados para cada temática, después de la preselección de los artículos adecuados a nuestra búsqueda según los criterios de inclusión.

5.1 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN ENFERMEDAD DE STARGARDT

Respecto a los 10 resultados incluidos de la búsqueda realizada, el uso de la microperimetría en la patología de STGD se puede dividir principalmente en dos: Rehabilitación de baja visión mediante entrenamiento de biorretroalimentación microperimétrica (6 artículos) y Estudio y/o seguimiento de la función visual (4 artículos).

5.1.1 REHABILITACIÓN CON MP MEDIANTE BIOFEEDBACK AUDITIVO

Algunos modelos de MP más sofisticados como por ejemplo el sistema MAIA de *Centervue*, el MP1 de *Nidek* o su versión actual el MP3, tienen incorporado un módulo de biofeedback auditivo (BF), que se puede utilizar en pacientes con pérdida de fijación central debido a patologías maculares, para reubicar su PRL en un lugar de la retina con mejor sensibilidad, o para entrenar la estabilidad, dándoles conciencia de la localización exacta del área excéntrica de la retina que utilizan para la fijación.^{17,21} Por tanto, el MP utiliza la plasticidad cerebral y las capacidades de adaptación neurosensoriales para mejorar el rendimiento visual, representando un nuevo enfoque terapéutico para entrenar y estabilizar la PRL.^{16,23}

La realización de la BF consiste en pedir a los pacientes que realicen movimientos oculares hacia una dirección concreta, intentando alinear un locus retiniano seleccionado con un objetivo de entrenamiento de fijación. Las señales auditivas de retroalimentación o biofeedback, ayudan a los pacientes durante la prueba aumentando la frecuencia auditiva a medida que se acercan a la alineación deseada.³⁵

*Melillo et al.2020*¹⁶ evaluaron el efecto de la rehabilitación mediante BF sobre la función visual y sobre la actividad de la corteza visual primaria (CVP) en 24 pacientes con patología de STGD debido a mutaciones en el *ABCA4* (STGD1). Los pacientes fueron divididos en grupo control (GC) y grupo tratamiento (GT). El GT recibió sesiones semanales de 10 minutos durante 12 semanas consecutivas, se identificó la zona a tratar, correspondiente a 2º superior de la zona con mayor sensibilidad en la microperimetría. Hubo mejoras significativas en la función visual como la AV, la sensibilidad macular (SM) y la capacidad de fijación y de las habilidades lectoras del GT respecto al GC. Además, se mostró un efecto significativo en la activación de la CVP en el GT.

Otros estudios como los de *Vingolo et al.2009*²², *Ratra et al.2019*¹⁷ y *Sahli et al.2020*²¹ estudiaron la eficacia de la rehabilitación de la baja visión mediante la BF con MP-1 en pacientes con diferentes enfermedades maculares con escotoma central. En el estudio de *Vingolo et al.2009*, examinaron un total de 9 ojos (2 de ellos con STGD). La rehabilitación visual consistió en 10 sesiones de entrenamiento de 10 min para cada ojo, realizadas una vez a la semana utilizando el examen de biofeedback MP-1. Todos los pacientes, excepto 1 paciente con distrofia viteliforme que presentaba un escotoma relativo, estaban afectados por un escotoma central absoluto. La mayoría de los PRL (7 ojos) se ubicaron en el campo hemirretiniano superior. Después del entrenamiento, todos los pacientes, al margen de la patología que tuvieran, mostraron una mejora en la AV, estabilidad de fijación, sensibilidad retiniana y velocidad de lectura. Además, todos los pacientes respondieron “sí” respecto a la mejora subjetiva de la lectura y los beneficios de la terapia. Por otro lado, en el estudio de *Ratra et al.2019* se incluyeron 19 pacientes (4 de ellos con STGD) que se sometieron a 10 sesiones de entrenamiento. La AV mejoró, la SM se correlacionó con la edad y el tamaño del escotoma, sugiriendo una mayor SM retiniana a una edad más temprana y un tamaño del escotoma menor. La velocidad en los sacádicos aumentó en 6 pacientes, pero solo en 2 mostraron un aumento del área de contorno de la elipse bivariada (BCEA), con lo que hubo una correlación positiva débil entre la mejora de los sacádicos y mejora de la fijación. Los valores de BCEA si que se correlacionaron con el tamaño del escotoma y la edad, lo que sugiere una mejor fijación a una edad temprana y un escotoma más pequeño. Al igual que en el estudio de *Vignolo et al.2009*, la mayoría de los pacientes ubicaron su PRL superior y todos los pacientes informaron un resultado positivo del entrenamiento. En el control de los 6 meses, el efecto de la mejora se mantuvo con una ligera reducción de la estabilidad de fijación. Por último, *Sahli et al. 2020* incluyeron en su estudio 35 pacientes con escotoma central (14 por enfermedad de STGD) y realizaron un programa de entrenamiento de 10 sesiones de 10 minutos. Respecto a los resultados, igual que en los 2 estudios anteriores, la mayoría de los enfermos con STGD (64%) prefirieron un PRL superior a la fovea, y se obtuvieron mejoras significativas después del entrenamiento en los parámetros de estabilidad

de la fijación, AV lectora y puntuaciones del cuestionario de la calidad de vida (NEI VFQ-25) relacionada con la visión. En este estudio no encontraron una relación significativa entre la mejora de la estabilidad de la fijación y la edad, AV y diagnóstico de los pacientes, ni entre la edad y la BCEA. En el grupo con distrofia de conos no pudieron encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las medidas de antes y después del entrenamiento en los parámetros de estabilidad de fijación, lectura y puntuación del NEI VFQ-25.

*Verdina et al. 2013*²³ reclutaron 18 pacientes con STGD con fijación inestable y PRL ubicado en la retina superior para evaluar la eficacia de la rehabilitación con MP. Evaluaron la AV, la velocidad lectora, la sensibilidad al contraste, la BCEA y la sensibilidad retiniana entre GT (12 pacientes) que había recibido sesiones de 10 minutos realizadas durante 8 semanas consecutivas con el MP-1 vs GC (6 pacientes) que no realizó entrenamiento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa para todas las medidas excepto para la AV y la sensibilidad retiniana. Este estudio sugiere que la mejora en todas las medidas se vuelve casi estable a las 6 semanas de entrenamiento.

Para finalizar, *Scuderi et al. 2016*²⁴ reportaron un caso clínico de mejora de la fijación mediante rehabilitación con BF en un paciente con STGD. Escogieron para entrenar el PRL más adecuado en un área de 3º por encima de la fóvea. El entrenamiento consistió en 10 sesiones de entrenamientos de 10 minutos por ojo con MP-1 repetidas a los 3 y 6 meses, y al año se evaluaron los resultados. Encontraron que la AV se mantuvo, y la estabilidad de fijación, la sensibilidad retiniana, la velocidad de lectura y la puntuación en el NEI VFQ-25 aumentaron al finalizar la rehabilitación.

5.1.2 ESTUDIO Y/O SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN VISUAL

La mayoría de información sobre el estudio y seguimiento de la función visual con Microperimetría, la hemos obtenido de artículos vinculados al programa ProgStar (<http://progstar.org>), dos estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos para evaluar la historia natural de la enfermedad de STGD en pacientes con variantes en

el gen ABCA4 compuesto por nueve centros de investigación internacionales, así como centros de recursos de datos y centros afiliados.

*Scönbach et al.2017*²⁵ compararon diferentes métricas y modos de adquisición de estabilidad de fijación como nuevo biomarcador de la función visual en pacientes con la enfermedad de STGD con mutación del gen ABCA-4 dentro del estudio prospectivo ProgStar. Estudiaron la fijación mediante microperimetría (Nidek MP-1) comparando un examen específico de la fijación y la fijación de forma dinámica durante un examen de sensibilidad. Los datos de fijación se analizaron utilizando la BCEA. La fijación fue más estable durante el examen específico de fijación, por tanto, el BCEA medio fue mayor cuando se midió durante el examen de sensibilidad. En ambas pruebas, la estabilidad de fijación media es más inestable en los grupos más pobres de AV. Sólo la asociación de la estabilidad de fijación obtenida mediante el examen de sensibilidad pudo asociarse significativamente con la AV, por lo que los datos de fijación de la prueba de sensibilidad parecen más útiles.

En el informe N°7 del estudio ProgStar, *Scönbach et al.2017*²⁶ utilizaron la microperimetría para mapear la sensibilidad y proporcionar información topográfica sobre la función visual más allá de la AV. Evaluaron la sensibilidad de 68 PRLs y se determinó la SM de la persona, clasificándose cada punto con escotoma “normal”, “relativo” o “profundo”. Como resultados obtuvieron que, la mediana de la SM fue peor cuando se midió en los 4 puntos foveales y mejor en el anillo exterior. Al igual que los escotomas donde se detecto un mayor porcentaje de escotomas profundos en la fóvea. La SM fue 0.086dB menor por año adicional y la mejor SM de los 68 PRLs se asoció significativamente con la edad actual del paciente más joven y con la duración más corta de los síntomas de STGD1, pero no con la edad al momento del diagnóstico o al sexo. También se asocio a un menor número de escotomas profundo con una edad menor y menor duración desde el diagnóstico de STGD. Hubo asociaciones significativas entre la SM y el número de puntos de escotomas normales o profundos. Algunos casos (11 ojos) con SM baja tenían buena AV, ya que tenían una pequeña isla foveal preservada que usaban para la fijación, demasiado pequeña para ser detectada durante la MP.

Por último, en el Informe ProgStar N°13. *Scönbach et al.2020*²⁷ evaluaron la tasa anual de cambio de la función macular en pacientes con STGD mediante microperimetría. Entre los 359 ojos de 200 pacientes que se sometieron a una MP al inicio y al mes 12, el cambio anual de la SM fue de -0.68dB y los puntos de escotoma profundo aumentaron en una media de 1,56 puntos por año.

Además de la información obtenida del estudio ProgStar, se decidió incluir en la revisión una referencia cruzada de *Mori et al.2001*²⁸ ya que su contenido se ajusta a la temática. *Mori et al.2001* estudiaron mediante MP 10 ojos de 5 pacientes con distrofia macular (3 pacientes con distrofia de conos y 2 con enfermedad de STGD) para evaluar el escotoma retiniano y la fijación. Todos los ojos con enfermedad de STGD tuvieron un escotoma central denso, el 75% desplazados superior a la lesión y una AV peor a 20/200, en cambio el 83% de los ojos con distrofia de conos tenían un escotoma denso en anillo, fijación estable y AV mejor a 20/100. Por tanto, relacionaron el tipo de escotoma y la diferencia de AV obtenida en las dos enfermedades.

5.2 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN RETINOSIS PIGMENTARIA

En referencia a la RP, todos los artículos encontrados, excepto uno que relaciona los resultados de la microperimetría con la calidad de vida, la utilizan para el estudio y/o seguimiento de la estructura y la función de la retina y la progresión de la patología.

Tanto *Funatsu et al.2019*²⁹, *Asahina et al.2017*³⁰ como *Vignolo et al.2017*¹⁸, decidieron estudiar la relación estructura-función mediante la comparación de imágenes de microperimetría con MP-3 de Nidek e imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con RP. *Funatsu et al.2019* analizaron 30 ojos de 30 pacientes y observaron que el espesor retiniano externo estaba más fuertemente correlacionado con la sensibilidad retiniana en comparación con el espesor total de la retina. Por otro lado, *Asahina et al.2017* también incluyeron, además de la OCT y la MP-3, pruebas de perimétrica con Humphrey Field Analyzer

(HFA). Para este estudio evaluaron 22 ojos de 11 pacientes con RP y encontraron que la sensibilidad retiniana media medida con HFA no se relacionó significativamente con el área rodeada circular de la zona elipsoide (AZE), sin embargo, sí que lo hizo la medida con MP-3. Por lo tanto, el AZE estuvo más estrechamente relacionado con la sensibilidad media obtenida con MP-3 que del HFA. Además, la diferencia entre las sensibilidades retinianas medias dentro y fuera del borde de la zona elipsoide fue significativamente mayor con el MP-3 en comparación con el HFA. Para finalizar, *Vignolo et al.2017* obtuvieron como resultado, de los 49 pacientes incluidos con RP separados en 4 grupos (Grupo A sin cambios maculares, Grupo B con edema cistoide macular, Grupo C con tracción macular vitreoretiniana y Grupo D con adelgazamiento de la retina macular en OCT) y los 27 sujetos sanos como grupo control, que no hubo diferencias significativas en la AV, el grosor foveal o la sensibilidad retiniana entre el grupo A y los sujetos sanos, por el contrario, tanto el grupo B, C como el D, mostraron valores que difirieron significativamente de los del grupo control.

Tres estudios evaluaron la progresión de la RP mediante MP, *Chiba et al.2019*¹⁹, *Iftikhar et al.2018*²⁰ y *Roshandel et al.2020*³¹. En el de *Chiba et al.2019* se evaluó la progresión anual de la sensibilidad retiniana y la longitud de la membrana limitante externa (MLE), la zona elipsoide (ZE) y la zona de interdigitación (ZI) y determinaron las relaciones entre el estado basal y la progresión anual en ojos con RP. De los 46 ojos de 24 pacientes incluidos encontraron que, una menor sensibilidad retiniana y longitudes más cortas de la ZE y ZI en la exploración basal se correlacionaron significativamente con una progresión más lenta. Además, la disminución anual de la sensibilidad de la retina se correlacionó significativamente con la longitud de la ZE en la exploración basal. Por otra parte, *Iftikhar et al.2018* tuvieron como propósito investigar el uso de la MP como medida de resultado confiable en RP mediante la estimación de la tasa anual de cambio de la sensibilidad retiniana junto con la agudeza visual y estabilidad de la fijación. La sensibilidad de la retina fue cuantificada con sensibilidad media y sensibilidades regionales. Las sensibilidades regionales se dividieron en 2 grupos: 1. Mácula central y mácula paracentral, 2.

Borde del escotoma y retina visual. De los 75 ojos de los 39 pacientes incluidos llegaron a la conclusión que, puede haber una disminución de la sensibilidad regional en el transcurso de un año, incluso con un agudeza visual y fijación estables. Y, por último, *Roshandel et al.2020*, estudiaron el uso de la microperimetría y la autofluorescencia para monitorizar la progresión en pacientes con RP autosómica dominante causadas por una mutación en el gen *PRPF31*. Para ello evaluaron a una familia australiana de 12 miembros afectados y 6 no afectados. Según sus resultados, recomiendan un estudio de seguimiento más prolongado de hasta 5 años para medir la disminución de la sensibilidad media macular o foveal mediante MP. Además, los miembros afectados mostraron una progresión rápida de la enfermedad en la segunda década de la vida que condujo a la pérdida completa de la ZE y una pérdida significativa de la visión a la edad de 40 años.

Para finalizar, *Sugawara et al.2011*³² estudiaron la relación entre la calidad de vida relacionada con la visión según el Cuestionario de Función Visual 25 del National Eye Institute (NEI VFQ-25) y la sensibilidad macular obtenida con MP en 30 pacientes con RP. Encontró que, mientras que no hubo correlación significativa entre la AV mejor corregida y las puntuaciones del NEI-VFQ25, sí que la hubo entre la sensibilidad retiniana media dentro de los 10º centrales y las puntuaciones del NEI-VFQ25.

5.3 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN ENSAYOS CLÍNICOS DE TRASTORNOS RETINIANOS HEREDITARIOS

Se han hallado diversos artículos que utilizan la microperimetría como prueba de medida de la función visual en ensayos clínicos de diferentes trastornos retinianos hereditarios como, por ejemplo, la Coroideremia, la Retinosquiasis juvenil ligada al X, la enfermedad de STGD o la RP.

Se ha encontrado 1 estudio de *Cideciyan et al.2012*³³, donde utilizan la microperimetría como medida de resultado potencial para ensayos clínicos en enfermedad de STGD y RP. Incluyeron 38 ojos de 38 pacientes (31 con diagnóstico

de STGD y 7 de RP) para medir la función visual macular y definir la fuente de fotorreceptores de esta función y estimar su repetitividad test-retest como requisito previo a los ensayos clínicos. Para ello diseñaron un patrón de prueba de la MP denominado perfil fóveo-papilar (FPP) que consistió en 31 puntos colocados a lo largo del meridiano horizontal empezando por 1° nasal a la fóvea y extendiéndose nasalmente hasta una excentricidad de 16° con intervalos de muestreo de 0.5. Además, utilizaron estímulos de tamaño Goldman III con destellos rojos sobre fondo rojo para evitar efectos de techo. Como resultados obtuvieron que, los pacientes con STGD pasaron de una sensibilidad más baja en la parafóvea a una sensibilidad más alta en la perifóvea. Los pacientes con RP tenían el patrón inverso. Evitaron con éxito los efectos techo con la MP de rojo sobre rojo. Y, por último, la repetitividad no se relacionó con la sensibilidad media, la excentricidad de la fóvea, la edad, el lugar de la fijación o la estabilidad de fijación.

Una revisión bibliográfica de *Bagdonaite-Bejarano et al.2019*³⁴ sobre la microperimetría en tres trastornos retinianos hereditarios para los que se han iniciado ensayos de terapia génica (la coroideremia, enfermedad de STGD y retinosquiasis juvenil ligada al cromosoma X) encontró los mapas de sensibilidad de microperimetría varían entre condiciones consistentes con los efectos conocidos de cada una de las tres condiciones. Sin embargo, dentro de cada uno de los tres trastornos existe una variabilidad considerable en la estabilidad de fijación y en el patrón de pérdida de sensibilidad.

Tres trabajos de retinosquiasis ligada al X también utilizaron la microperimetría como medida funcional en ensayos con nuevas terapias y con terapia génica. En el primero de *Shinohara et al.2020*³⁶ utilizaron la microperimetría para determinar los resultados morfológicos y fisiológicos de la vitrectomía con peeling de la membrana limitante interna con preservación de la fóvea para la retinosquiasis macular miópica. En el segundo, *Testa et al.2019*³⁷ utilizaron la microperimetría para investigar los efectos sobre la morfología macular y la función de los inhibidores de la anhidrasa carbónica utilizado para el tratamiento de lesiones foveales en pacientes con

retinosquiasis, concluyendo que la microperimetría y el electroretinograma multifocal proporcionan una comprensión imparcial y más sensible de cómo la función macular puede responder al uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica. Por último, *Cukras et al.2018*³⁸, *evaluaron* la seguridad y tolerabilidad de la terapia de aumento génico del virus adenoasociado RS1 ocular (AAV8-RS1) en la retina de participantes con retinosquiasis ligada al cromosoma X, y la microperimetría también se uso como prueba de medida de la función visual.

Respecto a la Coroideremia dos estudios de terapia génica utilizaron la microperimetría como prueba de medida de la función visual. En el primero, *EMaclaren et al.2014*³⁹ *evaluaron* los efectos de la terapia génica retiniana con un vector viral adenoasociado que codifica REP1 en pacientes con esta enfermedad, y en el segundo, *Fischer et al.2019*⁴⁰ *estudiaron* la eficacia de la terapia génica con un vector de virus adenoasociado diseñado para ofrecer una versión funcional del CHM gen para el tratamiento de pacientes con coroideremia. Además, un ensayo de *Jolly et al.2017*⁴¹ donde se incluyeron 112 ojos de 56 pacientes con coroideremia, *caracterizó* la historia natural de la función visual en esta patología mediante microperimetría e imágenes multimodales como parte de un ensayo clínico en curso de terapia génica. Sus resultados demostraron que la microperimetría MAIA es una prueba repetible, en el que el umbral de sensibilidad medio parecía mostrar un alto grado de simetría entre ambos ojos y, por lo tanto, es valiosa como medida de resultados para comparar ojos no tratados y tratados en ensayos clínicos. Por último, *Dimopoulos et al.2016*⁴² *estudiaron* determinar la repetitividad del test-retest de las pruebas de microperimetría en pacientes con coroideremia utilizando cuadrículas estándar y personalizadas. Concluyeron que, las medidas con cuadrículas personalizadas pueden mejorar la confiabilidad de la evaluación de sensibilidad tanto global como regional.

DISCUSIÓN

La microperimetría se ha convertido en la herramienta clínica de elección para la evaluación de la función visual residual y la progresión en patologías maculares, superando limitaciones de la perimetría convencional, que no podía evaluar con precisión la función del área macular en pacientes con enfermedades retinianas con fijación inestable y/o extrafoveal.^{1-6, 35}

En este trabajo hemos realizado una revisión de la bibliografía actual sobre las utilidades de la microperimetría en trastornos retinianos hereditarios, centrándonos en los dos más frecuentes, la enfermedad de STGD y la RP.

6.1 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN REHABILITACIÓN VISUAL

Se ha encontrado evidencia científica sobre la utilidad de la opción de Biofeedback auditivo del MP en la rehabilitación de baja visión en pacientes con enfermedad de STGD.^{16,17, 21-24}

Varios estudios han obtenido mejoras en la AV, estabilidad de fijación, sensibilidad retiniana y velocidad de lectura después del entrenamiento de la visión excéntrica con BF microperimétrica en pacientes con STGD.^{16,17,22} Por el contrario, el estudio de *Sahli et al.* no obtuvo cambios significativos en la sensibilidad retiniana, aunque si en el resto de las variables,²¹ y otro estudio de *Verdina et al.* obtuvo mejoras significativas en todas las medidas excepto en la AV y la sensibilidad al contraste.²³ A pesar de ello, todos obtuvieron mejoras, y confirman que la BF con MP proporciona un enfoque eficaz, repetible y no invasivo que mejora la función visual residual en pacientes con STGD.^{16,17,22,23}

Según los hallazgos encontrados, la mayoría de los PRL de los pacientes con enfermedad de STGD, tienden a localizarse en la parte superior a la lesión macular.^{17, 22-24} Aunque muchos pacientes con escotoma macular sitúan su PRL en el lado izquierdo, cosa que puede perjudicar en la lectura, por ello una reubicación del PRL mediante MP puede conducir a una mejora de la lectura.¹⁷ Se ha

demostrado que el entrenamiento de la visión excéntrica mediante microperimetría puede contribuir como apoyo para mejorar el uso de las ayudas ópticas como lupas, filtros u otras, en pacientes con escotoma central.^{17,22}

Hay controversia sobre cual seria el protocolo de entrenamiento de BF con MP más correcto respecto al número de sesiones, duración de las sesiones y duración total del entrenamiento. Mientras que *Verdina et al.* sugieren que 6 sesiones de entrenamiento realizadas una vez a la semana pueden ser suficientes, ya que sus resultados mostraron que la fijación mejora con el tiempo durante las sesiones de entrenamiento y se vuelve casi estable a las 6 semanas,²³ *Sahli et al.* propone un protocolo de 10 sesiones de 10 minutos en días alternos, ya que cuando ampliaban el tiempo entre sesiones notaban que la estabilidad de fijación disminuía y si la sesión duraba más de 10 minutos los pacientes se cansaban.²¹ Sin embargo, *Vignolo et al.* encontraron que el principal inconveniente de su protocolo era que los resultados obtenidos tendían a carecer de constancia, pero según su experiencia, 5 sesiones de entrenamiento de seguimiento de 10 minutos cada 3 meses eran suficientes para mantener el rendimiento visual logrado al final del protocolo.²² En un trabajo de *Morales et al.* donde estudiaron si la estabilización de la fijación del PRL podía mejorarse con entrenamiento mediante BF con MP en 67 pacientes con Atrofia geográfica, DMAE, enfermedad de Best, Degeneración macular miópica y retinopatía serosa central, propusieron que el entrenamiento con BF debía durar 12 semanas con sesiones semanales de 10 minutos, y después de un periodo de descanso de 3 meses, realizar una nueva serie de 12 sesiones semanales para ayudar a la consolidación de la plasticidad visual.³⁵ Por tanto, aún no está definido si el protocolo de sesiones de entrenamiento podría influir en la efectividad de la técnica y en los resultados obtenidos, por ello, sería interesante continuar trabajando en diferentes protocolos para comparar si este factor afecta a los resultados y cual seria el protocolo más correcto.

Otro detalle de interés son los efectos significativos en la activación de la corteza visual primaria observados después de la BF con MP, lo que sugiere que la

estabilización del PRL contribuye a la reactivación de áreas del cerebro involucradas en la visión central.¹⁶ El estudio de *Verdina et al.* obtuvo resultados que sugieren que la plasticidad del sistema visual, se puede utilizar con éxito para optimizar la visión residual de los pacientes con STGD.²³ Aunque se podría atribuir a edades tempranas una mejor plasticidad neuronal y por tanto una adaptación más fácil a la biorretroalimentación con MP, *Sahli et al.* predijo que los pacientes con STGD tendrían una mejor plasticidad neuronal porque eran más jóvenes que aquellos con DMAE y encontraron que los cambios en la estabilidad de la fijación y los parámetros de lectura fueron más significativos en el grupo de DMAE.²¹ Por tanto, hay que seguir investigando en la relación de la biorretroalimentación con MP con la plasticidad neuronal y si puede o no estar relacionada con la edad.

Así, todos los hallazgos de mejora en la función residual de los pacientes con STGD que rodean a la BF con MP indican que esta técnica podría adoptarse junto con otras estrategias como la terapia génica u otras terapias experimentales, para optimizar sus efectos en la función visual.¹⁶

Sin embargo, encontramos controversia respecto al uso de la microperimetría para la rehabilitación de baja visión mediante entrenamiento de retroalimentación o BF en pacientes con distrofia de conos. Mientras que en el estudio de *Vignolo et al.* todos los pacientes mostraron mejora de la AV, comportamiento de la fijación, sensibilidad retiniana y lectura,²² en el de *Sahli et al.*, en el grupo con distrofia de conos no pudieron encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las medidas de antes y después del entrenamiento en los parámetros de estabilidad de fijación, lectura y puntuación del NEI VFQ-25.²¹ *Sahli et al.* justifica que esta falta de ineficacia puede estar relacionada con el hecho de que las funciones de los conos de esos pacientes se ven más afectadas al ser una distrofia generalizada que los pacientes con DMAE y enfermedad de STGD.²¹ Por lo tanto, la ausencia de conos funcionales suficientes provoca que no se pueda lograr la reorganización en la corteza visual primaria, y el PRL no se pueda desarrollar con BF. Aunque si comparamos con los hallazgos de *Mori et al.*, podemos pensar que esto también

sea debido a que los ojos con distrofia de conos presentan un escotoma denso en anillo, fijación estable y mejor AV que los ojos con enfermedad de STGD, con lo que quizás al tener mejor fijación hay menos margen de mejora.²⁸ En conclusión, son necesarios más estudios para aclarar la mejora de los ojos con distrofia de conos después del entrenamiento con BF con MP.

No se han encontrado estudios que utilicen la microperimetría en la rehabilitación visual de pacientes con RP, esto puede deberse a que en general la rehabilitación visual funciona mejor en enfermedades maculares que en enfermedades con restricción del CV, ya que la mayoría de las ayudas magnifican, y por eso es esperable que esta técnica también funcione mejor en patologías como el STGD que en RP o en la distrofia de conos.

6.2 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN LA EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA FUNCIÓN VISUAL Y LA PROGRESIÓN DE LA PATOLOGÍA.

Respecto a la enfermedad de STGD, los estudios ProgStar ²⁵⁻²⁷ demuestran la utilidad de la microperimetría para evaluar el déficit de función visual que se produce en la enfermedad de STGD. Definen que este déficit es más pronunciado en el centro de la fóvea, mientras que se conserva relativamente en la periferia macular.

También demuestran que, la mejor sensibilidad media se asocia significativamente con la edad actual del paciente más joven y con la duración más corta de los síntomas de STGD1, pero no con la edad al momento del diagnóstico o al sexo. Apoyan la idea de que para una evaluación integral de la función macular, se debe considerar tanto la AV como las pruebas de sensibilidad microperimétrica, ya que la microperimetría puede subestimar el verdadero potencial de agudeza visual para el fenotipo de STGD que conserva la fóvea, mientras que la AV por si sola no capta la gran pérdida de la sensibilidad del resto de la mácula.²⁶ Además, según *Schönbach et al.*, la forma más útil de estudiar la fijación mediante microperimetría en pacientes con STGD es durante un examen de sensibilidad y no mediante un examen específico de la fijación, ya que sólo la asociación de la estabilidad de fijación

obtenida mediante el examen de sensibilidad pudo asociarse significativamente con la AV.²⁵ En pacientes con STGD se ha relacionado un escotoma central denso, con una peor estabilidad de fijación, lo que puede resultar en una peor AV.²⁸

Por otra parte, no queda claro si existe una correlación entre la sensibilidad retiniana, la edad y el tamaño del escotoma, y entre la estabilidad de fijación la edad y el tamaño del escotoma en pacientes con STGD. Mientras que *Ratra et al.* si encontraron una correlación entre ellas, sugiriendo una mayor SM a una edad más temprana y un tamaño del escotoma menor, y una mejor fijación a una edad temprana y un escotoma más pequeño,¹⁷ por el contrario, *Sahli et al.*, no encontraron una relación significativa entre la mejora de la estabilidad de la fijación y la edad, AV y diagnóstico de los pacientes, ni entre la edad y la BCEA.²¹

Además, la microperimetría en pacientes con STGD puede servir como un parámetro de resultado funcional útil para evaluar el cambio en el tiempo antes de que se puedan detectar cambios estructurales. Aunque no hay datos anteriores a los estudios ProgStar sobre que cambio en la sensibilidad media microperimétrica es clínicamente significativo, según este, se cree que -0.68 dB por año en STGD puede considerarse un cambio clínicamente significativo.²⁷ Por ello, puede ser muy útil para futuros ensayos clínicos de terapias emergentes para la enfermedad de STGD.

Por otro lado, en pacientes con RP, la microperimetría se ha utilizado en estudios que comparan la relación entre la estructura y la función de la retina.^{18,29,30}

Se ha observado una fuerte correlación entre la sensibilidad y el espesor retiniano externo, más que con el espesor total de la retina, dentro de los 6 grados de excentricidad, lo que sugiere que medir el espesor retiniano externo en esas áreas podría ser útil para evaluar el estado macular y la progresión en pacientes con RP.²⁹

Según los resultados del estudio de *Vignolo et al.*, la microperimetría con *MP-3 de Nidek*, ha demostrado ser muy sensible en la detección de anomalías funcionales

en los pacientes con RP.¹⁸ Además, los hallazgos de *Asahina et al.*, sugieren que la MP-3 es más sensible para detectar cambios estructurales capturados en OCT que la HFA, ya que la sensibilidad retiniana medida con MP-3 se relacionó significativamente con el AZE, y esto no fue así para las medidas de sensibilidad obtenidas con HFA. Este estudio también expone que, la sensibilidad retiniana medida con MP-3 es significativamente menor que con el HFA, lo que puede deberse a que en la microperimetría con MP-3 la sensibilidad de la retina se mide con precisión en un punto exacto, lo que puede provocar una adaptación de la luz en el punto, lo que hace que la sensibilidad de la retina disminuya en ese punto debido a las presentaciones repetidas.³⁰

También hay evidencia del uso de la microperimetría en el seguimiento de la progresión de los pacientes con RP.^{19,20,31} *Chiba et al.* encontraron que una menor sensibilidad retiniana, medida con MP, y longitudes más cortas de la zona elipsoide y la zona de interdigitación en la exploración basal se correlacionaron significativamente con una progresión más lenta. Según sus hallazgos sugieren que la sensibilidad retiniana, la ZE y la ZI podrían predecir la progresión de la RP.¹⁹

Iftikhar et al. defienden que la Microperimetría es un mejor marcador de la función visual para los pacientes con RP que la AV, ya que la AV solo puede medir la función visual en el centro de la fovea, donde la mayoría de los pacientes con RP tienen la función visual intacta, mientras que la MP representa la sensibilidad en un área retiniana más grande.²⁰ Por tanto, con la MP se pueden observar cambios en la sensibilidad retiniana en el transcurso de un año, incluso con una agudeza visual y fijación estables.²⁰ Por el contrario, *Roshandel et al.*, recomiendan un estudio de seguimiento más prolongado de hasta 5 años para medir la disminución de la sensibilidad media macular o foveal en pacientes con RP mediante un análisis de tendencias, aunque esta diferencia quizás se deba a que ellos midieron la progresión de la enfermedad utilizando el área del campo visual residual en el perímetro de Goldmann y la amplitud del electro-retinograma.³¹

6.3 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Al no existir cura para la RP es importante evaluar la calidad de vida relacionada con la visión en estos pacientes. *Sugawara et al.*, propone que la microperimetría puede ser un buen predictor de la calidad de vida en pacientes con RP con una visión relativamente buena, ya que han encontrado una correlación significativa entre la sensibilidad retiniana media dentro de los 10° centrales medidos con MP y las puntuaciones del NEI-VFQ25, correlación que no se encontró con la AV.³²

Además, también se ha demostrado una mejora subjetiva y en la calidad de vida en los pacientes con STGD después de haber realizado rehabilitación visual mediante BF.^{17,21-24}

6.4 USO DE LA MICROPERIMETRÍA EN FUTUROS ENSAYOS DE NUEVAS TERAPIAS

Varios estudios^{19,20} postulan que la microperimetría puede ser útil para evaluar la sensibilidad retiniana, medir y comparar la progresión de la enfermedad en futuros ensayos clínicos de RP. La microperimetría es defendida como una medida de resultado potencial de la función macular para los ensayos clínicos que involucran a pacientes con patologías maculares.^{16,27,19,20} Actualmente están en desarrollo enfoques farmacéuticos, de células madre y de terapia génica que requerirán medidas de resultado cuantitativas y fiables de la función macular para definir la posible mejoría de la progresión de la enfermedad, y según los resultados de *Cideciyan et al.*, la microperimetría permite medir la función macular en ubicaciones específicas de la retina con una confiabilidad predecible y aceptable.³³ Esto también ha sido apoyado por *Bagdonaite-Bejarano et al.* que consideran la microperimetría como una herramienta valiosa para monitorizar aspectos funcionales de la retina, especialmente en combinación con otras modalidades como la OCT, autofluorescencia y AV, y por tanto puede ayudar a evaluar la eficacia de los tratamientos genéticos en estudio.³⁴

Actualmente, ya hay diversos ensayos de terapia génica que utilizan la microperimetría como prueba de medida de la función visual en diferentes trastornos retinianos hereditarios como la coroideremia o la retinosquiasis juvenil ligada al X.³⁶⁻⁴²

LIMITACIONES

Como limitaciones, no se han encontrado estudios que evalúen el coste-eficacia de la Microperimetría.

CONCLUSIONES

La microperimetría ha demostrado ser una medida de resultado potencial en la medición, evaluación de la sensibilidad retiniana y comparación de la progresión de la enfermedad en trastornos hereditarios de la retina, siendo este su uso más común.

El entrenamiento con biofeedback o retroalimentación auditiva con microperimetría se ha convertido en una herramienta valiosa para mejorar la función visual residual y por tanto la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de STGD. Por ello, se sugiere incluir la BF con MP en los programas de rehabilitación visual de estos pacientes y en un futuro, combinarla con otras estrategias como la terapia génica para potenciar los efectos de mejora en la función visual.

Se necesitan más estudios para aclarar cual sería el mejor protocolo de entrenamiento de BF y la eficacia de esta técnica de rehabilitación en otros trastornos retinianos como por ejemplo la distrofia de conos.

Los resultados avalan la importancia de incluir la microperimetría como una de las pruebas diagnósticas en futuros ensayos clínicos farmacéuticos, de células madre

y de terapia génica que requieran medidas de resultado fiables y cuantitativas de la función macular.

En resumen, en la bibliografía actual existe evidencia, cada vez mayor, que respalda la utilidad de la microperimetría como herramienta clínica, rehabilitadora y de investigación en enfermedades retinianas hereditarias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Midea, E. (2006). Microperimetría. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 81(4), 183-186.
2. Laishram, M. (2017). Microperimetry – A New Tool for Assessing Retinal Sensitivity in Macular Diseases. *Journal of clinical and diagnostic research*.
3. Molina-Martín, A., Pérez-Cambrodí, R. J., & Piñero, D. P. (2018). Current Clinical Application of Microperimetry: A Review. *Seminars in Ophthalmology*, 33(5), 620–628.
4. Markowitz, S. N., y Reyes, S. V. (2013). Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 48(5), 350– 357.
5. Markowitz, S. N. (2013). Microperimeters and microperimetry: new technology in ophthalmology with far-reaching applications. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 48(5), 347–348.
6. Csaky, K. G., Patel, P. J., Sepah, Y. J., Birch, D. G., Do, D. V., Ip, M. S., ... Ferrara, D. (2019). Microperimetry for geographic atrophy secondary to age- related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 64(3), 353-364.
7. Traboulsi, E. I. (2009). Hope and major strides for genetic diseases of the eye. *Journal of genetics*, 88(4), 395-397.
8. Chizzolini M, Galan A, Milan E, et al. Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking. *Curr Genomics*. 2011;12(4):260-6.
9. Na KH, Kim HJ, Kim KH, et al. Prevalence, age at diagnosis, mortality, and cause of death in retinitis pigmentosa in Korea-a nationwide population-based study. *Am J Ophthalmol*. 2017;176(4):157-65
10. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(4):217-223.
11. Bakkar MM, Alzghoul EA, Haddad MF. Clinical characteristics and causes of visual impairment in a low vision clinic in northern Jordan. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:631-7
12. Muñoz-Cuellar JC, RM. Clinical Characterization and Frequency of Observation of Hereditary Retinal Diseases: Multicentric Study in Panama in 2012-2013. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016(4):618-30.
13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. 2017
14. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, Michaelides M. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):25-30

15. Rahman N, Georgiou M, Khan KN, Michaelides M. Macular dystrophies: clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2020 Apr;104(4):451-460
16. Melillo, P., Prinster, A., Di Iorio, V., Olivo, G., D'Alterio, F. M., Coccozza, S., ... & Simonelli, F. (2020). Biofeedback Rehabilitation and Visual Cortex Response in Stargardt's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Translational Vision Science & Technology*, 9(6), 6-6.
17. Ratra, D., Gopalakrishnan, S., Dalan, D., Ratra, V., Damkondwar, D., & Laxmi, G. (2019). Visual rehabilitation using microperimetric acoustic biofeedback training in individuals with central scotoma. *Clinical and Experimental Optometry*, 102(2), 172-179.
18. Vingolo, E. M., De Rosa, V., & Rigoni, E. (2017). Clinical correlation between retinal sensitivity and foveal thickness in retinitis pigmentosa patients. *European journal of ophthalmology*, 27(3), 352–356.
19. Chiba, A., Miura, G., Baba, T., & Yamamoto, S. (2019). Determination of Length of Interdigitation Zone by Optical Coherence Tomography and Retinal Sensitivity by Microperimetry and Their Relationship to Progression of Retinitis Pigmentosa. *BioMed research international*, 2019, 1217270.
20. Iftikhar, M., Kherani, S., Kaur, R., Lemus, M., Nefalar, A., Usmani, B., Junaid, N., Campochiaro, P. A., Scholl, H., & Shah, S. M. (2018). Progression of Retinitis Pigmentosa as Measured on Microperimetry: The PREP-1
21. Sahli, E., Altinbay, D., Bingol Kiziltunc, P., & Idil, A. (2020). Effectiveness of Low Vision Rehabilitation Using Microperimetric Acoustic Biofeedback Training in Patients with Central Scotoma. *Current Eye Research*, 1-8.
22. Vingolo, E. M., Salvatore, S., & Cavarretta, S. (2009). Low-vision rehabilitation by means of MP-1 biofeedback examination in patients with different macular diseases: a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 34(2), 127-133.
23. Verdina, T., Giacomelli, G., Sodi, A., Pennino, M., Paggini, C., Murro, V., ... & Menchini, U. (2013). Biofeedback rehabilitation of eccentric fixation in patients with Stargardt disease. *European journal of ophthalmology*, 23(5), 723-731.
24. Scuderi, G., Verboschi, F., Domanico, D., & Spadea, L. (2016). Fixation improvement through biofeedback rehabilitation in Stargardt disease. *Case reports in medicine*, 2016

25. Schönbach, E. M., Ibrahim, M. A., Kong, X., Strauss, R. W., Munoz, B., Birch, D. G., ... & Scholl, H. P. (2017). Metrics and acquisition modes for fixation stability as a visual function biomarker. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(6), BIO268-BIO276.
26. Schönbach, E. M., Wolfson, Y., Strauss, R. W., Ibrahim, M. A., Kong, X., Muñoz, B., ... & Scholl, H. P. (2017). Macular sensitivity measured with microperimetry in Stargardt disease in the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) study: report no. 7. *JAMA ophthalmology*, 135(7), 696-703.
27. Schönbach, E. M., Strauss, R. W., Muñoz, B., Wolfson, Y., Ibrahim, M. A., Birch, D. G., ... & Scholl, H. P. (2020). Longitudinal Microperimetric Changes of Macular Sensitivity in Stargardt Disease After 12 Months: ProgStar Report No. 13. *JAMA ophthalmology*, 138(7), 772-779.
28. Mori, F., Ishiko, S., Kitaya, N., Takamiya, A., Sato, E., Hikichi, T., & Yoshida, A. (2001). Scotoma and fixation patterns using scanning laser ophthalmoscope microperimetry in patients with macular dystrophy. *American journal of ophthalmology*, 132(6), 897-902.
29. Funatsu, J., Murakami, Y., Nakatake, S., Akiyama, M., Fujiwara, K., Shimokawa, S., Tachibana, T., Hisatomi, T., Koyanagi, Y., Momozawa, Y., Sonoda, K. H., & Ikeda, Y. (2019). Direct comparison of retinal structure and function in retinitis pigmentosa by co-registering microperimetry and optical coherence tomography. *PloS one*, 14(12), e0226097.
30. Asahina, Y., Kitano, M., Hashimoto, Y., Yanagisawa, M., Murata, H., Inoue, T., Obata, R., & Asaoka, R. (2017). The structure-function relationship measured with optical coherence tomography and a microperimeter with auto-tracking: the MP-3, in patients with retinitis pigmentosa. *Scientific reports*, 7(1), 15766.
31. Roshandel, D., Thompson, J. A., Charng, J., Zhang, D., Chelva, E., Arunachalam, S., Attia, M. S., Lamey, T. M., McLaren, T. L., De Roach, J. N., Mackey, D. A., Wilton, S. D., Fletcher, S., McLenachan, S., & Chen, F. K. (2021). Exploring microperimetry and autofluorescence endpoints for monitoring disease progression in PRPF31-associated retinopathy. *Ophthalmic genetics*, 42(1), 1–14.
32. Sugawara, T., Sato, E., Baba, T., Hagiwara, A., Tawada, A., & Yamamoto, S. (2011). Relationship between vision-related quality of life and microperimetry-determined macular sensitivity in patients with retinitis pigmentosa. *Japanese journal of ophthalmology*, 55(6), 643–646.

33. Cideciyan, A. V., Swider, M., Aleman, T. S., Feuer, W. J., Schwartz, S. B., Russell, R. C., Steinberg, J. D., Stone, E. M., & Jacobson, S. G. (2012). Macular function in macular degenerations: repeatability of microperimetry as a potential outcome measure for ABCA4-associated retinopathy trials. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53(2), 841–852.
34. Bagdonaite-Bejarano, L., Hansen, R. M., & Fulton, A. B. (2019, May). Microperimetry in Three Inherited Retinal Disorders. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 34, No. 4, pp. 334-339). Taylor & Francis.
35. Morales, M. U., Saker, S., Wilde, C., Rubinstein, M., Limoli, P., & Amoaku, W. M. (2020). Biofeedback fixation training method for improving eccentric vision in patients with loss of foveal function secondary to different maculopathies. *International ophthalmology*, 40(2), 305-312
36. Shinohara, k., Shimada, n., Takase, h., & Ohno-matsui, k. (2020). functional and structural outcomes after fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic macular retinoschisis by microperimetry. *retina (philadelphia, pa.)*, 40(8), 1500–1511. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002627>
37. Testa, F., Di Iorio, V., Gallo, B., Marchese, M., Nesti, A., De Rosa, G., Melillo, P., & Simonelli, F. (2019). Carbonic anhydrase inhibitors in patients with X-linked retinoschisis: effects on macular morphology and function. *Ophthalmic genetics*, 40(3), 207–212. <https://doi.org/10.1080/13816810.2019.1616303>
38. Cukras, C., Wiley, H. E., Jeffrey, B. G., Sen, H. N., Turriff, A., Zeng, Y., ... & Sieving, P. A. (2018). Retinal AAV8-RS1 gene therapy for X-linked retinoschisis: initial findings from a phase I/IIa trial by intravitreal delivery. *Molecular Therapy*, 26(9), 2282-2294.
39. MacLaren, R. E., Groppe, M., Barnard, A. R., Cottrill, C. L., Tolmachova, T., Seymour, L., Clark, K. R., Daring, M. J., Cremers, F. P., Black, G. C., Lotery, A. J., Downes, S. M., Webster, A. R., & Seabra, M. C. (2014). Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. *Lancet (London, England)*, 383(9923), 1129–1137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62117-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62117-0)
40. Fischer, M. D., Ochakovski, G. A., Beier, B., Seitz, I. P., Vaheb, Y., Kortuem, C., Reichel, F., Kuehlewein, L., Kahle, N. A., Peters, T., Girach, A., Zrenner, E., Ueffing, M., MacLaren, R. E., Bartz-Schmidt, K. U., & Wilhelm, B. (2019). Efficacy and Safety of Retinal Gene Therapy Using Adeno-Associated Virus Vector for Patients With Choroideremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*

41. Jolly, J. K., Xue, K., Edwards, T. L., Groppe, M., & MacLaren, R. E. (2017). Characterizing the Natural History of Visual Function in Choroideremia Using Microperimetry and Multimodal Retinal Imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(12), 5575–5583. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22486>
42. Dimopoulos, I. S., Tseng, C., & MacDonald, I. M. (2016). Microperimetry as an Outcome Measure in Choroideremia Trials: Reproducibility and Beyond. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(10), 4151–4161. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19338>

Anexo 1. Listado de abreviaturas

AV: Agudeza Visual

AZE: Área rodeada circular de la zona elipsoide

BF: Biofeedback o retroalimentación auditiva

BCEA: Área de contorno de la elipse bivariada

CV: Campo visual

CVP: corteza visual primaria

DHR: Enfermedades retinianas hereditarias

ERG: Electroretinograma

EPR: epitelio pigmentario de la retina

FPP: perfil fóveo-papilar

GC: Grupo control

GT: Grupo tratamiento

HFA: Humphrey Field Analyzer

MLE: Membrana limitante externa

MP: Microperímetro

NEI VFQ-25: Cuestionario de Función Visual 25 del National Eye Institute

OCT: Tomografía de coherencia óptica

PRL: Locus retiniano preferencial

RP: Retinosis pigmentaria

SM: Sensibilidad macular

SLO: Microperímetro por láser de barrido

STGD: Stargardt

STGD1: Stargardt debido a mutaciones en el gen *ABCA4*

ZE: zona elipsoide

ZI: zona de interdigitación