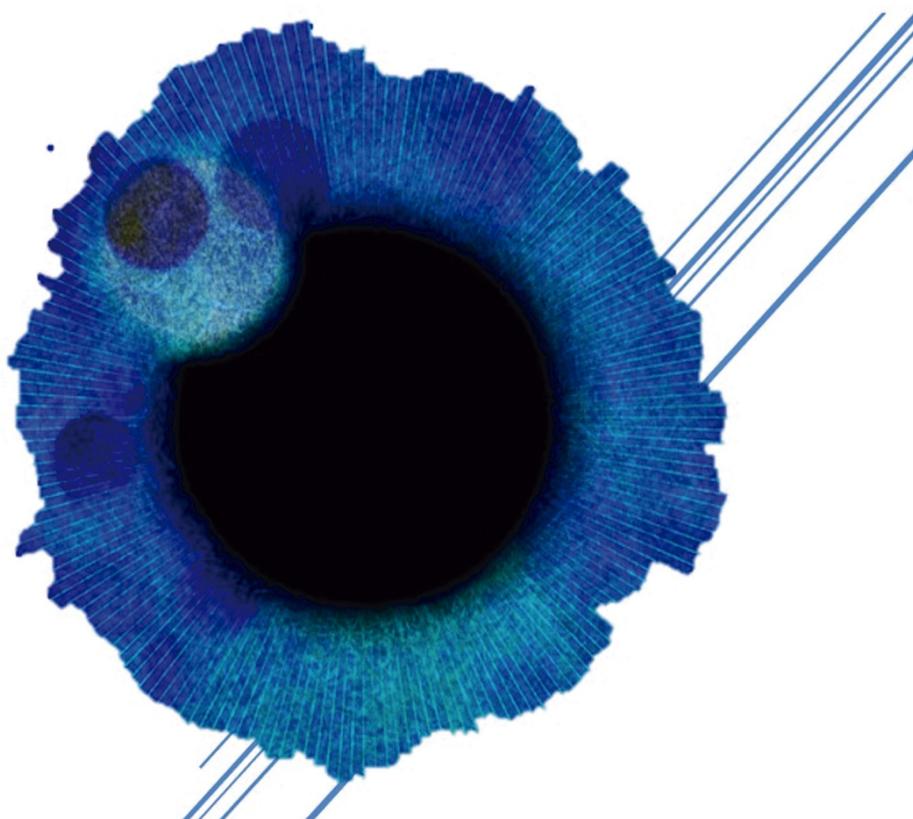


UNA MIRADA A LA DISTROFIAS DE LA RETINA: INVESTIGACIÓN, INTERVENCIÓN Y ACTITUD



Ediciones
LibroAzul



PATROCINAN



COLABORAN



UNA MIRADA A LA
DISTROFIAS DE LA RETINA:
INVESTIGACIÓN, INTERVENCIÓN Y ACTITUD

Carmen María Gómez Navarro y Sergio Fernández Riquelme (editores).



Ediciones
LibroAzul

ISBN:978-84-120802-6-1

D.L. MU-354-2020

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material

La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:

Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente.

NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales.

CompartirIgual — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la lamisma licencia del original.

Impreso en España / Printed in Spain



Índice

PRESENTACIÓN	11
CAPÍTULO 1	
INVESTIGACIÓN EN DISTROFIAS DE RETINA	
LA IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA	15
ANTIOXIDANTES Y ANTI-INFLAMATORIOS: ...	17
NUEVAS TERAPIAS EN DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA	29
NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (LHON). ...	31
CAPÍTULO 2	
CAPACES	
POR QUÉ LA INVESTIGACIÓN BÁSICA ES TAN ...	41
ASTRONOMÍA Y RETINOSIS: DOS REALIDADES I...	43
CANAL RETINA: USO DE LAS TIC's PARA DIFUNDIR Y ...	59
CAPÍTULO 3	
MÁS ALLÁ DE LOS OJOS	
GROSORES RETINIANOS Y PARÁMETROS VASCULARES ...	67
ALGUNAS NOCIONES SOBRE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.	77
CAPÍTULO 4	
GENÉTICA	
PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE ...	81
SORDOCEGUERAS: EL SÍNDROME DE USHER	97
CAPÍTULO 5	
ENFERMERMEADES DE RETINA	
COMBINACIÓN DE TRATAMIENTO INTRAVÍTREO Y	109
LA VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY:...	113
EFFECTOS SOBRE EL GROSOR MACULAR CENTRAL ...	129

PRESENTACIÓN

Tras la primera edición, el Congreso Nacional Retina Murcia, organizado por la Asociación Retina Murcia RETIMUR, esta segunda, se consolida como un foro a nivel nacional donde no sólo actualizarse sobre el estado de las investigaciones y posibles terapias para las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR) sino también como un lugar de encuentro y donde compartir experiencias de vida.

El evento celebrado en el Hospital Universitario Morales Messeguer de Murcia los pasados 4 y 5 de octubre de este 2019 y fruto del cual nace esta publicación, cumplió con el objetivo de ofrecer una mirada multidisciplinar sobre este conjunto de patologías degenerativas de la retina. De esta forma profesionales, estudiantes, afectados y familiares amplían conocimientos sobre diferentes aspectos de las DHR y sobre todo se acercan unos a otros.

En este sentido cabe destacar el apoyo y compromiso de la Universidad de Murcia y de la Facultad de Óptica y Optometría concretamente que de nuevo se vuelca con este foro y que insta a sus estudiantes a participar en el mismo para conocer mejor a nuestro colectivo. Sólo esperamos que esta formación les sea de utilidad para su futuro profesional. De esta forma lograremos uno de nuestros principales objetivos que es generar atención y curiosidad sobre nuestra problemática y que los profesionales del mañana sean expertos en las DHR.

La difusión y sensibilización es otro de los objetivos que nuestra entidad se plantea constantemente y no sólo en este Congreso. Los profesionales y estudiantes son una de nuestras dianas, pero

la sociedad en general también lo es. Conocer que es la Baja Visión y que son las DHR es una obligación para nosotros. Por ello este año hemos puesto en marcha un proyecto de comunicación para sensibilizar y difundir conocimiento sobre las enfermedades de la retina. El podcast que hemos llamado Canal Retina pretende, mediante la utilización de un medio de comunicación cómodo y muy directo, hacer llegar a un público de habla hispana esa mirada multidisciplinar tanto en el conocimiento y abordaje de estas patologías como en la temática de los episodios para ayudar a los afectados a mejorar su autonomía personal, a sentirse más cerca unos de otros o incluso a proponer aquéllas cuestiones que les parezcan de interés.

En definitiva RETIMUR apuesta fuerte por trasladar a la sociedad en general qué son las DHR ya que sólo a través del conocimiento los afectados dejarán de ser invisibles y su calidad de vida y autonomía personal mejorarán y las extraordinarias capacidades que todos ellos atesoran brotarán y serán visibles para todos.

Por último quiero dar las gracias a todos los que han hecho posible que la segunda edición del Congreso Nacional Retina Murcia sea un éxito y que el enorme esfuerzo haya merecido la pena y nos de fuerzas para poner en marcha la tercera edición en 2020. Os esperamos!

David Sánchez González
Presidente de RETIMUR

CAPÍTULO 1

INVESTIGACIÓN EN DISTROFIAS DE RETINA

LA IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACION BASICA

Pedro Lax Zapata

Catedrático de Fisiología, Universidad de Alicante

La retina está formada por poblaciones de neuronas especializadas. Su diferenciación, morfológica y funcional, permite captar, procesar y transmitir los estímulos luminosos, constituyendo la base de la función visual (visión). Pero, la retina también ejerce funciones no visuales, como el control de los ritmos biológicos, incluido el de sueño-vigilia. En mamíferos, los ritmos biológicos más evidentes son generados por los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (SCN). La lesión de estos núcleos provoca la pérdida del patrón diario de variables fisiológicas y conductuales. En los años 70 se demostró que la retina proyecta directamente a los SCN a través del tracto retinohipotalámico. En los años 90 se identificó la población de células ganglionares de la retina que proyecta hacia estos núcleos.

Las funciones visuales y no visuales de la retina implican la conversión de los estímulos luminosos en impulsos nerviosos. La fototransducción requiere la presencia de pigmentos visuales, constituidos por proteínas denominadas opsinas. Opsinas similares a las de retina existen en otras especies fotosensibles, incluidas algas, hongos y bacterias. También hay opsinas fotosensibles en cromatóforos y melanóforos de la piel de peces, anfibios, reptiles y algunos invertebrados. A partir de melanóforos de rana, Provencio y colaboradores aislaron en 1998 una opsina desconocida a la que llamaron melanopsina. También está presente

en núcleo supraquiasmático y retina de rana lo que sugirió la existencia de un mecanismo de control de los ritmos circadianos. En el año 2000, Provencio y colaboradores detectaron melanopsina en la retina de humanos, con una distribución similar a la de las células que proyectan a SCN. En 2002, identificaron melanopsina en estas células y, ese mismo año, Hattar, Berson y colaboradores demostraron que las células melanopsínicas de la retina responden a estímulos luminosos. Demostraron así la existencia de una población de células ganglionares intrínsecamente fotosensibles que regulan el reloj central.

Las patologías oculares y la edad están vinculadas con alteraciones circadianas, que dependen del tipo y grado de daño. En nuestro laboratorio hemos estudiado si los efectos de las patologías oculares y la edad sobre los ritmos circadianos se deben, al menos en parte, a alteraciones en las células melanopsínicas de la retina. En el estudio hemos utilizado modelos animales de retinosis pigmentaria, como la rata P23H, que reproduce la mutación humana. Nuestros resultados muestran que estos animales presentan ritmos circadianos de temperatura de menor amplitud, menor estabilidad y mayor fragmentación. Estos cambios van asociados a una caída en el número de células melanopsínicas y en la complejidad de su plexo dendrítico, y los animales tratados con agentes neuroprotectores presentan ritmos biológicos más robustos y de mayor amplitud. En los humanos, las células melanopsínicas forman un plexo nervioso similar al observado en otras especies de mamíferos. El número y complejidad de las células ganglionares melanopsínicas cae significativamente a partir de los 70 años. En personas con Parkinson, el número y complejidad de las células melanopsínicas cae de forma más rápida que en sanas. Los cambios en el número y complejidad en de estas células parece ser responsable de las alteraciones en los ritmos circadianos observadas en ancianos y enfermos. En un modelo animal de Parkinson por inyección de rotenona, a mayor grado de afectación mayor alteración circadiana. Por tanto, el cuidado de nuestra retina también supone mejora de nuestros ritmos biológicos y, por tanto, de nuestra calidad de vida.

ANTIOXIDANTES Y ANTI-INFLAMATORIOS: UN NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO PARA LA RETINOSIS PIGMENTARIA

Lorena Olivares González^{1,2}, Sheyla Velasco¹,
José María Millán², Regina Rodrigo^{1,2}

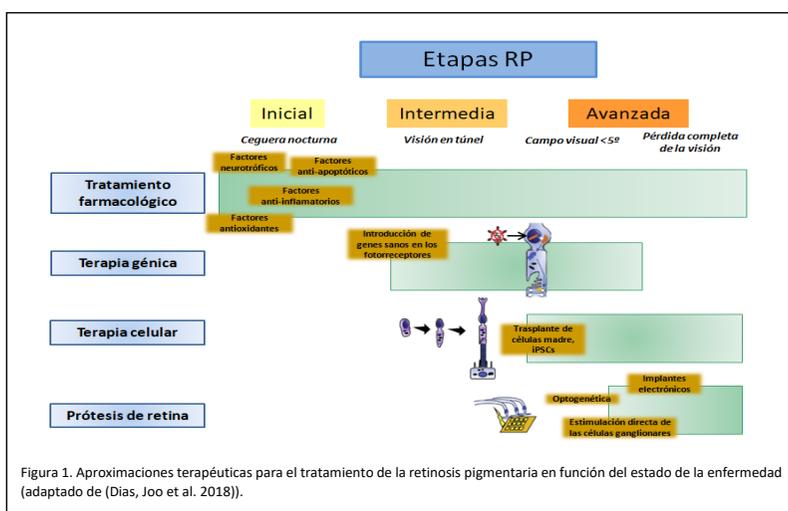
¹ Fisiopatología y Terapia de Enfermedades de la Visión, Centro de
Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

² Unidad Mixta de Investigación en Enfermedades Raras CIPF-IIS La Fe

La retinosis pigmentaria (RP) es una enfermedad rara que constituye la principal causa genética de ceguera, caracterizada, principalmente, por la pérdida de células fotorreceptoras (conos y bastones), células encargadas de transformar los impulsos luminosos en señales eléctricas que son enviadas al cerebro para formar las imágenes. Su prevalencia es aproximadamente de un afectado por cada 4000 habitantes, estimándose que alrededor de dos millones de personas padecen esta enfermedad en el mundo. Se trata de una enfermedad con una elevada variabilidad genética y clínica, ya que actualmente se conocen más de 3.100 mutaciones en más de 100 genes, y presenta gran variabilidad en la edad de aparición de los síntomas y en la progresión de la enfermedad. La RP puede aparecer sola o como parte de síndromes, como en el síndrome de Usher o en el síndrome de Bardet-Biedl (Huang, Pittler et al. 1995, McLaughlin, Ehrhart et al. 1995, Dryja, Rucinski et al. 1999, Ayuso and Millan 2010, Corton, Blanco et al. 2010).

La degeneración retiniana empieza con la muerte de los bastones debida a mutaciones genéticas. Los bastones son las células responsables de la visión nocturna y de la visión periférica, por

lo que su pérdida provoca la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, caracterizados por la disminución de la visión nocturna y de la visión periférica. La pérdida de la visión periférica provoca lo que se conoce como visión en túnel. En etapas más avanzadas de la enfermedad puede llegar a perderse también la visión central, debido a la muerte de los conos, responsables de la agudeza visual y de la visión de los colores. Es probable que la muerte de los conos sea consecuencia de un progresivo daño oxidativo, inflamación, desequilibrio metabólico, etc., influenciado por la liberación de sustancias tóxicas por parte de los bastones que están degenerando y otras células del entorno, como la microglía.



Actualmente no existen terapias efectivas para el tratamiento de la RP aunque están en marcha diversas aproximaciones terapéuticas como la terapia génica o el trasplante de células madre, enfocadas a eliminar la causa de la enfermedad, sustituyendo los genes mutados por copias sanas de los mismos o sustituyendo las células que ya se han perdido por nuevas células sanas que pueden diferenciarse en fotorreceptores. Existen otras estrategias que tratan de suplementar la falta de visión de los pacientes, o bien con implantes que podrían detectar los impulsos luminosos y transmitirlos a las células que todavía se conservan en la retina, o con estrategias optogenéticas, introduciendo moléculas

sensibles a la luz en células de la retina que, en principio no lo son, y haciendo que puedan responder a los estímulos luminosos (Figura 1).

La farmacología o la utilización de suplementos alimenticios son otros campos muy estudiados en los últimos años para el tratamiento de la RP. En este caso se intenta ralentizar o frenar la progresión de la enfermedad, actuando sobre los fenómenos adversos que ocurren durante la misma como son el aumento de estrés oxidativo o la inflamación. No se trata de estrategias curativas, puesto que no están actuando sobre la causa de la enfermedad, sin embargo, presentan una gran ventaja, ya que con ellas puede tratarse al paciente independientemente de cuál sea el defecto genético causante de su enfermedad.

En nuestro grupo abordamos diferentes estrategias farmacológicas para el tratamiento de la RP, intentando actuar sobre los diferentes procesos que ocurren durante el proceso de degeneración para intentar disminuirlos y así ralentizar el avance de la enfermedad. Para ello utilizamos diferentes modelos experimentales in vivo, ex vivo como in vitro, e incluso colaboramos con pacientes que padecen la enfermedad en determinados estudios. Como modelo experimental in vitro contamos con células 661W, que son fotorreceptores de ratón, en las que podemos emplear sustancias tóxicas y después fármacos para ver cómo responden estas células. Hace unos años desarrollamos un modelo ex vivo de degeneración retiniana utilizando explantes de retina de cerdo, que incubamos con un compuesto llamado Zaprinast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 6 (PDE6), simulando una de las mutaciones que causan RP en los pacientes. La exposición a Zaprinast produce un aumento de la muerte celular, del estrés oxidativo y la inflamación en los explantes de retina. En este modelo ex vivo hemos ensayado el efecto de distintos fármacos sobre la degeneración de la retina. Contamos también con uno de los modelos murinos mejor caracterizados de RP, el ratón rd10, que tiene una mutación en el gen de PDE6. En nuestro laboratorio esto provoca una degeneración de los fotorreceptores progresiva con un pico de muerte celular de bastones a los 18 días postnatales. Todos estos modelos nos permiten evaluar el efecto que tienen diferentes

aproximaciones terapéuticas sobre el estrés oxidativo, la inflamación, la degeneración retiniana y la visión.

Los fotorreceptores son especialmente susceptibles al daño oxidativo y a la peroxidación lipídica debido a su elevada tasa metabólica y a los riesgos ambientales a los que están expuestos (radiación ultravioleta, elevada concentración de oxígeno) (Osborne and Wood 2004). Esta hipótesis oxidativa está apoyada por distintas evidencias en modelos experimentales y pacientes con RP (Shen, Yang et al. 2005). En este sentido, nuestro grupo demostró una menor respuesta antioxidante en humor acuoso de pacientes con RP y presencia de marcadores de estrés oxidativo (peroxidación lipídica y nitrotirosina libre) en sangre, que se correlacionaba con una peor función visual (Martinez-Fernandez de la Camara, Salom et al. 2013). Otros autores han mostrado presencia de estrés oxidativo en RP y en consecuencia, se han ensayado diversas aproximaciones terapéuticas con antioxidantes que parecen reducir la muerte de los conos (Komeima, Rogers et al. 2006, Usui, Komeima et al. 2009, Kiang, Humphries et al. 2014). Nuestro grupo ha realizado un estudio con una mezcla de nutraceuticos antioxidantes, tanto en ratones rd10 como en un grupo de pacientes con RP, para evaluar su efecto sobre la progresión de la enfermedad, el estrés oxidativo y la inflamación.

En los últimos años diversos estudios sugieren también un importante componente inflamatorio en la progresión de la RP. Por ejemplo, la activación de la microglía, un evento común presente en degeneraciones retinianas heredadas o inducidas, se ha descrito tanto en modelos murinos de RP como en pacientes con RP (Gupta, Brown et al. 2003, Zeng, Zhu et al. 2005, Sasahara, Otani et al. 2008, Ebert, Weigelt et al. 2009, Sheets, Jun et al. 2013, Yoshida, Ikeda et al. 2013). La activación microglial conduce a la proliferación, migración al sitio dañado y liberación de citoquinas (TNF α , IL-1 α , IL-1 β), quimioquinas, neurotrofinas, glutamato, etc. para reparar el daño tisular. Aunque estos eventos inicialmente tienen como misión prevenir el daño, el mantenimiento de niveles altos y sostenidos, especialmente el de las citoquinas, puede ocasionar una neurodegeneración progresiva, exacerbando el propio proceso de degeneración de la enfermedad. En modelos de RP, la activación microglial precede o coincide con el pico de

muerte de los fotorreceptores y con niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (Gupta, Brown et al. 2003, Zeng, Zhu et al. 2005, Yoshida, Ikeda et al. 2013), citoquina que resulta ser tóxica para los fotorreceptores in vitro (de Kozak, Cotinet et al. 1997). Además, la inhibición de la activación microglial reduce la muerte de los fotorreceptores, el contenido de TNF α y mejora la función visual en modelos murinos de RP (Peng, Xiao et al. 2014). En el ojo de pacientes con RP y en ratones rd1, se ha descrito un proceso crónico de inflamación, que hemos podido corroborar en el grupo utilizando muestras de humor acuoso de pacientes con RP, especialmente un aumento de la citoquina TNF α (Martinez-Fernandez de la Camara, Olivares-Gonzalez et al. 2014).

El TNF α es una citoquina pleiotrópica que participa en un amplio rango de procesos celulares como la proliferación, supervivencia, diferenciación, inflamación y muerte celular. En la retina, el TNF α es secretado por los macrófagos y las células de la glía y puede activar tanto vías de supervivencia como vías de muerte celular. El TNF α es esencial para la inducción y mantenimiento de la respuesta inmunitaria que se encuentra aumentada en diversas enfermedades oculares inflamatorias como la enfermedad de Adamantiades-Behcet, tumores vasculares de retina (Fernandez-Vega, Fernandez-Vega et al. 2016), degeneración macular asociada a la edad neovascular, uveítis, glaucoma y retinopatía isquémica (Murray, Hoekzema et al. 1990, Seddon, George et al. 2005, Durrani, Ahmed et al. 2007, Japiassu, Brasil et al. 2008, Cvenkel, Kopitar et al. 2010, Saxena, Khanna et al. 2011). Su implicación en éstas y otras enfermedades con componente inflamatorio hacen que el TNF α sea una atractiva diana terapéutica.

Los anticuerpos anti- TNF α se emplean en oftalmología como tratamiento alternativo en pacientes con uveítis no infecciosa y, son ampliamente utilizados en enfermedades inflamatorias humanas (artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante) (Wu, Hernandez-Bogantes et al. 2011, Diaz-Llopis, Salom et al. 2012, Wu, Arevalo et al. 2013, Schulz and Dotzlaw 2014). En modelos animales de uveítis, glaucoma o retinopatía diabética, estos anticuerpos anti-TNF α mejoran la supervivencia de las células

de la retina (Diaz-Llopis, Garcia-Delpech et al. 2008, Joussem, Doehmen et al. 2009, Roh, Zhang et al. 2012). Actualmente existen varios tipos de inhibidores del TNF α disponibles en el mercado (Infliximab, Adalimumab, Etarnecept, Certolizumab pegol y Golimumab y biosimilares) (Mirshahi, Hoehn et al. 2012). En concreto, el Infliximab (Remicade[®]), es una quimera humana (IgG1) con un fragmento variable murino y el Adalimumab (Humira[®]) (ADA) es un anticuerpo completamente humanizado.

En estudios anteriores hemos probado el posible efecto neuroprotector sobre el proceso de degeneración retiniana de dos de estos anticuerpos, el Infliximab (Remicade[®]) en el modelo ex vivo de degeneración de retina porcina, y el Adalimumab (Humira[®]) en el modelo de ratón rd10. El tratamiento con Infliximab disminuye la inflamación, el estrés oxidativo y reduce la degeneración en todas las capas de la retina, aunque su efecto neuroprotector es mayor en las células fotorreceptoras (Martinez-Fernandez de la Camara, Olivares-Gonzalez et al. 2014). La administración intraperitoneal de Adalimumab en ratones rd10 contribuye, en un momento concreto de la degeneración (día postnatal 18), a preservar la estructura de la retina y reduce la pérdida de fotorreceptores. El bloqueo de TNF α también reduce la inflamación y mejora la respuesta antioxidante en la retina de estos ratones (Martinez-Fernandez de la Camara, Hernandez-Pinto et al. 2015).

Estos resultados con anticuerpos anti-TNF α sugieren que el bloqueo de TNF α podría ser una aproximación terapéutica que aumentaría la supervivencia y retrasaría la progresión de la RP. Sin embargo, una administración intravítrea permitiría un efecto más directo del anticuerpo, que aunque sería más invasivo, aumentaría la biodisponibilidad del fármaco intraocularmente evitando los posibles efectos adversos de una administración subcutánea continuada. Estudios preliminares sugieren que la administración intravítrea de este anticuerpo en ratones rd10, aumentaría la ventana terapéutica con respecto a la administración intraperitoneal y mejoraría su efecto neuroprotector sobre la degeneración retiniana.

Por otro lado, existen diversos estudios que apuestan por la hipótesis oxidativa. Esta hipótesis sugiere que la muerte de los

bastones, principales consumidores de oxígeno en la retina externa y que constituyen el 95% de los fotorreceptores de la retina humana, durante los primeros estadios de la enfermedad provoca una sobrecarga de oxígeno o hiperoxia en la retina. La maquinaria endógena antioxidante contribuiría a reducir el estrés oxidativo en los fotorreceptores generado por este aumento en la concentración de oxígeno. Sin embargo, si existiera un desequilibrio entre esta maquinaria endógena y los radicales libres que podrían estar generándose por la sobrecarga de oxígeno, se produciría estrés oxidativo que podría exacerbar la muerte de los bastones y contribuiría a la posterior muerte de los conos (Yu, Cringle et al. 2004, Padnick-Silver, Kang Derwent et al. 2006, Campochiaro and Mir 2018, Donato, Scimone et al. 2019).

Los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIFs) son factores heterodiméricos compuestos por una subunidad alfa sensible a oxígeno (HIF-1 α , HIF-2 α o HIF-3 α) y una subunidad beta insensible a oxígeno y constitutiva. Los niveles de HIFs están condicionados por el equilibrio entre su síntesis (regulada por mecanismos independientes de oxígeno) y su degradación (condicionada por los niveles de oxígeno intracelular). En condiciones normales de oxígeno, las subunidades alfa de HIF (HIF- α) son continuamente hidroxiladas en residuos de prolina por tres proлил-hidroxilasas (PHD1-3) diferentes (Arjamaa and Nikinmaa 2006). La hidroxilación permite la unión de la proteína supresora de tumor von Hippel Lindau (VHL) y otros factores, y la ubiquitinación que, finalmente produce la degradación de las subunidades HIF- α en el proteosoma (Bruick and McKnight 2001, Huang, Van de Veire et al. 2011). En condiciones de hipoxia, la proлил-hidroxilación está suprimida y las subunidades HIF- α no se degradan, se traslocan al núcleo y dimerizan con HIF-1 β , activando la transcripción de genes. Sin embargo, se ha descrito que en normoxia HIF-1 α es activo en retina humana y de rata lo que sugiere también un papel fisiológico de esta molécula en este tejido (Hughes, Groot et al. 2010). La regulación de los niveles de HIF parece ser importante para controlar los efectos nocivos de los cambios de oxígeno en diversas retinopatías isquémicas e inflamatorias como la retinopatía diabética (Ivan, Kondo et al. 2001).

La activación de HIF-1 α en hipoxia genera unas respuestas adaptativas que pueden ayudar a proteger del daño hipóxico, ya que promueve la expresión de genes de angiogénesis, supervivencia, crecimiento y metabolismo de la glucosa. El posible aumento de oxígeno en los modelos de RP sugeriría que HIF-1 α estaría disminuido y con él sus genes diana. Nuestro grupo confirmó esta hipótesis en retina de ratones rd10. Se observó una disminución de HIF-1 α y de algunos genes diana así como la presencia de hiperoxia (medida indirecta) en la retina de estos ratones (Olivares-Gonzalez, Martinez-Fernandez de la Camara et al. 2018). A continuación, se propuso estabilizar HIF-1 α para ver si podría tener un efecto neuroprotector sobre la degeneración retiniana en RP. Para ello utilizamos un compuesto inhibidor de las proliil hidroxilasas, DMOG, que fue administrado intraperitonealmente a ratones rd10. Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con DMOG disminuye la degeneración y la inflamación en la retina de los ratones, demostrando así el efecto neuroprotector de la estabilización de HIF-1 α sobre los procesos de degeneración retiniana en RP (Olivares-Gonzalez, Martinez-Fernandez de la Camara et al. 2018).

En conclusión, estos estudios junto con los de otros autores, sugieren que reduciendo ciertos procesos celulares como la inflamación o el estrés oxidativo es posible ralentizar la progresión de la degeneración de la retina, al menos en modelos animales de retinosis pigmentaria. La gran ventaja de este tipo de terapias farmacológicas es que son independientes del defecto genético causante de la retinosis pigmentaria.

REFERENCIAS

- Arjamaa, O. and M. Nikinmaa (2006). "Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors." *Exp Eye Res* 83(3): 473-483.
- Ayuso, C. and J. M. Millan (2010). "Retinitis pigmentosa and allied conditions today: a paradigm of translational research." *Genome Med* 2(5): 34.
- Bruick, R. K. and S. L. McKnight (2001). "A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF." *Science* 294(5545): 1337-1340.
- Campochiaro, P. A. and T. A. Mir (2018). "The mechanism of cone cell death in Retinitis Pigmentosa." *Prog Retin Eye Res* 62: 24-37.

Corton, M., M. J. Blanco, M. Torres, M. Sanchez-Salorio, A. Carracedo and M. Brion (2010). "Identification of a novel mutation in the human PDE6A gene in autosomal recessive retinitis pigmentosa: homology with the nmf28/nmf28 mice model." *Clin Genet* 78(5): 495-498.

Cvenkel, B., A. N. Kopitar and A. Ihan (2010). "Inflammatory molecules in aqueous humour and on ocular surface and glaucoma surgery outcome." *Mediators Inflamm* 2010: 939602.

de Kozak, Y., A. Cotinet, O. Goureau, D. Hicks and B. Thillaye-Goldenberg (1997). "Tumor necrosis factor and nitric oxide production by resident retinal glial cells from rats presenting hereditary retinal degeneration." *Ocul Immunol Inflamm* 5(2): 85-94.

Dias, M. F., K. Joo, J. A. Kemp, S. L. Fialho, A. da Silva Cunha, Jr., S. J. Woo and Y. J. Kwon (2018). "Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives." *Prog Retin Eye Res* 63: 107-131.

Diaz-Llopis, M., S. Garcia-Delpech, D. Salom, P. Udaondo, M. Hernandez-Garfella, F. Bosch-Morell, A. Quijada and F. J. Romero (2008). "Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study." *J Ocul Pharmacol Ther* 24(3): 351-361.

Diaz-Llopis, M., D. Salom, C. Garcia-de-Vicuna, M. Cordero-Coma, G. Ortega, N. Ortego, M. Suarez-de-Figueroa, M. J. Rio-Pardo, C. Fernandez-Cid, A. Fonollosa, R. Blanco, A. M. Garcia-Aparicio, J. M. Benitez-Del-Castillo, J. L. Olea and J. F. Arevalo (2012). "Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients." *Ophthalmology* 119(8): 1575-1581.

Donato, L., C. Scimone, G. Nicocia and R. D'Angelo (2019). "Role of oxidative stress in Retinitis pigmentosa: new involved pathways by an RNA-Seq analysis." *18(1)*: 84-104.

Dryja, T. P., D. E. Rucinski, S. H. Chen and E. L. Berson (1999). "Frequency of mutations in the gene encoding the alpha subunit of rod cGMP-phosphodiesterase in autosomal recessive retinitis pigmentosa." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40(8): 1859-1865.

Durrani, K., M. Ahmed and C. S. Foster (2007). "Adamantiades-Behcet disease: diagnosis and current concepts in management of ocular manifestations." *Compr Ophthalmol Update* 8(4): 225-233.

Ebert, S., K. Weigelt, Y. Walczak, W. Drobniak, R. Mauerer, D. A. Hume, B. H. Weber and T. Langmann (2009). "Docosahexaenoic acid attenuates microglial activation and delays early retinal degeneration." *J Neurochem* 110(6): 1863-1875.

Fernandez-Vega, B., A. Fernandez-Vega, C. M. Rangel, J. Nicieza, E. Villota-Deleu, J. A. Vega and R. M. Sanchez-Avila (2016). "Blockade of Tumor Necrosis Factor-Alpha: A Role for Adalimumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Refractory to Anti-Angiogenesis Therapy?" *Case Rep Ophthalmol* 7(1): 154-162.

Gupta, N., K. E. Brown and A. H. Milam (2003). "Activated microglia in human retinitis pigmentosa, late-onset retinal degeneration, and age-related macular degeneration." *Exp Eye Res* 76(4): 463-471.

Huang, H., S. Van de Veire, M. Dalal, R. Parlier, R. D. Semba, P. Carmeliet and S. A. Vinore (2011). "Reduced retinal neovascularization, vascular permeability, and apoptosis in ischemic retinopathy in the absence of prolyl hydroxylase-1 due to the prevention of hyperoxia-induced vascular obliteration." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(10): 7565-7573.

Huang, S. H., S. J. Pittler, X. Huang, L. Oliveira, E. L. Berson and T. P. Dryja (1995). "Autosomal recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the alpha subunit of rod cGMP phosphodiesterase." *Nat Genet* 11(4): 468-471.

Hughes, J. M., A. J. Groot, P. van der Groep, R. Sersansie, M. Vooijs, P. J. van Diest, C. J. Van Noorden, R. O. Schlingemann and I. Klaassen (2010). "Active HIF-1 in the normal human retina." *J Histochem Cytochem* 58(3): 247-254.

Ivan, M., K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane and W. G. Kaelin, Jr. (2001). "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing." *Science* 292(5516): 464-468.

Japiassu, R. M., O. F. Brasil, A. L. Cunha and E. C. de Souza (2008). "Regression of vasoproliferative tumor with systemic infliximab." *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 39(4): 348-349.

Joussen, A. M., S. Doehmen, M. L. Le, K. Koizumi, S. Radetzky, T. U. Krohne, V. Poulaki, I. Semkova and N. Kociok (2009). "TNF- α mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations." *Mol Vis* 15: 1418-1428.

Kiang, A. S., M. M. Humphries, M. Campbell and P. Humphries (2014). "Antioxidant therapy for retinal disease." *Adv Exp Med Biol* 801: 783-789.

Komeima, K., B. S. Rogers, L. Lu and P. A. Campochiaro (2006). "Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(30): 11300-11305.

Martinez-Fernandez de la Camara, C., A. M. Hernandez-Pinto, L. Olivares-Gonzalez, C. Cuevas-Martin, M. Sanchez-Arago, D. Hervas, D. Salom, J. M. Cuezva, E. J. de la Rosa, J. M. Millan and R. Rodrigo (2015). "Adalimumab Reduces Photoreceptor Cell Death in A Mouse Model of Retinal Degeneration." *Sci Rep* 5: 11764.

Martinez-Fernandez de la Camara, C., L. Olivares-Gonzalez, D. Hervas, D. Salom, J. M. Millan and R. Rodrigo (2014). "Infliximab reduces Zaprinst-induced retinal degeneration in cultures of porcine retina." *J Neuroinflammation* 11: 172.

Martinez-Fernandez de la Camara, C., D. Salom, M. D. Sequedo, D. Hervas, C. Marin-Lambies, E. Aller, T. Jaijo, M. Diaz-Llopis, J. M. Millan and R. Rodrigo (2013). "Altered antioxidant-oxidant status in the aqueous humor and peripheral blood of patients with retinitis pigmentosa." *PLoS One* 8(9): e74223.

McLaughlin, M. E., T. L. Ehrhart, E. L. Berson and T. P. Dryja (1995). "Mutation spectrum of the gene encoding the beta subunit of rod phosphodiesterase

among patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(8): 3249-3253.

Mirshahi, A., R. Hoehn, K. Lorenz, C. Kramann and H. Baatz (2012). "Anti-tumor necrosis factor alpha for retinal diseases: current knowledge and future concepts." *J Ophthalmic Vis Res* 7(1): 39-44.

Murray, P. I., R. Hoekzema, M. A. van Haren, F. D. de Hon and A. Kijlstra (1990). "Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31(5): 917-920.

Olivares-Gonzalez, L., C. Martinez-Fernandez de la Camara, D. Hervas, J. M. Millan and R. Rodrigo (2018). "HIF-1alpha stabilization reduces retinal degeneration in a mouse model of retinitis pigmentosa." *Faseb j* 32(5): 2438-2451.

Osborne, N. N. and J. P. Wood (2004). "Metipranolol blunts nitric oxide-induced lipid peroxidation and death of retinal photoreceptors: a comparison with other anti-glaucoma drugs." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(10): 3787-3795.

Padnick-Silver, L., J. J. Kang Derwent, E. Giuliano, K. Narfstrom and R. A. Linsenmeier (2006). "Retinal oxygenation and oxygen metabolism in Abyssinian cats with a hereditary retinal degeneration." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47(8): 3683-3689.

Peng, B., J. Xiao, K. Wang, K. F. So, G. L. Tipoe and B. Lin (2014). "Suppression of microglial activation is neuroprotective in a mouse model of human retinitis pigmentosa." *J Neurosci* 34(24): 8139-8150.

Roh, M., Y. Zhang, Y. Murakami, A. Thanos, S. C. Lee, D. G. Vavvas, L. I. Benowitz and J. W. Miller (2012). "Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma." *PLoS One* 7(7): e40065.

Sasahara, M., A. Otani, A. Oishi, H. Kojima, Y. Yodoi, T. Kameda, H. Nakamura and N. Yoshimura (2008). "Activation of bone marrow-derived microglia promotes photoreceptor survival in inherited retinal degeneration." *Am J Pathol* 172(6): 1693-1703.

Saxena, S., V. K. Khanna, A. B. Pant, C. H. Meyer and V. K. Singh (2011). "Elevated tumor necrosis factor in serum is associated with increased retinal ischemia in proliferative eales' disease." *Pathobiology* 78(5): 261-265.

Schulz, M. and H. Dotzlaw (2014). "Ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: serum levels of TNF-alpha and its soluble receptors during the course of therapy with etanercept and infliximab." 2014: 675108.

Seddon, J. M., S. George, B. Rosner and N. Rifai (2005). "Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers." *Arch Ophthalmol* 123(6): 774-782.

Sheets, K. G., B. Jun, Y. Zhou, M. Zhu, N. A. Petasis, W. C. Gordon and N. G. Bazan (2013). "Microglial ramification and redistribution concomitant with the attenuation of choroidal neovascularization by neuroprotectin D1." *Mol Vis* 19: 1747-1759.

Shen, J., X. Yang, A. Dong, R. M. Petters, Y. W. Peng, F. Wong and P. A. Campochiaro (2005). "Oxidative damage is a potential cause of cone cell death in retinitis pigmentosa." *J Cell Physiol* 203(3): 457-464.

Usui, S., K. Komeima, S. Y. Lee, Y. J. Jo, S. Ueno, B. S. Rogers, Z. Wu, J. Shen, L. Lu, B. C. Oveson, P. S. Rabinovitch and P. A. Campochiaro (2009). "Increased expression of catalase and superoxide dismutase 2 reduces cone cell death in retinitis pigmentosa." *Mol Ther* 17(5): 778-786.

Wu, L., J. F. Arevalo, E. Hernandez-Bogantes, C. V. Regatieri, J. A. Roca and M. E. Farah (2013). "Intravitreal tumor necrosis factor-alpha inhibitors for neovascular age-related macular degeneration suboptimally responsive to antivascular endothelial growth factor agents: a pilot study from the Pan American Collaborative Retina Study Group." *J Ocul Pharmacol Ther* 29(3): 366-371.

Wu, L., E. Hernandez-Bogantes, J. A. Roca, J. F. Arevalo, K. Barraza and A. F. Lasave (2011). "intravitreal tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of refractory diabetic macular edema: a pilot study from the Pan-American Collaborative Retina Study Group." *Retina* 31(2): 298-303.

Yoshida, N., Y. Ikeda, S. Notomi, K. Ishikawa, Y. Murakami, T. Hisatomi, H. Enaida and T. Ishibashi (2013). "Laboratory evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa." *Ophthalmology* 120(1): e5-12.

Yu, D. Y., S. Cringle, K. Valter, N. Walsh, D. Lee and J. Stone (2004). "Photoreceptor death, trophic factor expression, retinal oxygen status, and photoreceptor function in the P23H rat." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(6): 2013-2019.

Zeng, H. Y., X. A. Zhu, C. Zhang, L. P. Yang, L. M. Wu and M. O. Tso (2005). "Identification of sequential events and factors associated with microglial activation, migration, and cytotoxicity in retinal degeneration in rd mice." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(8): 2992-2999.

NUEVAS TERAPIAS EN DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

Isabel Pinilla Lozano MD, PhD

Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. IIS Aragón

Dentro de las opciones terapéuticas en las enfermedades neurodegenerativas de la retina podemos incluir las siguientes: la neuroprotección, la terapia génica, la terapia celular, y otras como la optogenética y los implantes retinianos. Utilizaremos una u otra opción en dependencia de la fase en la que esté la enfermedad; por ejemplo podemos neuroproteger la retina en cualquier estadio degenerativo, utilizar terapia génica o celular cuando quedan fotorreceptores viables y limitando la optogenética o los implantes a estadios avanzados de la degeneración.

La neuroprotección está orientada a proteger las funciones visuales y no visuales de los pacientes utilizando agentes antiapoptóticos, antioxidantes, antiinflamatorios o factores neurotróficos.

La terapia génica consiste en la introducción de un ADN exógeno en un tejido receptor con la finalidad de expresar o producir o una proteína con acción terapéutica, un péptido o un RNA. Sus 3 objetivos potenciales serán compensar o reemplazar un gen defectuoso para el tratamiento de enfermedades genéticas, actuar con sistema de liberación prolongada de drogas (cualquier proteína, péptido, fragmento de RNA o molécula pequeña) o la inserción de un nuevo gen para cambiar la función primitiva de la célula, como la optogenética. La terapia génica realizable a nivel de la retina puede consistir en el remplazo de un gen, tanto una copia funcional de un gen anómalo como un gen nuevo

para generar una proteína terapéutica, la inactivación de un gen erróneo o la edición de un gen para corregirlo in situ mediante CRISPR-Cas9, zinc fingers o TALENS. La retina se considera perfecta para este tipo de terapia al existir modelos animales que replican la enfermedad, por su tamaño, topografía y accesibilidad, tener menores reacciones inmunológicas gracias a la barrera hematorretiniana y por la posibilidad de monitorización de modo no invasivo. En la actualidad se está realizando terapia génica en diversas enfermedades monogénicas destacando la amaurosis congénita de Leber.

La terapia celular con células madre es otra de las opciones dentro de las nuevas terapias. Las células madre más reproducibles son las de procedencia embrionaria. Con ellas se están realizando ensayos clínicos después de su diferenciación a epitelio pigmentario de la retina, tanto en enfermos con enfermedad de Stargardt como en degeneración macular asociada a la edad seca. Se utilizan células madre de otras procedencias como las células madre pluripotentes inducidas (iPSc), células madre procedentes de tejidos fetales o embrionarios y células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo. Dado que la terapia con células madre se encuentra todavía en fase de ensayo clínico, su uso debe tener una seguridad garantizada, de manera que no sean lesivas para el enfermo, y se utilizarán o bien con actividad trófica o para reemplazo celular.

Existen, por tanto, numerosos tratamientos emergentes para las enfermedades de la retina, incluyendo las Distrofias Hereditarias de la Retina. Se está continuamente investigando sobre ellas y esperamos tener frutos en los próximos años.

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER (LHON). LA GRAN DESCONOCIDA

Teresa Gracia García-Miguel

Médico Oftalmólogo en la Sección de Neuroftalmología. Servicio de Oftamología del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

INTRODUCCION

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON) es una enfermedad hereditaria que produce una rápida pérdida bilateral de la visión central en gente joven, generalmente de forma irreversible. Es una enfermedad poco conocida todavía por muchos oftalmólogos.

El primero en describirla fue el médico alemán Theodor Leber en 1875, que identificó a cuatro familias con las características de la enfermedad. Pero no es hasta 1988 cuando Douglas Wallace identifica la primera mutación mitocondrial responsable de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

Al ser una enfermedad poco frecuente, la epidemiología de la enfermedad no está todavía bien definida. Se calcula que la prevalencia es de 1 caso/40.000 habitantes. Es decir, en España debería haber unos 1160 casos de LHON, en Madrid 160, y en la región de Murcia 16. La penetrancia es incompleta, de un 30%. Por tanto solo el 30% de los pacientes portadores de la mutación desarrollarán la clínica de la enfermedad. La enfermedad se desarrolla en el 50% de los hombres portadores y en el 10% de

las mujeres portadoras. Es, por tanto, significativamente más frecuente en hombres.

GENETICA

El LHON es una enfermedad mitocondrial. Se produce por una mutación en el ADN mitocondrial y como tal es una enfermedad de herencia materna. Durante la fecundación del óvulo por el espermatozoide, las mitocondrias las aporta el óvulo, es decir, todas las mitocondrias las heredamos de nuestra madre. Esto implica que si el portador de la mutación en el ADN mitocondrial es el padre, ninguno de sus hijos portará la enfermedad, mientras que si la portadora es la madre, todos los hijos estarán afectados por la mutación.

El 90% de los casos de LHON se deben a tres mutaciones puntuales del ADN mitocondrial: 11778/ND4, 3460/ND1 Y 14484/ND6.

FISIOPATOLOGIA

Estos genes codifican proteínas que forman parte del Complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial. La cadena respiratoria que tiene lugar en la membrana interna de las mitocondrias es la responsable de la producción de energía en forma de ATP para el correcto funcionamiento de las células. En esta cascada de reacciones de fosforilación oxidativa existen cinco complejos que tienen que funcionar perfectamente acoplados. En estos pacientes falla el Complejo 1.

Esto se traduce en una reducción de la energía disponible en el interior de las mitocondrias y en un exceso de especies reactivas de oxígeno. Dentro del ojo las células afectadas son las células ganglionares de la retina. Estas, al ver reducido su aporte energético, inicialmente entran en una fase de hibernación, es decir, de bajo consumo de energía. Si la situación se mantiene en el tiempo, las células acaban muriendo por apoptosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como ya hemos visto, existen dos tipos de portadores de la enfermedad: los portadores sanos, y los portadores enfermos.

1. Portadores sanos: son personas que portan la mutación del ADN mitocondrial pero no desarrollan los síntomas de la enfermedad.

2. Portadores enfermos: en estos pacientes, en un determinado momento de su vida, se produce una disminución aguda e indolora de la visión de un ojo. Unos 2-4 meses después del inicio de los síntomas en el primer ojo se produce la afectación del ojo contralateral (97% de los pacientes). Esta pérdida de visión afecta fundamentalmente al campo visual central y no se acompaña ni de dolor ni de defecto pupilar aferente relativo (DPAR). Las agudezas visuales finales son muy bajas, quedando la mayoría de los pacientes con visiones por debajo de 0'02. La enfermedad suele afectar a varones de 15 a 35 años. Aunque sea menos frecuente, también se puede desarrollar en niños (LHON infantil) y en pacientes mayores de 50 años.

Existe un pequeño porcentaje de casos que, entre los 6 y los 12 meses del inicio de los síntomas, experimentan una mejoría espontánea de la visión que se refleja también en una mejoría del campo visual.

EXPLORACIÓN

Fondo de ojo

La triada que característicamente define la fase aguda de la enfermedad es:

- borramiento e hiperemia de la papila
- microangiopatía (dilatación y tortuosidad de los vasos papilares y peripapilares)
- ausencia de fuga en la angiografía fluoresceínica (AFG)

Poco a poco, a medida que van pasando las semanas, se va produciendo una atrofia de la papila que en las fases crónicas aparece completamente pálida.

El defecto campimétrico típico en las fases iniciales es el escotoma central o centrocecal. El defecto se va haciendo cada vez mayor hasta que se convierte en un defecto central difuso. Hay un pequeño porcentaje de casos en los que aparece una mejoría campimétrica dentro del primer año. Esto se puede traducir en una fenestración del defecto, en una reducción del defecto o en ambas cosas a la vez.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La capa de células ganglionares de la retina aparece reducida desde las fases iniciales de la enfermedad. La reducción típicamente se inicia en los sectores nasal e inferior.

La capa de fibras nerviosas peripapilares sin embargo pasa por varias fases:

- fase sintomática: inicialmente aparece elevada en los cuatro cuadrantes, edema que se inicia en los cuadrantes temporal e inferior.
- fase subaguda: persiste el aumento en los cuadrantes nasal y superior, mientras que en los cuadrantes temporal e inferior comienza a existir adelgazamiento.
- fase crónica: existe adelgazamiento en los cuatro cuadrantes de la capa de fibras nerviosas.

TOXICOS

Existen ciertas sustancias que se han identificado como tóxicas que deberían ser evitadas por pacientes portadores de una mutación de LHON. La mayoría son sustancias que alteran la cadena respiratoria mitocondrial. No está clara la implicación de estos tóxicos en el desarrollo de la enfermedad.

- tabaco
- alcohol
- drogas y narcóticos
- deficiencia de vitamina B12
- ciertos antibióticos (eritromicina, estreptomicina, tetraciclinas, etambutol, cloranfenicol, linezolid, minociclina)

- azatioprina
- barbitúricos
- propofol
- tadalafil

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estos pacientes suelen ser diagnosticados inicialmente de neuritis óptica. Dado el rango de edad, es el primer diagnóstico a descartar. La ausencia de dolor en los movimientos oculares y de DPAR debe orientar nuestro diagnóstico hacia el LHON. Las neuritis ópticas típicas suelen mejorar en las seis primeras semanas, especialmente si se instaura tratamiento con corticoides sistémicos, cosa que no ocurre en esta enfermedad, y es excepcional que se bilateralicen. La resonancia magnética nos permitirá realizar un diagnóstico de confirmación en el caso de que exista una enfermedad desmielinizante asociada.

También pueden plantear dudas las neuropatías compresivas. Estas son bilaterales, de curso por lo general lentamente progresivo. El defecto campimétrico asociado típico es la hemianopsia, es raro que produzcan un defecto central. Las pruebas de imagen serán diagnósticas en estos casos.

Las neuropatías tóxicas también pueden tener rasgos inicialmente parecidos, aunque la evolución suele ser más lenta y simétrica. El realizar una historia clínica detallada prestando especial interés a los fármacos y tóxicos consumidos por el paciente va a ser clave en estos casos.

Las pérdidas funcionales de la visión también pueden plantear un diagnóstico diferencial. En estos casos nos vamos a encontrar con un fondo de ojo y unas OCTs normales, con campos visuales variables. Los potenciales evocados visuales (PEV) permiten descartar la existencia de neuropatía.

En 2015 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó el tratamiento con Idebenona (Raxone®) para el tratamiento del LHON.

La Idebenona es un análogo sintético de la coenzima Q que tiene un efecto antioxidante, protegiendo las membranas celulares y las mitocondrias del daño oxidativo derivado del acúmulo de especies reactivas de oxígeno por el funcionamiento anómalo de la cadena respiratoria. Por otro lado, permite obviar al Complejo 1 en la cadena respiratoria restableciéndose un correcto aporte de energía dentro de las células. Es un fármaco seguro y bien tolerado.

El estudio RHODOS realizado con 85 pacientes y un seguimiento de 2 años no obtuvo resultados concluyentes en cuanto a agudeza visual en pacientes tratados frente a no tratados, pero sí puso de manifiesto que la agudeza visual final es mejor si el tratamiento es precoz, y que el tratamiento no previene la bilateralización.

Hay otro estudio en marcha, el LEROS, con 199 pacientes y un seguimiento a 5 años, que probablemente publicará resultados en 2020.

A raíz de la aprobación de la Idebenona por la EMA, en 2016 se reunió un comité de expertos europeos y norteamericanos en Milán para elaborar un documento de consenso sobre la enfermedad y su tratamiento. Las conclusiones más importantes respecto al tratamiento con Idebenona se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Está indicado tratar a los pacientes con menos de 12 meses de evolución desde la aparición de los síntomas en el segundo ojo.
- El tratamiento debe mantenerse como mínimo 12 meses.
- Si existe una respuesta clínicamente significativa, el tratamiento se debe mantener 12 meses una vez alcanzada la estabilización de la respuesta.
- Por el momento no hay datos que permitan recomendar el tratamiento después de 12 meses de iniciados los síntomas del segundo ojo.

- No existen datos de eficacia terapéutica en pacientes que llevan cinco o más años de evolución de la enfermedad.
- No se recomienda el tratamiento en portadores asintomáticos.

TERAPIA GÉNICA

En estos momentos existe una molécula, la GS010, que está en ensayo clínico fase III. Consiste en una inyección intravítrea única por ojo del gen ND4 mediante un vector vírico. Este es el gen defectuoso en los pacientes con la mutación 11778, por tanto es un tratamiento exclusivo para los portadores de esta mutación. Existen dos estudios, el REVERSE (resultados de semana 48 publicados en 2018) y el RESCUE, cuyos resultados todavía no están publicados. El estudio REFLECT acaba de terminar reclutamiento. Los resultados disponibles por ahora muestran una muy leve mejoría de la agudeza visual en los ojos tratados frente a los no tratados, y parece que el tratamiento tiene un efecto protector estructural sobre la capa de células ganglionares y la capa de fibras nerviosas de la retina. Los resultados definitivos de estos estudios permitirán arrojar más luz sobre esta vía de tratamiento.

CUESTIONES SIN RESOLVER

El LHON es una enfermedad compleja, devastadora, y desconocida todavía en muchos aspectos. Existen cuestiones importantes que no tienen a día de hoy respuesta. Estas son algunas.

- ¿Por qué existen portadores que no desarrollan nunca la enfermedad?
- ¿Qué ocurre en un portador sano para que de forma aguda se convierta en enfermo?
- ¿Qué importancia real tienen los tóxicos en el desarrollo de la enfermedad teniendo en cuenta que en el LHON infantil la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes de exposición a estos tóxicos?

- ¿Por qué hay un pequeño porcentaje de pacientes que mejora espontáneamente, sin ningún tratamiento?
 - ¿Por qué el LHON infantil tiene mejor pronóstico que el LHON del adulto?
 - ¿Por qué las mujeres desarrollan menos la enfermedad?
- ¿Existe algún factor protector?

Como hemos dicho al inicio del capítulo, esta es una enfermedad joven y mal conocida. El objetivo de los especialistas debe ser realizar un diagnóstico precoz y certero, valorar las posibilidades de tratamiento en nuestros pacientes, y realizar un correcto consejo genético.

BIBLIOGRAFIA

- Atlas of LHON, Piero Barboni P, Alfredo A. Sadun, 2019
- Conoce la Neuropatía óptica de Leber , Asociación atrofia del nervio óptico de Leber (ASANOL) Diciembre 2017.
- Carelli V a nome del Consensus Study Group. Consensus on guidelines for idebenone administration in Lebers hereditary optic neuropathy (LHON). J Neuro-Ophthalmol 2017; 0:1-11.
- Feuer WJ, Schiffman JC, Dvis JL et al. Gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: initial results. Ophthalmology 2016 Mar; 123 (3) 558-70.
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. Brain 2011; 134;2677-2686.
- Peragallo JH, Newmann NJ Is there a treatment for Leber Hereditary Optic Neuropathy? Curr Opin Ophtahlmol 2015 Nov; 26(6): 450-457.

CAPÍTULO 2

CAPACES

¿POR QUÉ LA INVESTIGACIÓN BÁSICA ES TAN NECESARIA EN DISTRÓFIAS HEREDITARIAS DE RETINA?. DIAGNÓSTICO GENÉTICO, MODELOS ANIMALES Y ORGANOIDES HUMANOS

Gemma Marfany

Dept. de Genética, Microbiología y Estadística. Universidad de Barcelona.

CIBERER, IBUB-IRSJD

RESUMEN

Las distrofias de retina hereditarias (IRDs), un grupo de enfermedades neurodegenerativas de la retina, conllevan una grave pérdida de visión. Afectan a 1 persona de cada 3.000 en todo el mundo, y conocemos más de 300 genes causativos. Los avances en técnicas de secuenciación masiva nos han permitido avanzar en el diagnóstico genético de estas enfermedades, hemos descubierto nuevos genes IRD e identificado mutaciones no descritas previamente, pero todavía nos falta analizar y descubrir su función fisiológica, para comprender por qué las mutaciones alteran la función génica y así, diseñar actuaciones para prevenir o tratar estas enfermedades. Actualmente, el diagnóstico genético supone un gran reto, ya que el diagnóstico de todos los pacientes permitirá ahondar en el efecto de las mutaciones que, en muchas familias, son únicas y privadas, permitiendo perfeccionar los algoritmos de búsqueda del gen causativo, y constituyendo una herramienta única para aconsejar al paciente y, como ya sucede para algunos genes y mutaciones, poder optar a una terapia efectiva.

Nuestro grupo de investigación trabaja en IRDs desde hace más de 20 años, enfocando los esfuerzos en la identificación de nuevos

genes, y en la caracterización funcional de las vías metabólicas y señalización neurosensorial que se ven alteradas por mutaciones patológicas en estos genes causativos, con el objetivo de diseñar estrategias terapéuticas más eficientes que logren detener el progreso de la neurodegeneración retiniana. Para abordar esta caracterización funcional, hemos generado modelos celulares y animales (ratón y pez cebra) de diversos genes implicados en IRDs, genes representativos de vías celulares relevantes en retina. Para ello, usamos técnicas novedosas de edición (CRISPRCas9) y de silenciamiento génicos (morfolinos), y hemos analizado fenotípicamente los modelos. Nuestros resultados apuntan que una de las vías alteradas en la distrofia de retina es la vía de resiliencia al estrés oxidativo y lumínico, de forma que los pacientes responden a este estrés de forma exacerbada, lo cual termina activando las vías de apoptosis de los fotorreceptores y, produciendo ceguera. Actualmente, estamos explorando las vías metabólicas afectadas para, en un futuro próximo y a través de colaboración con un grupo de bionanotecnología (University of Oxford), probar la viabilidad y eficacia de un posible tratamiento por terapia génica con nanopartículas envueltas en ADN en nuestros modelos de ratón.

Además, para generar un modelo accionable en el laboratorio más similar a la retina humana y que pueda reproducir la alteración que ocurre en los pacientes que conlleva la pérdida de visión, hemos colaborado con un grupo del CIPF para generar organoides humanos en cultivo. Así, a partir de células obtenidas por biopsia en pacientes, hemos generado células iPSCs (con características de células embrionarias) y las hemos diferenciado hacia retina. Estos organoides de retina humana son un modelo único, y suponen una nueva ventana, hasta ahora inexplorada, para estudiar la enfermedad y la eficacia de posibles terapias en un modelo humano. Percibimos un punto de inflexión en las enfermedades raras de retina, y es probable que se pueda implementar medicina de precisión para los pacientes de distrofias de retina.

ASTRONOMÍA Y RETINOSIS: DOS REALIDADES INCLUSIVAS Y NO EXCLUYENTES

Enrique Pérez Montero

Investigador científico del Instituto de Astrofísica de Andalucía - Consejo
Superior de Investigaciones Científicas

RESUMEN. En esta contribución describo algunas de las particularidades que son consecuencia de mi doble condición de investigador en un centro que se dedica a la astrofísica y de persona con una discapacidad grave de la vista. Se detalla el tipo de labor que se hace en el Instituto de Astrofísica de Andalucía (IAA) y el tipo de investigación que se lleva a cabo dentro del proyecto Estallidos de formación estelar en galaxias y como la pérdida del sentido de la vista no supone un obstáculo insalvable para ser productivo científicamente. Para justificarlo hago un repaso de aquellas características que hacen de la astronomía una ciencia que no está basada de manera predominante en el sentido de la vista. Como contrapunto también enumero aquellas dificultades que me he encontrado en los últimos años como consecuencia de la casi total pérdida de la vista. Finalmente también dedico una sección a la descripción del proyecto divulgativo “Astroaccesible”, nacido como fruto de la inquietud por enseñar astronomía a otras personas con problemas de visión y de las actividades y objetivos que dicho proyecto tiene.

1. Contexto.

La presente contribución está escrita desde un punto de vista personal pues es fruto de mi experiencia particular tras varios años conviviendo con las fases más avanzadas de la Retinosis Pigmentaria (RP) y siendo científico en un centro de investigación de alto nivel. Está enmarcada dentro de la sección “Somos capaces”, dentro del programa del segundo Congreso de Retina Murcia, que muestra el testimonio de diferentes personas afectadas por enfermedades degenerativas de la retina y que, al mismo tiempo, desarrollan actividades productivas o meritorias que podrían ser calificadas de poco habituales en personas con tales afecciones.

2. Trabajar en un Centro de Investigación.

El campo de investigación en el que estoy especializado es la astronomía y la astrofísica y soy investigador científico del CSIC en el Instituto de Astrofísica de Andalucía, un centro que se encuentra en la ciudad de Granada. Es el centro de investigación astrofísica más grande del CSIC por cantidad de personal y por su productividad científica y en España está solo por detrás del Instituto de Astrofísica de Canarias. Además de las instalaciones en Granada también dispone de observatorios astronómicos en Sierra Nevada, donde se encuentra el telescopio a mayor altitud de toda Europa y también forma parte del consorcio que controla el Centro Astronómico Hispano en Andalucía (CAHA), también conocido como observatorio de Calar Alto, en la provincia de Almería, y que cuenta con los telescopios más grandes de Europa continental. Nuestro centro dispone asimismo de un laboratorio de ingeniería que le permite participar en el diseño y construcción de instrumentos para otros telescopios o para misiones de observación fuera de la atmósfera terrestre o de exploración de otros cuerpos del Sistema Solar. El IAA es el único centro de Andalucía que ha sido distinguido con el sello de centro Severo Ochoa, concedido a aquellos centros de investigación excelentes por la calidad y número de sus publicaciones científicas. Por tanto,

para mí es todo un honor y un orgullo pertenecer a la plantilla permanente de los investigadores de este centro.

Mi labor está enmarcada en el departamento de astrofísica extragaláctica, es decir aquel que se encarga del estudio de otras galaxias fuera de la nuestra propia. Este es un inmenso cajón donde está incluido casi todo el Universo, ya que este está compuesto por billones de galaxias, entre las cuales nuestra Vía Láctea es solo una de ellas, aunque por cuestiones de escala durante mucho tiempo se pensó que no hubiera más de una. Soy uno de los co-investigadores principales de un proyecto del Plan Nacional de Astronomía y Astrofísica, financiado por el Ministerio de Ciencia, denominado “Estallidos de formación estelar en galaxias”, cuyo fin es el estudio de aquellas galaxias que destacan sobre todas las demás por la gran magnitud de su formación de estrellas nuevas, lo que les hace encontrarse entre los objetos más luminosos y energéticos de todo el Universo. En concreto mi especialidad es la del análisis de la emisión del gas ionizado en estas galaxias para la derivación de propiedades físicas y abundancias químicas en objetos que pueden ser tan lejanos como para ser observados en las fases iniciales del Universo. Dentro de este campo he sido co-autor de unas 140 publicaciones en revistas internacionales de prestigio con arbitraje. En mi tesis doctoral, defendida en 2003 en la Universidad Autónoma de Madrid, durante una época en la que ya había sido diagnosticado de RP pero aún no me condicionaba en exceso, hice un estudio sobre las galaxias compactas azules, que son un tipo de estos objetos luminosos que están cerca de nosotros en relación a las distancias promedio a las que otras galaxias se encuentran de la nuestra y son considerados como galaxias enanas. Más tarde, durante mi estancia post-doctoral en el Laboratorio de Astrofísica de Toulouse, en Francia, pude aplicar muchos de los conocimientos adquiridos, al estudio de este mismo tipo de objetos a distintas distancias, lo que sirve para entender la evolución misma del Universo, dado que en astronomía cuanto más lejos miramos, más atrás en el tiempo lo hacemos también. En la primera fase hice uso de instalaciones en Canarias y Almería, con telescopios más pequeños, y en la segunda me aproveché de la explotación de grandes muestreos realizados con los grandes telescopios de Chile o con el telescopio espacial

Hubble, que tienen la capacidad de recolectar datos mucho más débiles y más lejanos.

Una vez llegado al IAA, en 2008, e incorporado al proyecto al que pertenezco ahora he continuado mi labor en el estudio de ambas escalas espaciales de las galaxias. Aún así, he ido cediendo el protagonismo de la parte del análisis de observaciones y espectros, por causa de mi enfermedad, al análisis directo de los datos con que la información visual es convertida sucesivamente por los telescopios, los detectores y los programas informáticos que extraen aquellos datos que puedo necesitar para hacer un cálculo. La conversión constante de una información sensorial en un número es un proceso que permite el análisis crítico y objetivo de la observación y, simultáneamente, hace de esa observación algo inclusivo si disponemos de medios que traduzcan esos datos a una persona que carezca del sentido de la vista, tal y como es mi caso.

A pesar de estar gravemente condicionado en los últimos años por el gran avance de la RP, lo que me permitió afiliarme a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE) no he parado de seguir publicando trabajos, ser invitado a conferencias nacionales e internacionales y ayudar en la gestión de mi centro, lo que me ha llevado a obtener una plaza permanente de científico titular y, posteriormente, a ser promocionado a investigador científico o a estar incluido en el grupo de científicos garantes del proyecto Severo Ochoa de mi centro, algo que solo pueden realizar los investigadores que cumplan ciertos requisitos curriculares.

3. Ceguera y astronomía, ¿son compatibles?

El vínculo que se realiza de manera inconsciente entre la necesidad del sentido de la vista y la astronomía se produce de manera natural y frecuente ya que la principal fuente de información de que disponemos los astrónomos es la observación directa del cielo. En parte esto es cierto, pero empieza a ser matizarle cuando recordamos que en el llamado método científico la observación directa de la naturaleza es solo el primer paso de

todo el proceso de adquisición y comprensión de la información. Tras esa recopilación de datos son necesarios muchos otros pasos que incluyen el tratamiento de la información, el desarrollo de teorías que los expliquen y su difusión y comparación con otros colegas, además del desarrollo de aplicaciones o extensiones si la teoría ha sido aceptada. En este contexto la contribución de personas diversas con distintos tipos de discapacidad, muchas veces pertenecientes a grupos amplios que participan en consorcios grandes e internacionales queda mucho mejor explicada. De hecho empieza a demostrarse en diversos entornos que la creación de equipos de investigación heterogéneos y diversos mejora la productividad y eficiencia en la resolución creativa de problemas de tipo científico.

Por otro lado, hoy en día, ni siquiera en una ciencia tan aparentemente visual como es la astronomía, el sentido de la vista tiene mayor protagonismo que en otros ámbitos. De hecho el desarrollo histórico de nuestra ciencia, como el de tantas otras, se aceleró enormemente cuando los científicos empezaron a trascender sus propios sentidos y empezaron a meditar seriamente sobre los datos más allá de las apariencias que indicaban que nuestro planeta es plano o que está inmóvil en el centro del Universo. Esa revolución en la manera de razonar sobre nuestro entorno se vio complementada con cada vez más y mejores instrumentos de observación y análisis que ayudaron enormemente a aumentar la precisión de las observaciones.

La primera y más célebre de esas mejoras la constituye, sin lugar a dudas, el telescopio, utilizado por vez primera por Galileo Galilei a principios del siglo XVI y que demostraba la limitación que suponía la observación directa del cielo a simple vista. Entre la gran cantidad de descubrimientos que hizo Galileo en muy poco tiempo se incluyen la observación de irregularidades, que se creían imposibles hasta ese momento, en la superficie de la Luna y el Sol, la observación de fases en Venus, lo que confirmaba el sistema heliocéntrico ya postulado por Copérnico, o la observación de innumerables estrellas en torno a la Vía Láctea, que se pensaba hasta entonces que era una banda de luz lechosa y homogénea.

No obstante el principal desarrollo tecnológico de la astronomía se produjo en el siglo XIX con la adopción de la cámara fotográfica. Este gran invento aplicado a un telescopio permitió por vez primera ver mucho más allá de la capacidad física del ojo humano. Este tiene una limitación básica por muy buenos que sean los elementos ópticos que ponemos delante de él para coleccionar y definir cuerpos brillantes lejanos y es su limitado tiempo para integrar las imágenes, lo que le impide ser sensible a fuentes débiles y extensas. Es curioso ver cómo reacciona el público que asiste a algunas de mis charlas de divulgación cuando les presento imágenes de nebulosas de gas ionizado, con colores brillantes y llamativos, y me dicen que ellos no lo ven así a través del ocular de un telescopio. La única manera que tenemos de acceder a estas imágenes es integrando la luz mediante su acumulación progresiva en una película o en un chip digital. Esta técnica es lo que abrió la puerta al descubrimiento de muchas más estrellas, galaxias y nebulosas. La fotografía también permitió hacer de la astronomía una ciencia más cuantitativa, ya que se empezaron a poder hacer mediciones sobre las exposiciones, trascendiendo el subjetivo y limitado poder impresivo de nuestros ojos. Además, la implantación de filtros también ayudó a catalogar fuentes de luz en función de sus colores, distinguiendo entre estrellas y nebulosas más rojas o más azules, lo que no mucho más tarde permitió obtener conclusiones sobre su naturaleza.

El uso de los filtros fotográficos se tradujo finalmente en la utilización de elementos difractores de la luz y a resolverla directamente en su longitud de onda, lo que se conoce como espectroscopia. La espectroscopia es lo que nos indica la composición química de los objetos, astronómicos pues ayuda a detectar líneas de emisión o absorción de elementos químicos que están aparentemente camufladas en el resto de emisión continua de una estrella. Además el conocimiento de estas longitudes de onda en reposo conduce a la medición de las velocidades que los objetos que las emiten a causa del llamado efecto Doppler. Esto es lo que abrió el conocimiento de que algunas nebulosas que se mueven muy rápido no eran sino otras galaxias, abriendo de pronto la puerta a un Universo mucho más grande y poblado de

lo que nadie pudo imaginar jamás simplemente mirando con sus ojos la negrura y soledad de las estrellas visibles a simple vista.

El último gran avance que ha ayudado a multiplicar nuestra capacidad para comprender lo que las ondas electromagnéticas emitidas desde el Universo nos traen es el análisis de otras frecuencias totalmente invisibles al ojo humano y que abarcan desde las ondas de radio y los rayos infrarrojos, a energías más bajas que la luz visible, a las ondas ultravioleta y los energéticos rayos X y rayos gamma. Estas ondas son transformadas en luz visible por detectores sujetos a telescopios especiales capaces de recolectar esta luz. La mayoría de los astrónomos traducen estas imágenes invisibles a imágenes y colores llamativos que ellos pueden observar. Pero nada impide transformar estas imágenes a sonidos o a impresiones en relieve si una persona invidente no las puede observar en igualdad de condiciones. Muchas de estas frecuencias ni siquiera llegan a la superficie de la Tierra, sino que son absorbidas en las partes altas de la atmósfera por la capa de ozono, hecho que permitió en su día hace unos cuantos millones de años que la vida se pudiera desarrollar fuera de los océanos. Por eso la única manera de observarlos es mediante observatorios espaciales instalados en satélites artificiales que no paran de penetrar en los misterios del cielo.

A pesar de esta ingente cantidad de información que nos llega en cada vez más y más precisas misiones y observatorios, dado que el principal transmisor de la información es la luz en sus distintas formas, todo aquello que no emite nada tiene una naturaleza fundamentalmente desconocida para nosotros. Es el caso de las llamadas materia y energía oscuras, cuya suma es el 95% de toda la materia y energía que componen el Universo. Esta cifra se conoce solamente a través de los efectos dinámicos que ambas tienen sobre la materia visible. La materia oscura componen la mayoría de la materia de las galaxias y es fundamental para su formación y estabilidad. La energía oscura, en cambio, está por todo el Universo y es responsable de que este no detenga jamás su expansión, ya que sufre la fuerza gravitatoria de manera opuesta al resto de la materia. Todos estamos igual de ciegos ante la retadora naturaleza de estos misterios y es quizá por ello que los hemos denominado con el adjetivo “oscuro”,

pero no debemos olvidar que el elemento principal que hace que podamos entender lo que hasta hoy hemos avanzado está en nuestro cerebro y no en nuestros ojos.

A pesar de que, pues, la mayoría de la información de que hoy disponemos los científicos para conocer el Universo no la hemos adquirido a través del sentido de la vista, sigue cundiendo mucho la idea en la sociedad de que es importante ver bien para ser astrónomo. Sin embargo parecemos olvidar que incluso los que ven bien no pueden acceder a la misma información visual proveniente del cielo que hace solo algunos años. La inmensa cantidad de emisión de luz artificial que se hace desde los centros urbanos rebota en la atmósfera y hace que la radiación de estrellas observables a simple vista sea mínima en relación a la que se puede ver en sitios aislados y despoblados, que son aquellos donde se suelen implantar los observatorios. La verdad es que todos estamos casi igual de ciegos a lo que el cielo nos depara.

4. Algunos obstáculos en el camino.

A pesar de que pudiera parecer que la integración de una persona con discapacidad visual como yo se puede producir de manera natural siempre en el mundo de la investigación astronómica, a raíz de mi descripción anterior, hay una serie de problemas y desajustes que son aparentemente invisibles para la mayoría de la comunidad pero que solo se desvelan tras unos cuantos años de pertenencia a un organismo del tipo en el que yo trabajo. Posiblemente el obstáculo más grande que una persona con discapacidad puede encontrar es la de la adaptación de contenidos y materiales en el transcurso de sus estudios a distintos niveles y los programas informáticos necesarios para hacer un trabajo de investigación, amén de encontrarse con un entorno favorable, libre de prejuicios y confiado en las posibilidades del estudiante. No obstante yo voy a obviar esta parte, posiblemente la más evidente, porque yo no la he sufrido en las mismas condiciones. Mi enfermedad al ser degenerativa me empezó a condicionar de una manera seria cuando ya era astrofísico profesional y tenía

una carrera científica que, si bien aún no estaba estabilizada, ya me hacía disponer de conocimientos y contactos necesarios para poder hacerlo. La naturaleza de las dificultades que yo me he encontrado se han producido a medida que la ceguera me iba ganando terreno, aunque siempre con la convicción personal de no renunciar a mi trabajo y mi vocación, pues soy plenamente consciente de que en la época en que vivimos estas dificultades deberían ser salvables en cierta medida.

Aunque es cierto que en las convocatorias de empleo público, bajo las que se encuentran las plazas a científicos permanentes en organismos públicos de investigación, reservan por ley un 5% de las plazas a personas con una discapacidad reconocida igual o superior a un 33%, es ahí donde terminan las ventajas de que una persona con discapacidad visual puede disfrutar para acceder a una carrera científica. Por supuesto, huelga decir que cumplir los requisitos para optar a una de estas plazas, incluyendo estar en posesión de un título de doctor o disponer de un currículum amplio y extenso con una trayectoria reconocida incluyendo estancias en centros de investigación en el extranjero son difíciles de obtener solo por sí mismos sin ningún tipo de ayuda. En cualquier caso, acceder a un puesto de científico no garantiza nada de por sí, ya que los medios y el personal para acometer un trabajo de investigación deben ser siempre conseguidos al margen del contrato y la estabilidad. Es decir, los científicos deben buscar por sí mismos los fondos para investigar, así como los fondos para contratar otras personas no estabilizadas que pertenezcan a su grupo de investigación, y eso incluye hasta los equipos informáticos. En estas circunstancias, una persona discapacitada que desee liderar o iniciar un nuevo proyecto de investigación, aunque ya posea una plaza estable, no está en una situación ventajosa.

Yo he tenido la fortuna de estar ya incluido en un grupo de investigación grande, como es el de Estallidos de formación estelar en galaxias, que involucra a investigadores de trayectoria muy reconocida no solo en el IAA, sino también en el IAC, la Universidad Autónoma de Madrid, el CIEMAT o el LAEFF, pero los gastos que pueden derivarse de la incorporación de una persona ciega no son tampoco fáciles de incorporar. Entre ellos se encuentra, por

ejemplo, cubrir los gastos de desplazamiento para una persona acompañante a estancias y congresos. La verdad es que el CSIC tuvo a bien permitir que esto pudiera hacerse en mi caso, pero sin facilitar que la asignación a los proyectos en los que participaba se viera aumentada por ello. Desgraciadamente mi autonomía en viajes a lugares que ni yo ni mi perro guía conocemos es muy limitada, por lo que la ayuda de mi esposa en muchos de esos viajes se antoja imprescindible.

Otro de los aspectos en que veo dificultada mi realización completa como investigador es la de usar mi posición y conocimientos para evaluar en términos de igualdad el trabajo de mis colegas, algo que se materializa en la participación en comités de evaluación, tribunales de plazas y tesis o comités de asignación de tiempo o recursos en diferentes instituciones y ámbitos. Las veces en que se ha contado conmigo para este tipo de tribunales es casi inexistente, a pesar de que siempre que he podido he aclarado que tengo acceso a la información por medio de mi ordenador, salvo con la excepción de los gráficos e imágenes, pero que esto puede resolverse con las adecuadas descripciones. Aún mantengo la duda sobre si mi ausencia en estos comités es debida a un prejuicio sobre mis capacidades o bien a la falta de conocimiento que tiene otros colegas de mi trabajo y mi persona debido a que puedo mantener con mucha menos eficiencia una red sólida de contactos y colaboradores.

Y este es, sin duda, uno de los puntos críticos que tiene mantener una trayectoria científica en este campo, ya que el contacto con otros colegas, la realización de visitas, impartición de seminarios y contacto e intercambio con los estudiantes es una parte fundamental que yo también veo deficientemente cubierta en el caso de mi persona. Opino que un apoyo decidido y real por parte de las instituciones y centros para compensar en parte las dificultades que tenemos para entablar contacto con otros y crear redes de colaboración debería ser mayor.

Todo esto se ve siempre agravado con la clásica carga de trabajo administrativo y escritura de documentos que no siempre sigue las más básicas normas de accesibilidad e inclusividad lo que siempre redundará en una mayor inversión de tiempo y energía,

sobre todo cuando no hay nadie cerca que pueda o esté dispuesto a echar una mano.

Todos estos factores por sí mismos no resultan barreras infranqueables que hagan imposible mi labor, pero creo que su solventación por parte de la administración y la ayuda por parte de los centros y los otros científicos para acabar con parte de los prejuicios que otros pueden mantener serían fundamentales para apostar de claramente por una incorporación a la carrera científica de más personas con discapacidad y llegar a las proporciones relativas que se corresponden a su presencia real en la sociedad.

5. La divulgación inclusiva: el proyecto Astroaccesible

En todo caso, es mi intención que con el presente documento quede una impresión positiva de mi trayectoria como investigador discapacitado, así que me gustaría finalizar esta descripción con mi experiencia en el mundo de la divulgación científica en los últimos años tras intentar unir este campo al de la enseñanza entre las personas con discapacidad.

A decir verdad mi experiencia con la divulgación científica antes de llegar a Granada era bastante limitada y solo se había producido con mi colaboración en algunos eventos puntuales durante mi etapa como profesor ayudante en la Universidad Autónoma de Madrid, periodo durante el cual llevé a cabo una labor docente entre los alumnos mucho más acusada. A esto hay que sumar que en la carrera que seguimos los investigadores antes de tener un puesto estable las labores y formación divulgativas están muy deficientemente valoradas en el currículum, por lo que los investigadores se centran casi exclusivamente en su labor investigadora, sin preocuparse excesivamente de llevar parte de los beneficios de esa investigación al resto de la sociedad.

No obstante, desde que entré en la ONCE me di cuenta muy rápido de que podía compartir sin dificultad mis conocimientos entre otros compañeros afiliados, que estaban muy sorprendidos de que yo pudiera continuar con mi trabajo como astrónomo a pesar de mi casi total pérdida de visión. La impartición de algunas conferencias contando mi experiencia a mis compañeros de

la ONCE de Granada mediante un lenguaje claro y descriptivo, usando comparaciones fáciles de entender y compartiendo mi punto de vista me convenció de que esta aproximación para explicar la astronomía no solo era válida sino que muy rápido se reveló como tremendamente eficiente en todos los ámbitos. En poco tiempo empecé a hacer actividades y talleres más complejos con la ayuda del gabinete de divulgación de mi centro, liderado por Emilio García, uno de los mejores divulgadores científicos de la astronomía que hay en nuestro país, y de las experiencias llevadas a cabo desde el año 2009 por Amelia Ortiz en la Universidad de Valencia, que nos prestó gran parte del material accesible que ellos habían desarrollado, incluyendo maquetas de la Luna o bóvedas en relieve que representan el cielo nocturno del hemisferio norte. Además conseguimos financiación de la Sociedad Española de Astronomía para llevar más lejos los talleres hechos en Granada. Es así como nació el proyecto Astronomía Accesible, cuya página web puede ser visitada en <http://astroaccesible.iaa.es>, donde pueden consultarse todas las actividades realizadas y acceso a materiales y recursos que ayudan a mejorar los esfuerzos propios por hacer una divulgación más inclusiva de la astronomía.

El objetivo principal de este proyecto es el de enseñar astronomía a todo el mundo, incluyendo las personas con discapacidad visual, haciendo talleres y conferencias en distintos lugares de España y compartiendo de manera pública todos los recursos, estrategias y metodologías que aprendamos en nuestro camino. Asimismo nuestro proyecto tiene también como finalidad el de animar a otros científicos y divulgadores a hacer su tarea lo más inclusiva posible. Podría parecer que uno de los motivos por los que esto no es posible es debido a que hace falta una mayor inversión de dinero para acometer el diseño o adquisición de materiales adaptados, pero en muchas ocasiones el primer paso es tan sencillo como el de proporcionar descripciones completas de las cuales se beneficia todo el mundo. De hecho esta es la razón fundamental para tratar de hacer llegar contenidos y conceptos de una manera más clara, pues ese esfuerzo adicional no solo llega a una minoría, sino que se incrementa claramente la comprensión que todo el mundo tiene sobre aquello que se quiere explicar. Esto es algo que he experimentado en multitud de ocasiones cuando personas

que ven perfectamente quieren tocar algunas de las láminas en relieve que diseñamos y que representa la escala de los planetas o la forma de una galaxia. El sentido del tacto ayuda a nuestro cerebro a mejorar la comprensión de muchos elementos visuales, sin contar el hecho de que una mejor descripción de todo ayuda siempre a poner en contexto muchas imágenes o animaciones que por sí mismas no resultan comprensibles.

En los últimos años esta nueva perspectiva inclusiva se ha ampliado en el caso de nuestro proyecto al empleo de sonidos. El sonido no es un recurso vetado en astronomía, algo que podría concluirse del hecho de que los sonidos no se pueden transmitir en el espacio, sino que son una herramienta estupenda para traducir a un medio accesible para muchas personas procesos físicos y descripciones de una manera clara y que complementa en muchas ocasiones el uso de imágenes. Otro de los recursos que usamos con menos frecuencia de la deseada ya que en este caso implica una inversión más elevada de lo que los centros y los grupos de divulgación disponen, son las excursiones y visitas a centros de investigación o lugares representativos donde se pueden comprender mejor algún aspecto de lo que se quiere enseñar. Este es el caso de la visita accesible al observatorio de Calar Alto en septiembre de 2017, donde por vez primera un grupo de personas ciegas o discapacitadas pudieron visitar un telescopio profesional. Otra experiencia fue la llevada a cabo al año siguiente junto con la asociación Ciencia sin Barreras para visitar el desierto de Tabernas, en Almería, pues es un lugar privilegiado para entender muchos de los aspectos de la geología y el relieve del planeta Marte, así que el uso intensivo del sentido del tacto en muchos lugares hizo que muchas personas entendieran mejor a nuestro vecino rojo que otras muchas que se limitan a ver fotografías o animaciones que por sí mismas no explican nada.

Actualmente la labor de Astroaccesible no se limita solo a centros de la ONCE o a otras asociaciones de personas con discapacidad, sino que está abierto a todo el mundo, con innumerables experiencias en colegios, institutos de enseñanza secundaria, ferias de la ciencia y conferencias en foros y congresos tanto para divulgadores como profesores, lo que ayuda a extender la idea de que explicar la ciencia de esta manera ayuda a todos y mejora la

percepción que tenemos de las personas con discapacidad en su faceta tanto de enseñantes como de alumnos, pues su inclusión completa en el ámbito científico enriquece profundamente la labor de los equipos de investigación si se quieren dedicar de manera profesional a la investigación y, en cualquier caso, tienen tanto derecho como los demás a ser partícipes del progreso científico.

6. Algunas conclusiones

La astronomía es una de las ciencias punteras de nuestro país en tanto que nos hemos aprovechado en el último medio siglo de la implantación de algunos de los observatorios astronómicos más importantes de Europa en nuestro suelo. La gran cantidad de noches claras de que disponemos así como un relieve favorable produjeron una gran inversión en las islas Canarias y en el sur de la península que fue acompañada de la formación de una primera generación de astrónomos y astrónomas que dieron lugar a que actualmente España produzca un 8% del total de publicaciones científicas a nivel mundial en este campo y que sea parte de los consorcios internacionales científicos más relevantes en instalaciones astronómicas, algunas de las cuales están construidas en nuestro país.

Esta pujanza hace que la astronomía tenga una presencia especial y que su difusión en la sociedad sea bastante alta por lo que debe estar abierta a todos los colectivos independientemente de sus capacidades para acceder en igualdad de condiciones a la información. La presencia de científicos, estudiantes de todos los niveles y personas interesadas en esta ciencia debe ser tomada como normal independientemente de estas limitaciones y todos los organismos y centros educativos deben hacer todo lo necesario para cubrir las necesidades de todos ellos para que esta igualdad de acceso se produzca de manera efectiva.

Los beneficios de dicha incorporación no se producen solo en el terreno ético y moral sino que se extienden a todos los ámbitos de la sociedad. Por un lado porque la diversidad de puntos de vista, experiencias y maneras de pensar redundan en una mayor

eficiencia a los proyectos científicos, mejorando su productividad y creatividad. Por otro lado, porque la adopción de estrategias y metodologías inclusivas no solo benefician a la minoría para la que en teoría están pensadas, sino que multiplica también la eficacia con la que esos contenidos llegan a todo el mundo.

Por ello la visibilidad y apuesta por investigadores discapacitados siempre debe ser alta y la implicación de divulgadores y profesores en técnicas inclusivas de divulgación y enseñanza debe ser también la norma en el ámbito de la ciencia y en el de todas las ramas del conocimiento en general.

CANAL RETINA: USO DE LAS TIC'S PARA DIFUNDIR Y FORMAR EN ENFERMEDADES RARAS OCULARES

Carmen M^a Gómez Navarro, Elena Esteban Hidalgo
y David Sánchez González.

Asociación Retina Murcia

1.CULTURA DIGITAL Y USO DE LAS TIC'S

La cultura no es la misma hoy que fue ayer ni la misma que será mañana, ni es igual para cada persona. La cultura es un ente vivo, que cambia ella misma y que transforma a las personas, a la sociedad y a las organizaciones que la asumen.

Cultura es el conjunto de saberes, valores y creencias de un grupo social transmitido generacionalmente. Este conjunto compartido permite a la organización social desarrollar las prácticas individuales y colectivas compartidas y aceptadas, e incluye la lengua, los estilos de vida, las costumbres y tradiciones, valores y patrones de comportamiento socialmente aceptados.

La cultura es el pegamento social que mantiene a la organización unida, expresa los valores y creencias compartidos por los miembros de la organización; valores que se manifiestan a través de mitos, historias, leyendas, lenguaje especializado. (Smircich, 1983).

La cultura se concibe como una variable independiente y externa que influye en las organizaciones y que llega e influye en ésta a través de las personas que la conforman, y que a su vez han sido influenciadas por múltiples instituciones culturales tales como la familia, la religión o la educación. A su vez las organizaciones son instituciones que producen cultura, son instrumentos sociales que

producen bienes y servicios. Son un producto social construido como una entidad cultural por entes culturizados a través de las interacciones cotidianas.

En las organizaciones no lucrativas, es decir aquellas que en su propia configuración nacen con una pretensión de bien social y no tiene una finalidad lucrativa, su cultura y los valores con los que se han dotado están recogidos en sus fines institucionales y se reflejan en su misión, visión y valores.

La revolución de la tecnología digital y la información modifican la relación con el conocimiento, con el espacio y el tiempo. La compleja interacción socio – técnico cultural que integra la idea de cultura digital exige investigar adecuadamente sus consecuencias. (Lêvy Pierre, 2007, pp 9), de tanto o mayor alcance y trascendencia que la revolución cultural operada por la escritura. Se considera la cultura digital como un híbrido inseparable de entornos materiales electrónicos y entornos simbólicos digitales.

La cultura digital permite la apropiación de la tecnología y conduce a la promoción, a la equidad de oportunidades y a una convivencia social de calidad.

La inclusión digital implica la conjunción de diversos mecanismos originados en organizaciones, sector público, sector productivo, instituciones educativas y la comunidad misma (Vega, 2009, pp120).

2.LA COMUNICACIÓN EN LAS REDES SOCIALES Y SU FUNCIÓN EDUCATIVA.

Internet es un producto cultural, es un nuevo medio o sistema de intercomunicación puede ser comprendido como una unidad, ofrece al usuario en su dispositivo diferentes tipos de servicios comunicacionales, que implican modalidades de comunicación diferentes (Web, Chat, correo electrónico entre otras). Por tanto, el término Cibercultura aparece en el vocabulario técnico-científico definido como la “cultura que se sostiene por los nuevos medios electrónicos basados en la tecnología informática; una tecnología

que analiza y sintetiza en lo digital, lo cual genera nuevas formas culturales” (Contreras, 1998: 94 en Asaad, 1999: 57).

Daza Hernández (2016) entiende que Internet es más que un medio de comunicación, es un nuevo modo de relacionarse con los públicos y en él prima el diálogo, donde se ha pasado progresivamente de las transacciones a la relación, de la información en una dirección a la conversación, del control a la participación, del video doméstico al video on line y de entornos reducidos a la eclosión de las redes sociales.

Las formas de comunicación han evolucionado y se adaptan a este nuevo medio, y las asociaciones no pueden dejar pasar esta forma de acercarse a sus socios, a la población diana de sus servicios y a quien quiere destinar su información. En la Asociación Retina Murcia, entidad destinada a atender a personas con enfermedades raras de la retina, se ha diseñado e implementado un nuevo proyecto de difusión de información en el que se hace uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación (TIC’S) y en el que el medio para el cual se ha diseñado es internet.

El programa estratégico de comunicación tiene un diseño que cuenta con una perspectiva microsocial y macrosocial y otra institucional que busca la articulación entre las TIC’S y los actores sociales. Implica repensar los espacios de acción y de participación por lo que pretende crear redes de información y comunicación, a las que S. Finkelievich (1999) denomina “redes comunitarias electrónicas sustentadas por TIC’s”.

Según Vizer (2003), las TIC’s efectivamente construyen y constituyen nuevas formas, espacios y tiempos de relación social, nuevas formas institucionales, nuevas categorías de aprehensión de la experiencia personal y social, nuevas dimensiones de la cultura. El capital social, cultural e intelectual de una comunidad puede efectivamente acrecentarse mediante el uso y el acceso generalizado a las TIC’s.

El "ciberespacio" se convierte en un nuevo entorno, que permite la interacción entre tecnología y sociedad, y la aproximación de los usuarios gira en torno a la "participación" en la red. Ayala (2011) entiende la cultura digital como los dispositivos que permiten su almacenamiento, grabación y transmisión y que, a su vez, requieren de otros dispositivos que permitan su decodificación.

Cultura digital y cibercultura (Castell 2006; Kerckhove 1997; Lévy 2007; Piscitelli 2002; Scolari 2008) son, por tanto, dos ideas contrapuestas pero relacionadas en cuanto a que ésta segunda se enfoca más a las manifestaciones culturales que se generan de la aplicación de dichas tecnologías y abarca una serie de fenómenos culturales que aparece con la utilización de las tecnologías de la información y la comunicación.

Más del 90% de la información que se produce actualmente a nivel mundial está en formato electrónico (Gutiérrez Valencia 2006), por lo cual Internet implica un cambio en los modelos de transmisión de conocimiento e información; los dispositivos tecnológicos permiten guardar dicho conocimiento en soportes diferentes a los utilizados con anterioridad y brindan oportunidades jamás imaginadas respecto del saber y de la cultura, lo cual refleja la importancia de los textos, entendidos en sentido amplio, pues, como afirman Lotman y Uspenski, “la cultura en general puede ser presentada como un conjunto de textos” (2000: 178)

3. CANAL RETINA: UN EJEMPLO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LAS TIC'S

El programa de difusión y sensibilización de las enfermedades raras oculares “Canal Retina”, a través del podcast, pretende dar a conocer, a la población en general, diferentes materias dentro del campo de las Enfermedades Raras de la Retina y así divulgar los conocimientos y la diferente red de recursos que se encuentra a disposición de los afectados, así como, transmitir conocimientos sobre aspectos genéticos, médicos y de investigación entre otros.

El proyecto “Canal Retina” surge tras detectar la necesidad de acercar la información a las personas con una degeneración retiniana, que por las características propias de su enfermedad, no pueden acceder a los medios convencionales de información, así como sensibilizar al total de la población en toda España y Latinoamérica.

Son muchas cosas que nos unen y muchas inquietudes en común que programa tras programa se trataran de resolver, cuestiones que no abarcan solamente a las diversas patologías de

manera general, sino de aspectos más concreto y concisos, que los diversos profesionales que participan en los episodios pueden facilitar debido a su experiencia de vida y trayectoria profesional dentro del campo médico y de investigación científica.

Su objetivo principal es divulgar los avances en investigación, intervención y proyectos de información, en español, sobre el mundo de la Retina y de la Discapacidad Visual en general a través de un canal de podcast.

Cada podcast es ubicado en un repositorio para que puedan ser escuchados o descargados si así lo prefiere el oyente para escuchar más tarde y que estará disponible en múltiples plataformas de podcast. Cada programa versará sobre un tema concreto. Lo llevará a cabo un profesional con experiencia y el lenguaje empleado será lo más sencillo posible con el fin de hacerlo comprensible al público en general.

Se hará uso de la entrevista semi-estructurada, a través de un guion de preguntas que el entrevistador ha preparado inicialmente y que formula de forma secuencial y dirigida.

Cada entrevista tendrá una duración aproximada de 30 minutos, donde se abordarán temáticas relacionadas con la retina.

La emisión de episodios tendrá carácter mensual desde mayo de 2019, con una visión de continuidad, queriendo que este proyecto pueda desarrollarse de forma periódica y continua en próximos años.

4. REFLEXIONES

—Es factible construir tecnológicamente espacios y tiempos donde los seres humanos establecen interrelaciones mutuas en tanto actores y observadores (dentro de ecosistemas tecnológicamente reales, y socialmente "virtuales").

—Las pequeñas organizaciones pueden tener un papel relevante en la difusión de conocimientos y en la creación de "sitios virtuales" de encuentro.

—La cultura resume y es, a la vez, el resultado de toda la actividad humana, e incluye la actividad digital y la cibercultura.

—La generación digital de información y la difusión digital de la misma posee características propias provocadas por la tecnología como la forma de aprender o de adquirir la cultura.

—La cultura digital permite a personas con discapacidad acceder a través de las nuevas herramientas la cibercultura.

—El saber es compartido e implica que haya más personas con acceso a la información y que se generen nuevos contenidos que posteriormente se ponen a disposición de los demás.

—Un Podscat es un medio directo y oral, que garantiza la máxima eficacia para llegar al colectivo de personas con discapacidad visual o ceguera; fácil de usar y versátil, puede ser escuchado donde y cuando se quiera, y tantas veces como se desee; sobre todo va a posibilitar informar y sensibilizar a una mayor población.

Bibliografía

Ayala Pérez, T (2011) Saber y Cultura en la Era Digital, Revista Austral de Ciencias Sociales, vol. 20, pp. 41-59 Recuperado a partir de <https://dialnet.unirioja.es/ejemplar/341382>

Costa, J. (1995) Comunicación corporativa y revolución de los servicios. Madrid: Ciencias sociales.

Dávila, C. (2000). Cultura organizacional: ¿un instrumento de la gerencia? Algunas consideraciones para su estudio. En L. G. & Arango y C., Dávila (Eds.), Innovación y cultura de las organizaciones en tres regiones de Colombia. Bogotá: Conciencias.

Daza Hernández, G(2016) ¿Qué es Cultura Digital? Es la expresión que nace por el hecho de vivir en un entorno influido por las TICs recuperado de <http://www.riial.org/que-es-cultura-digital-es-la-expresion-que-nace-por-el-hecho-de-vivir-en-un-entorno-influido-por-las-tics/>

Eagleton, T. (2001) La idea de la cultura, Paidós, Barcelona

García Álvarez, Claudia María (2006). Una aproximación al concepto de cultura organizacional. Universitas Psychologica, 5(1), undefined-undefined. [fecha de Consulta 20 de Noviembre de 2019]. ISSN: 1657-9267. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=647/64750112>

Munduate, L. (1997). Psicología Social de la organización. Madrid: Pirámide

Smircich, L. (1983). Concepts of culture and Organizational Analysis, Administrativa Science Quaterly, 28, 339-358

Vizer, E. (2018). Cultura tecnológica: Metáforas y realidades. Razón Y Palabra, 22 (1_100), 172-191. Recuperado a partir de <http://www.revistarazonypalabra.org/index.php/ryp/article/view/1149>

CAPÍTULO 3

MÁS ALLÁ DE LOS OJOS

GROSORES RETINIANOS Y PARÁMETROS VASCULARES ESTIMADOS MEDIANTE OCT Y ANGIO-OCT EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.

José Javier García Medina, Dolores Párraga Muñoz,
Raquel Agustina Góngora Rodríguez,
Elena Rubio Velazquez

Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia

Resumen

Introducción: La retina no solamente puede ser la diana de enfermedades oftalmológicas que alteren la visión sino también representa una localización privilegiada para el estudio de alteraciones del sistema nervioso central (SNC).

Objetivo: Comparar los parámetros de grosor retiniano y vascularización obtenidos por tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y angio-OCT (OCT-A) en regiones maculares y peripapilares entre el trastorno del espectro autista (TEA) y los controles neurotípicos (NT).

Métodología: Veintisiete ojos de 27 participantes (13 TEA y 14 NT) fueron sometidos a cuatro exploraciones: cubo macular, capa de fibras nerviosas retiniana peripapilar (pRNFL), OCT-A macular y OCT-A peripapilar. Los resultados fueron comparados entre los grupos TEA y NT.

Resultados: Los sujetos con TEA mostraron tendencia hacia un mayor grosor macular y un mayor grosor de pRNFL en sectores inferiores en comparación con los controles (NT). Se observaron, de manera estadísticamente significativa, una mayor perfusión y

un índice de flujo menor en sectores inferiores peripapilares en el grupo de TEA en comparación con el grupo de NT.

Discusión: En este nuevo estudio se confirma la tendencia a ciertos engrosamientos retinianos descritos previamente por nuestro grupo (García Medina et al. IOVS 2017 58(13):5819-5826) y además se detectan, por primera vez en la literatura, diferencias en la vascularización peripapilar, lo que puede suponer un nuevo biomarcador del TEA.

Conclusiones: Existen diferencias en parámetros de grosores y vascularización retinianos en el TEA que podrían suponer nuevos biomarcadores del trastorno.

Este fue un estudio prospectivo, observacional y transversal. Se reclutaron jóvenes sujetos con TEA de dos centros especializados: el centro de formación integral “Gabriel Pérez Cárcel” y ASTRADE, ambos ubicados en Murcia. Todos los exámenes se realizaron en el Hospital General Universitario Morales Meseguer de Murcia entre los meses de Mayo y Junio de 2019.

En este estudio se incluyen dos tipos de pacientes: sujetos con autismo (TEA) y sujetos normotípicos (NT). Los criterios de inclusión para los sujetos con TEA fueron:

- Raza caucásica.
- Menor de 25 años.
- Diagnóstico de TEA con el Manual de Diagnóstico y estadístico de trastornos mentales quinta edición DSM-5.
- Error de refracción menor de 6 dioptrías esféricas y 3 dioptrías de cilindro
- Agudeza visual corregida de 0,5 o superior.
- Ausencia de signos o antecedentes de enfermedades oculares (incluida cirugía ocular).
- Ausencia de enfermedad sistémica que pueda alterar la medición con OCT.
- Colaboración adecuada para realizar escaneos SD-OCT de buena calidad y sin artefactos, por lo que solo se podrían incluir casos de TEA de alto funcionamiento.

Los sujetos de control (NT), fueron seleccionados de acuerdo a la edad y el sexo de los sujetos con TEA. Los criterios de inclusión

para el grupo NT fueron los mismos, excepto, obviamente, la condición del diagnóstico de TEA.

Se firmó el consentimiento por parte de los padres/tutores para todos los sujetos menores de 18 años. Los sujetos de mayor edad firmaron el consentimiento ellos mismos o, alternativamente, se obtuvo el consentimiento de los padres / tutores. Además se elaboraron dos informes para orientar a los pacientes que incluían una descripción generalizada del estudio, beneficios y riesgos de su participación, confidencialidad y otras informaciones relevantes. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y había sido aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Morales Meseguer.

En total se analizaron los datos de 28 pacientes, 14 TEA Y 14 NT. Se omitieron los datos personales de los sujetos, siendo sustituidos por un número en cada uno de ellos.

Los 28 sujetos se sometieron a un examen oftalmológico completo, en el que se realizaron las siguientes pruebas: autorrefracción, mejor agudeza visual corregida, y fondo de ojo, en ese orden. Se dilató la pupila de los sujetos con Tropicamida®. Los datos de estos exámenes se tuvieron en cuenta para los criterios de inclusión / exclusión.

Las medidas de OCT-SD y OCT-A se realizaron con un dispositivo OCT de dominio espectral, (CIRRUSTM HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) con un rendimiento de 68.000A-Scan por segundo, una fuente de luz de 840 nm con ancho de banda de 90nm. El sistema tiene una resolución axial de 5µm, transversal de 15 µm y una profundidad de barrido de 2mm. Este dispositivo posee un sistema automático de seguimiento ocular “FastTrack”, que ayuda a compensar los movimientos oculares; el uso de un algoritmo patentado permite que el dispositivo vuelva a escanear las áreas que se han visto afectadas por el movimiento. Esto puede resultar de gran ayuda teniendo en cuenta que tratamos sujetos con autismo, que no tienen puesta toda su atención en las pruebas.

Para la OCT-A este dispositivo utiliza un algoritmo que examina las diferencias de señal en sucesivas B-Scan y las registra como vectores que utilizan tanto la amplitud como la fase de la señal, que luego se usan para crear una imagen de los cambios en las

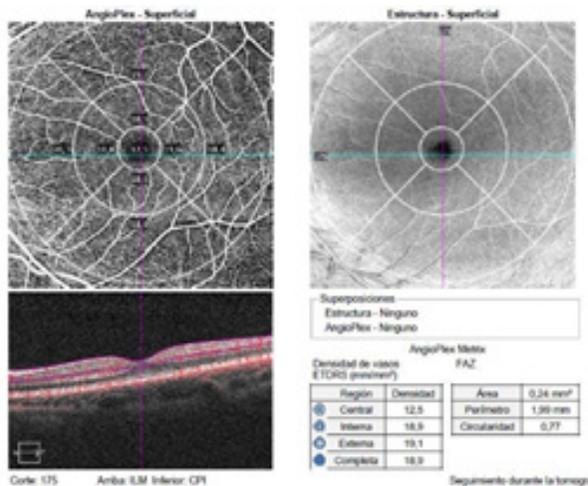
estructuras microscópicas encontradas (algoritmo OMAG). La imagen resultante se basa en el contraste en la señal de OCT creada por el movimiento de los elementos de dispersión, que se espera que se deba principalmente al flujo de eritrocitos a través de los vasos. OMAG permite obtener imágenes de alta sensibilidad del flujo capilar. La alta sensibilidad de OMAG lo hace susceptible a artefactos de movimiento masivo y el algoritmo solo se puede utilizar con una corrección de movimiento precisa.

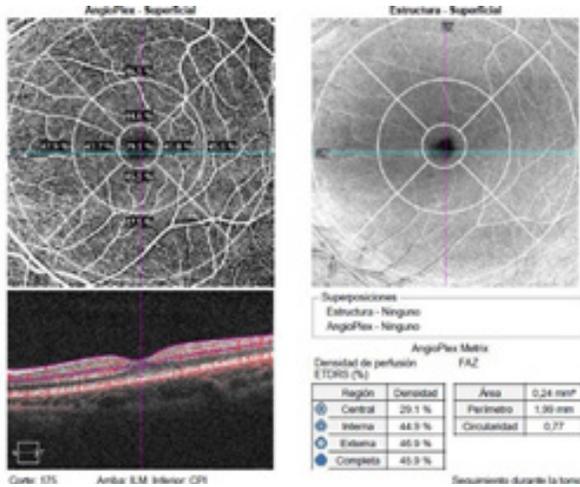
Tras la dilatación de la pupila del sujeto, le colocamos frente al OCT, alineando sus ojos con el dispositivo. Se intentó mantener la mirada de los sujetos, con un objetivo de fijación similar a una estrella (aparece por defecto). Una vez colocado y alineado el sujeto, se procede al enfoque de la imagen, que podía hacerse de forma automática o manual; esta última fue el método de elección en la mayoría de los casos. A continuación, se les aviso de que no debían mover su cabeza y ojos durante la prueba, aunque si se les permitía parpadear.

Una vez colocado el sujeto se procedió a la toma de dos modalidades distintas de OCT para la medición de grosores:

- a) De retina completa en el cubo macular, 512x128
- b) De capa de fibras nerviosas de la retina en el cubo nervio óptico, 200x200.

Y además se realizaron dos modalidades distintas de angio-OCT para medir según el protocolo:

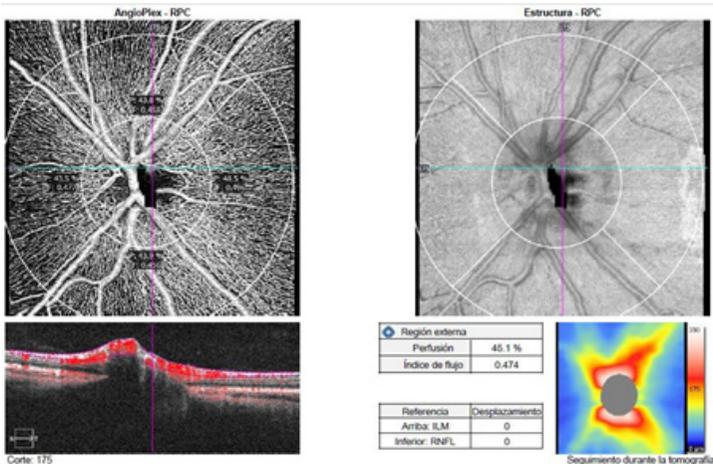




a) Densidad vascular y densidad de perfusión en Angiografía Macular, 6x6mm. La densidad vascular se define como la longitud total de la vasculatura perfundida por área de

unidad en una región de medida. Por otra parte la densidad de perfusión se define como el área total de la vasculatura perfundida por área de unidad en una región de medida

b) Perfusión y densidad de flujo en Angiografía Nervio óptico 4.5x4.5mm. La Perfusión se define como el área total de vasculatura perfundida por unidad en una región de interés mientras el índice de flujo es el área total de vasculatura perfundida por unidad en una región de interés, ponderada por el brillo (intensidad) de la señal de flujo.



Los datos se exportaron desde el dispositivo OCT (Cirrus-5000) en un programa de hoja de cálculo (Excel versión 2016; Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.) Y se analizaron con software comercial (SPSS versión 22.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Para comprobar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov- Smirnof. Como muchas de ellas no seguían una distribución normal se optó por utilizar un test no paramétrico para las comparaciones de dos variables independientes (test U Mann-Whitney). Se realizó una prueba exacta de Fisher para la comparación de la variable categórica “sexo”. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Inicialmente se consideraron 28 sujetos, de los cuales 14 pertenecían al grupo TEA y 14 al grupo NORMOTÍPICOS. Finalmente, y debido a la fiabilidad de la prueba solo se han podido recoger los datos de 27 sujetos (uno de los sujetos TEA presentó mediciones no fiables). De ellos se ha utilizado un único ojo (ojo izquierdo) para el análisis estadístico.

En la siguiente tabla se muestran la media y desviación estándar para ambos grupos (TEA y Control). La edad es muy similar con una media de 16,736 años (rango 10-24 años); la diferencia de edad no es estadísticamente significativa. Por otro lado, vemos como cada grupo está formado por 10 hombres y 3 mujeres en el grupo TEA y 10 hombres y 4 mujeres en el grupo control. Podemos ver como la proporción M/F (masculino/femenino), no es diferente entre los grupos ($p > 0,05$).

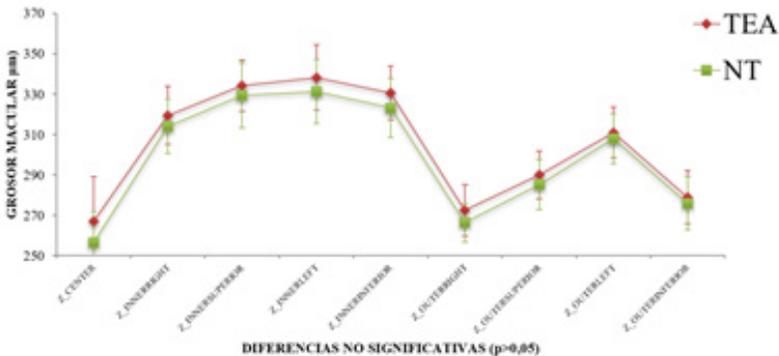
	Grupo TEA (media \pm SD)	Grupo Control (media \pm SD)	Diferencia de medias	P-Value (Test)
Edad	16,615 \pm 2,987	16,857 \pm 4,055	0,242	0,806 (Mann-Whitney)
Sexo M/F	3/10	4/10	1,0	1,0 (Fisher)

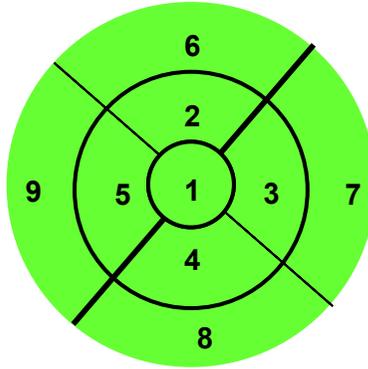
En la siguiente tabla se muestran los resultados optométricos del examen para ambos grupos, en los que tampoco se encontraron diferencias.

	Grupo Autistas (media±SD)	Grupo Control (media±SD)	Diferencia de medias	P-value (Test)
Agudeza Visual (Mann-Whitney)	0,989±0,210	0,986±0,038	0,002	0,894 (Mann-Whitney)
Esfera (Mann-Whitney)	0,250±1,551	0,269±3,378	0,019	0,752
Cilindro (Mann-Whitney)	1,204±1,680	1,268±1,250	0,064	0,542
Equivalente esférico (Mann-Whitney)	0,750±1,411	0,902±0,0380	0,152	0,808 (Mann-Whitney)

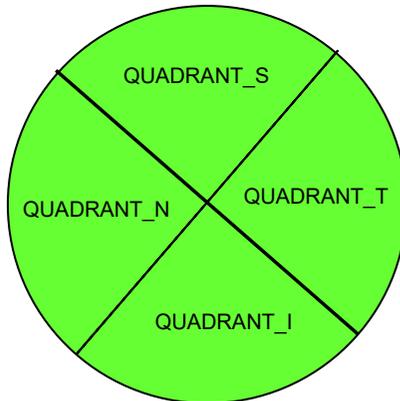
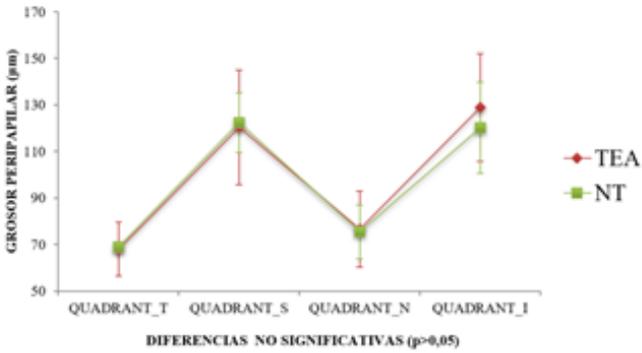
Aunque de forma no estadísticamente significativa, los sujetos con TEA mostraron tendencia hacia un mayor grosor macular y un mayor grosor de pRNFL en sectores inferiores en comparación con los controles (NT). Esto concuerda con un trabajo previo de nuestro grupo (García Medina et al. IOVS 2017 58(13):5819-5826) en el que sí encontramos diferencias significativas en la fóvea (zona central de la mácula) y en la zona inferior de las fibras nerviosas peripapilares.

Grosos maculares (media)



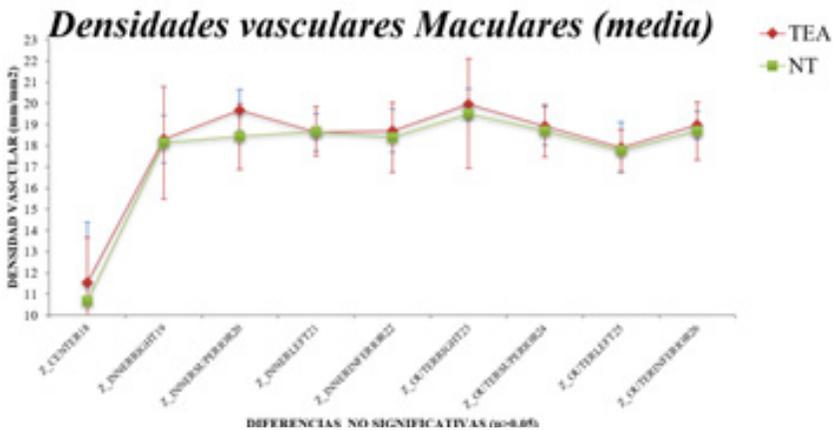
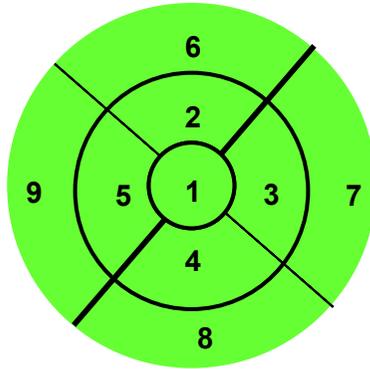
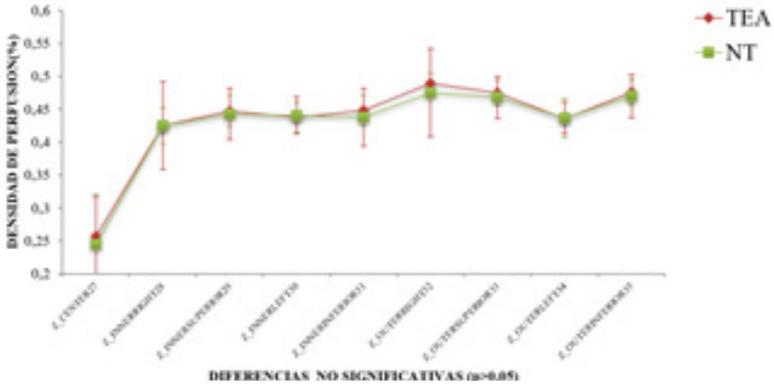


Grosos peripapilares (media)



En los resultados de densidad vascular y perfusion macular no se obtuvieron diferencias significativas de los resultados.

Densidades de perfusión Macular



Sin embargo sí se observaron, de manera estadísticamente significativa, una mayor perfusión y un índice de flujo menor en sectores inferiores peripapilares en el grupo de TEA en comparación con el grupo de NT.

Tras analizar detalladamente los resultados de este trabajo, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. Parece haber una tendencia hacia engrosamientos retinianos, especialmente en la zona foveal (retina completa) y en la zona inferior de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, en sujetos TEA en comparación con los controles, que quizás no es estadísticamente significativo por la pequeña muestra estudiada.

2. Existe un aumento significativo de la densidad de perfusión y una disminución del índice de flujo en el plexo vascular superficial peripapilar en sujetos TEA en comparación con los controles.

3. Estos hallazgos estructurales y vasculares sugieren que la formación de la retina, que es una parte del sistema nervioso central, es distinta en sujetos TEA que en sujetos normotípicos.

4. Las mencionadas diferencias se deberían que estudiar en otros estudios con mayor muestra pues podrían ser biomarcadores del TEA.

5. La combinación de OCT y OCT-A como un método no invasivo, rápido y asequible, puede constituir una herramienta automática clínica en el diagnóstico diferentes aspectos en pacientes con TEA y potencial aplicación en el campo de la investigación.

VARIABLES	Grupo TEA (media±SD)	Grupo Control (media±SD)	Diferencia de medias	P-Value
Z_NASAL	0,366±0,163	0,438±0,013	-0,072	0,132
Z_SUPERIOR	0,436±0,025	0,442±0,017	-0,006	0,438
Z_TEMPORAL	0,403±0,181	0,479±0,026	-0,076	0,369
Z_INFERIOR (perfusión)	0,465±0,020	> 0,442±0,027	0,023	0,029*
Z_NASAL50	0,464±0,023	0,459±0,029	0,005	0,547
Z_SUPERIOR51	0,442±0,018	0,452±0,020	-0,010	0,109
Z_TEMPORAL52	0,483 ±0,019	0,471±0,032	0,012	0,284
Z_INFERIOR53 (índice de flujo)	0,442±0,015	< 0,455±0,020	-0,013	0,037*
PERFUSION_OUTER_MEAN54	0,458±0,015	0,449±0,013	0,009	0,133
FLUX_OUTER_MEAN	0,456±0,020	0,467±0,023	-0,011	0,058

ALGUNAS NOCIONES SOBRE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS.

Rafael Dal-Ré

Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid

Los medicamentos huérfanos (MH) son aquellos que se investigan para el tratamiento de una enfermedad rara. Ésta, en la UE, se define como aquella que tiene una prevalencia que no supera los 5 casos/10.000 habitantes y que, además, es grave, debilitante o pone en peligro la vida del paciente. Además, no debe existir tratamiento autorizado para la enfermedad de interés o, si existe, el nuevo medicamento proveerá un beneficio significativo sobre el que está autorizado.

Para que un MH acabe siendo comercializado en la UE deberá ser primero ‘designado’ como tal por la Agencia Europea del Medicamento (AEM). Una vez demostrada su eficacia y seguridad con estudios preclínicos y clínicos–, la Comisión Europea, a petición de la AEM, ‘autorizará’ la comercialización del medicamento. Entre 2001 y 2017, de más de 1900 MH designados, solo 142 han sido comercializados, la mayor parte (50%) para oncología y hematología. Entre 2014 y 2018, la Comisión ha autorizado entre 14 y 22 MH/año, para entre 15 y 28 diferentes enfermedades o trastornos.

En muchas ocasiones se necesita realizar ensayos clínicos comparativos entre el MH y placebo. El efecto placebo es de una enorme importancia y hay que conocerlo para saber cuál es el efecto real del MH. El estudio de los 63 MH autorizados en la

UE entre 2000 y 2010, mostró que en el 49% de los mismos se realizaron ensayos clínicos en los que se comparó la eficacia y seguridad del MH con los de placebo.

Uno de los mayores problemas de los MH en la UE, es el del acceso. Así, una vez autorizados por la Comisión, cada país debe autorizarlos y discutir el precio y financiación con las autoridades sanitarias. Este procedimiento hace que unos MH acaben estando disponibles en muchos países, mientras otros solo lo están en pocos.

En un estudio de 22 países de Europa, se evaluó la disponibilidad (es decir, el acceso) de MH y de medicamentos no huérfanos (MnH) en 2014. Se vió que Alemania disponía de 64 MH y de 38 MnH. Cerca se situaba el Reino Unido con 60 y 35. España, en el puesto 8, disponía de 39 MH y 30 MnH. En último lugar, Grecia con 18 y 12. Este estudio también mostró que, en 2014, Alemania gastó 15€/habitante en MH, mientras España gastó unos 8€/habitante. Grecia apenas gastó en MH, sumida en una profunda crisis económica.

Otro estudio en este caso de 78 MH autorizados por la Comisión entre 2012 y junio de 2018, mostró que, en España, el 82% solicitó precio y financiación al Ministerio de Sanidad. Se llegó a un acuerdo en el 44% de los casos, y se rechazaron el 20%. El 36% restante estaban en plena negociación cuando se realizó el estudio. De mucho interés es conocer que el tiempo medio transcurrido desde la autorización de la Comisión hasta la obtención del precio y financiación fue de 22,5 (\pm 15) meses aunque el tiempo se redujo en 9 meses entre 2012 y 2018. El obtener un informe de posicionamiento terapéutico positivo de la AEMPS y que no existan alternativas terapéuticas, se asocian a una aprobación del precio y reembolso del MH.

CAPÍTULO 4

GENÉTICA

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DISTROFIAS HEREDITARIAS DE RETINA DEL SES: ASPECTOS METODOLÓGICOS.

Dr. Miguel Fernández-Burriel Tercero

Unidad de Genética. Hospital de Mérida

El 25 de Noviembre de 2016 y en el seno del XV Congreso de la Sociedad Extremeña de Oftalmología (SEOF), se aprobó y se puso en marcha con el visto bueno del Servicio Extremeño de Salud (SES) representado por su gerente el Dr. Ceciliano Franco el Protocolo de Diagnóstico y Seguimiento de Pacientes con Distrofias Retinianas y Coroideas.

En dicho protocolo se establecen las condiciones mínimas sobre los estudios clínicos, neurofisiológicos y genéticos a los que se debe someter un paciente con esta patología en nuestra Comunidad. Es en su base un compendio de Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio, para que los pacientes con esta patología en nuestra comunidad reciban el mismo trato por parte de los Servicios Públicos de Salud, independientemente del lugar en el que vivan. Fundamentalmente viene a establecer unas líneas maestras de actuación para los especialistas implicados, de tal manera que todos los pacientes pasen por el mismo proceso hasta su diagnóstico, y una vez establecido éste, clínica y/o genéticamente, reciba un seguimiento acorde a su patología.

Las Distrofias Hereditarias de Retina (DHR), son un conjunto amplio y complejo de enfermedades con una prevalencia que varía entre 1/3500 y 1/4000 y en los que un 50% de los casos

aproximadamente son esporádicos. Teniendo en cuenta estas estimaciones en nuestra comunidad se sospecha que haya unos 265 afectados y unos 1000 portadores. El denominador común de estas patologías es la afectación y distrofia de la retina, acompañado a veces del depósito de pigmento en la periferia en formas conocidas como espículas, de ahí el nombre de uno de los tipos de afectación más comunes, la Retinosis (por la degeneración de la Retina) Pigmentaria (por el depósito de pigmento en la retina). Las DHR son también complejas no sólo desde el punto de vista clínico sino también desde el punto de vista genético, siendo así que al día de hoy hay descritos unos 307 loci (sitios o localizaciones cromosómicas) implicados, y se han conseguido identificar unos 271 genes responsables de las distintas patologías (1).

ASPECTOS METODOLÓGICOS

El Protocolo consta de dos fases bien diferenciadas, una primera fase de diagnóstico, en el que están implicados profesionales clínicos (Figura 1), en la que se van a realizar las pruebas necesarias para la posible identificación y clasificación clínica de la patología del paciente remitido bien desde los Médicos de Atención Primaria o desde los especialistas que sospechen una patología de Retina. Se van a llevar a cabo pruebas oftalmológicas, como Retinografías, angiografía, campimetría, autofluorescencia, etc., que nos van a ir orientando sobre la zona de la retina afectada, y la presencia de los depósitos pigmentarios tan característicos, así como sobre la presencia de alteraciones características como la Nictalopia, o la dificultad para distinguir los colores. Asimismo se debe realizar en esta primera visita una encuesta al paciente sobre aspectos de su enfermedad como edad de aparición, primeros síntomas, y otras enfermedades que puedan estar asociadas en el caso de las distrofias sindrómicas, así como una historia familiar breve.

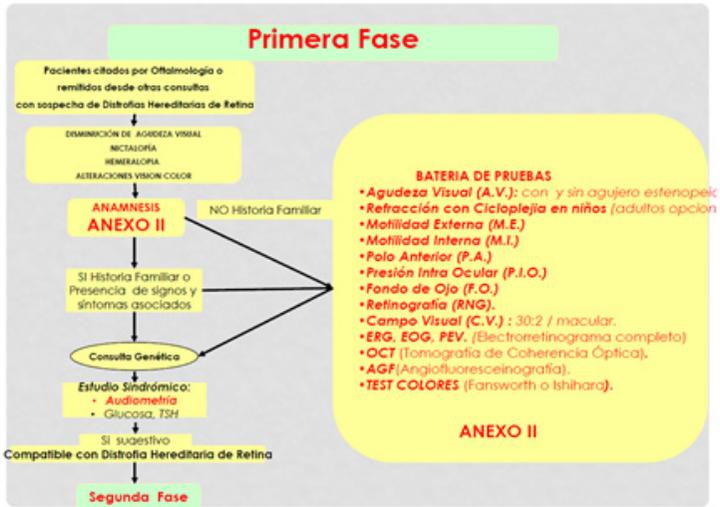


Figura 1

Dicha encuesta se encuentra disponible como Anexo II (formato Word) para todos los Facultativos del SES en su intranet (2). En dicha Web se encuentran asimismo disponibles para su descarga los documentos completos del Protocolo (formato PDF), Consentimiento Informado (Anexo III, formato PDF) y el algoritmo diagnóstico (Anexo I, formato PDF). Se debe realizar por tanto:

— Anamnesis que incluya:

- Historia familiar.

- Signos y síntomas asociados que puedan dar lugar al estudio de síndromes asociados: sordera, polidactilia, hipogonadismo, retraso mental...

— Batería de pruebas:

- Agudeza visual sin y con estenopeico.
- Refracción (bajo ciclopléjia en niños).
- Motilidad extrínseca e intrínseca.
- Biomicroscopía del segmento anterior
- Presión intraocular (PIO)
- Fondo de ojo bajo dilatación.
- Campo visual (CV): 30-2 o macular (en casos avanzados)
- Retinografías centrales y periféricas.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT)
- Solicitud de pruebas electrofisiológicas:
 - o Electrorretinograma (ERG):

- Ganzfeld (ERG-G),
- Pattern (ERG-P) en distrofias maculares, ya que el estándar es normal en muchas de ellas.

- oPotenciales evocados visuales (PEV)

- oElectrooculograma (EOG)

En casos no concluyentes, mal definidos o que desarrollen complicaciones, serían pruebas opcionales a realizar:

- Angiofluoresceina (AFG) y autofluorescencia si es accesible.
- Test de Farnsworth / Láminas de Ishihara.

En casos con síntomas o signos asociados:

- Estudio sindrómico, en la consulta de Genética Clínica.

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

En paralelo, se van realizando otras pruebas muy importantes en el diagnóstico y clasificación y que son las pruebas neurofisiológicas ERG completo incluyendo Electro-oculograma EOG cuando se crea necesario, ya que por ejemplo en ausencia de alteraciones fotópicas, escotópicas y de los PEV, una disminución del Índice de Arden en el EOG es patognomónico de Enfermedad de Best. El ERG y el CV han resultado ser las pruebas más útiles para clasificar las degeneraciones retinocoroideas. El ERG en sus distintos tipos y el CV han resultado ser las pruebas más útiles para clasificar las degeneraciones retinocoroideas (Figuras 2a y 2b).

Figura 2a

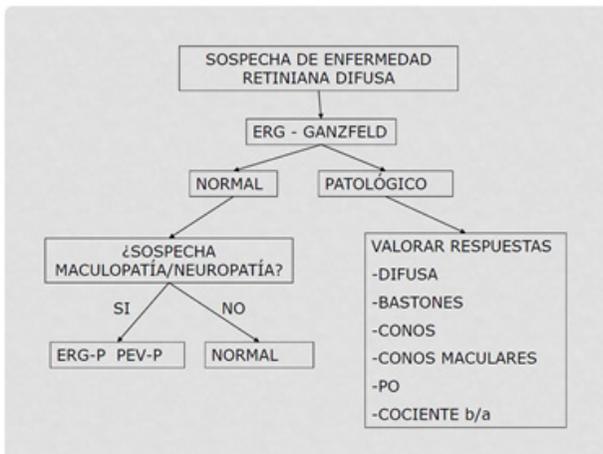
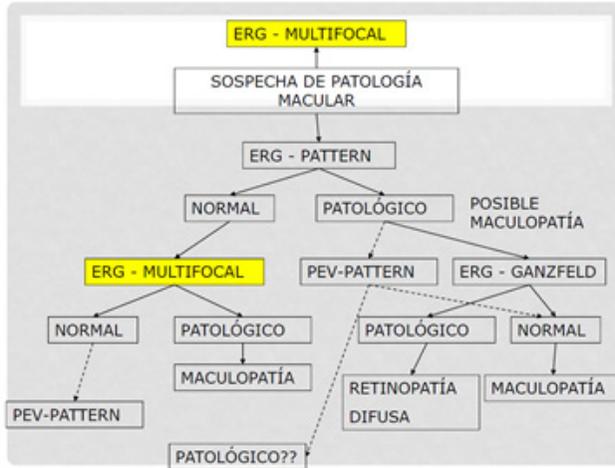


Figura 2b



Los estudios ERG son un conjunto de pruebas que analizan diferentes tipos de respuestas evocadas por la retina, ante la presentación de estímulos luminosos de distinta naturaleza y en distintas condiciones. Estas respuestas son registradas por una variedad de electrodos (lentes de contacto, fibras y láminas conductoras, lazos conjuntivales, electrodos cutáneos...) que se pueden situar sobre la córnea, conjuntiva y en ciertas situaciones sobre la piel del párpado inferior. Es esencial una estandarización meticulosa de las condiciones de estos estudios para obtener resultados interpretables y la International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) ha publicado unas normas internacionales para cada tipo de ellos las cuales son actualizadas periódicamente.

- ERG-G (Ganzfeld o de campo completo). Son breves destellos luminosos (flashes) emitidos habitualmente por una campana, los que evocan una respuesta en masa de toda la retina. Se considera la prueba más valiosa para el estudio de las “distrofias de los fotorreceptores difusas”. Es posible estimular más específicamente cada tipo de fotorreceptor manejando distintas variables como son el estado de adaptación a la luz, la intensidad del estímulo y la frecuencia de repetición de éstos. Así podemos obtener:

- 1) En adaptación a la oscuridad (respuestas escotópicas):

a—Intensidad de flash débil: respuesta ERG de bastones. Onda b (positiva).

b—Intensidad de flash standard (brillante): respuesta ERG mixta de bastones y conos con dominancia de bastones. Ondas a (negativa) y b (positiva).

c—Potenciales oscilatorios: reflejan la retina media y la función vascular.

2) En adaptación a la luz (respuestas fotópicas):

a—Intensidad de flash standard: ERG de conos de flash simple. Ondas a y b.

b— Flicker a 30 Hz: secuencia de flashes de intensidad standard a la frecuencia citada. Respuesta de conos.

- ERG-P (patrón). Se consigue estimulando con un damero en el que alternan cuadros blancos y negros en la pantalla de un monitor. Se valoran principalmente las ondas P50 y N95. Al contrario que el ERG-G (flash), el ERG-P es una respuesta local proveniente del área cubierta por la imagen del estímulo retiniano siendo así la prueba electrofisiológica con mayor rentabilidad diagnóstica en las “distrofias maculares”.

- ERG-mf (multifocal). Está cambiando, si no ha cambiado ya, el abordaje del estudio electrofisiológico de la visión, especialmente en lo que a la patología macular se refiere, si bien su interpretación debe hacerse en el conjunto de test realizados. No sustituye al ERG-G pues no realiza una valoración global de la retina ni de los bastones. Consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central, obteniéndose un mapa topográfico de sus 30º centrales. Permite realizar un estudio objetivo del campo visual. El estímulo son elementos hexagonales que alternan rápidamente de blanco a negro de forma pseudorandomizada, los cuales se presentan en una pantalla. Con el ERG- mf se puede valorar la función de todas las capas de la retina si se consideran las ondas de primer y segundo orden (Kernel K1 y K2). Los resultados pueden presentarse en forma de anillos denominados R1 a R6. El R1 es el punto foveal y R1 y R2 los 5º centrales de la fóvea. La suma de R1 a R3 recoge los 10º centrales (área macular) y los 3 restantes, el área de la retina hasta los 30º centrales explorados.

- PEV (patrón o flash). Es evocado en la corteza occipital por estimulaciones visuales. El PEV por patrón consta de 3 ondas,

N75-P100-N135, siendo la P100 la más importante. Aunque su indicación fundamental es la valoración del nervio óptico, hay que tener en cuenta que también puede alterarse secundariamente en las maculopatías y viceversa, la patología del nervio óptico puede afectar al ERG-P macular.

- EOG. Al contrario que los ERG y PEV, no se genera por un estímulo luminoso, sino que se obtiene al mover los ojos alternativamente de derecha a izquierda ya que el ojo posee un potencial eléctrico (potencial corneoretiniano). Se valora por el denominado índice de Arden. Es especialmente útil para estudiar el epitelio pigmentario, siendo las patologías del gen de la bestrofina las más beneficiadas de esta prueba, pues en ellas el ERG es normal. En las afecciones de la capa de fotorreceptores también se encuentra alterado si bien, al estarlo también el ERG, el EOG es de menor interés.

Es necesario hacer por norma un estudio amplio pues no siempre los síntomas iniciales se corresponden con la población celular típicamente afectada.

Interpretación del ERG: Patrones de afectación.

- Registro abolido: traduce la afectación de la retina en toda su extensión. Ej. RP en estadios avanzados.

- Registro disminuido: la amplitud de las ondas a y b esta disminuida.

- Registro electronegativo: onda b disminuida con onda a normal (cociente $b/a < 2$). Informa de una afectación selectiva de las células bipolares o de Müller con actividad normal del fotorreceptor. Ej. Retinosquiasis ligada al X.

- Registro escotópico anormal con fotópico normal. Ej. Registro típico de la forma más frecuente de inicio de la RP.

- Registro escotópico normal con fotópico anormal. Ej. Distrofia de conos. RP inversa.

Uno o dos ERG patológicos son una prueba concluyente y además tiene la ventaja de que puede ser diagnóstico en formas precoces. Si, repetidas las pruebas electrofisiológicas, a los 6

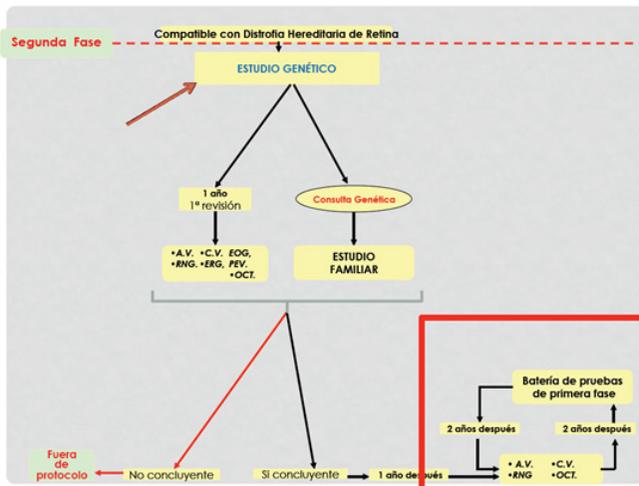
meses como se indica anteriormente, son normales, el caso sale del protocolo y sigue en control por oftalmólogo.

ESTUDIO GENÉTICO.

Entramos en la segunda fase (Figura 3) y todos los pacientes con clínica compatible de Distrofia Retiniana y pruebas electrofisiológicas positivas serán remitidos para estudio a la consulta de genética clínica, ya sea tras la primera valoración oftalmológica o en la revisión de los 6 meses en caso de no ser la primera concluyente. En ésta se realizará:

- Historia con encuesta epidemiológica (Anexo II).
- Árbol genealógico.
- Valoración sincrónica.
- Establecer patrón de herencia.
- Localización de familiares de riesgo.
- Asesoramiento genético.
- Remitir a oftalmología a familiares de riesgo no estudiados.
- Extracción de ADN y envío a un centro de referencia para el estudio molecular. Para ello han de firmar el consentimiento informado que figura como anexo III.
- Inclusión de candidatos que cumplen criterios de estudio multicéntrico en este.

Figura 3



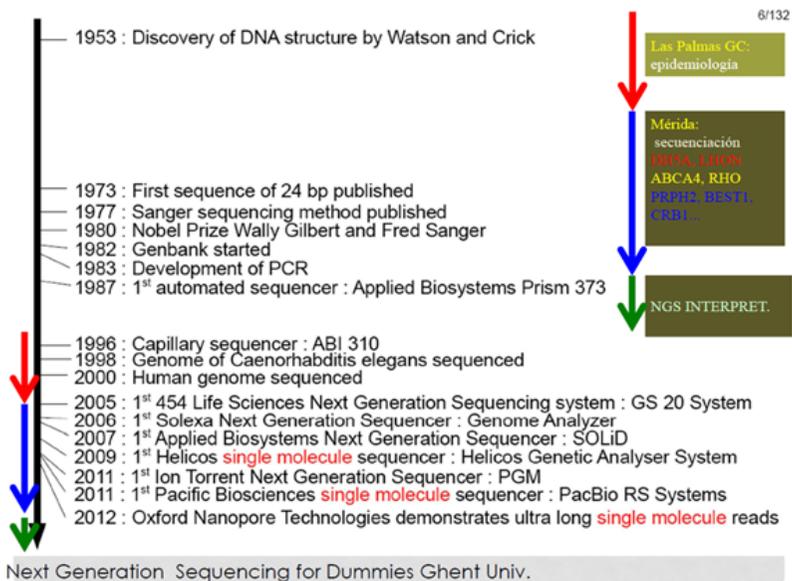
A los casos esporádicos que no son remitidos desde los servicios de oftalmología se les solicitará interconsulta correspondiente para valoración de éstos. El anexo II lo llevará el paciente junto con la hoja de interconsultas con los datos que haya aportado el oftalmólogo a la consulta de genética, en la que se determinará si existe un patrón de herencia claro. En caso de ser así, los familiares de riesgo serán remitidos a la consulta de oftalmología:

—Si las pruebas oftalmológicas son positivas: protocolo.

—Si las pruebas oftalmológicas son negativas: ERG que si es patológico entra en protocolo y si es negativo solo se revisará si aparecen síntomas.

En la Unidad de Genética del hospital de Mérida se están realizando los estudios de análisis de secuencias NGS de los pacientes. Después de estudiar la metodología y ver las posibilidades del laboratorio (Figura 4), se planeo lo único factible en ese momento, ya que no contábamos con un secuenciador NGS en el laboratorio, y que era el envío de las muestras de ADN a un laboratorio externo (Macrogen/Theragen, en Corea del Sur, y Novogene en Hong-Kong) que nos hiciera la secuenciación de Exoma a un precio asequible, nos enviasen los datos crudos del exoma y nosotros analizásemos esos datos mediante una Pipeline informática montada en nuestro laboratorio.

Figura 4



El esquema de dicha Pipeline se puede ver en la Figura 5. Se utilizó un panel básico de 83 genes, más un panel expandido de 265 genes para el filtrado de variantes. De las 159 familias que se han visto hasta la actualidad 4 están pendientes de resultado y 16 no han querido continuar con el estudio, y hemos encontrado resultados positivos en 78 (56%) como queda reflejado en la Tabla 1, y la evolución del estudio desde que comenzamos en 2014. Así mismo, en la Figura 6, se pueden ver dentro del grupo de los 83 genes del panel básico y señalados en rojo ordenados de mayor a menor número de casos, aquellos genes que son responsables de las DR en nuestras familias, con algún caso curioso que ha sido objeto de una reciente publicación (3).

Tabla 1

	2014 56	2019 159
LISTA ESPERA	17	0
PTES. PRUEBAS/ resultado	10	4
NO QUIEREN (No procede)	5	16
CON RESULTADO	24	139-58A
POSITIVOS	6 (25%)	78 (56%)
XLRP	(RPGR)	(RPGR, RS1, CHM)
ADRP	(RHO)	(RHO, SNRNP200, IMPDH1, KIF11, PRPF31, PRPF8, BEST1, PRPH2, CRB1, PROM1, RP1)
ARRP	(CRB1, RDH5)	(CRB1, RDH5, SAG, ABCA4, USH2A, RHO, BEST1, CNGA1, NR2E3, CNGB1, CDHR1, RP1, PROM1, EYS, RDH12)
SINDRÓMICOS	(USH2A, BBS1)	(USH2A, CEP250, BBS1, KIF11, ALMS1)
NEGATIVOS	18	61

Figura 5



Figura 6

<p>GENES INCLUIDOS EN EL PANEL BÁSICO NGS DE DISTROFIAS DE RETINA (83 genes/ 27). HOSPITAL DE MÉRIDA</p> <p>ABCA4 NM_000350 (14.4)</p> <p>USH2A NM_206933 (15)</p> <p>BEST1 NM_004183 (6)</p> <p>BBS1 NM_024649 (4)</p> <p>RHO NM_000539 (4)</p> <p>CNGB1 NM_001297 (3)</p> <p>PROM1 NM_006017 (3)</p> <p>PRPH2 NM_000322 (3)</p> <p>CHM NM_000390 (2)</p> <p>RP1 NM_006269 (2)</p> <p>CRB1 NM_201253 (2)</p> <p>EYS NM_001142800 (2)</p> <p>ALMS1 NM_015120 (1)</p> <p>CDHR1 NM_033100 (1)</p> <p>CEP250 NM_007186 (1)</p> <p>CNGA1 NM_000087 (1)</p> <p>IMPDH1 NM_000883 (1)</p> <p>KIF11 NM_004523 (1)</p> <p>NR2E3 NM_016346 (1)</p> <p>PRPF31 NM_015629 (1)</p> <p>PRPF8 NM_006445 (1)</p> <p>RDH12 NM_152443 (1)</p> <p>RDHS NM_002905 (1)</p> <p>RPGR NM_000328 (1)</p> <p>RS1 NM_000330 (1)</p> <p>SAG NM_000541 (1)</p> <p>SNRNP200 NM_014014 (1)</p>	<p>ABHD12 NM_001042472</p> <p>AIPL1 NM_014336</p> <p>ARL6 NM_17797</p> <p>BBS10 NM_024685</p> <p>BBS12 NM_152618</p> <p>BBS2 NM_031885</p> <p>C2orf71 NM_001029883</p> <p>C8orf37 NM_177965</p> <p>CA4 NM_000717</p> <p>CDH23 NM_022124</p> <p>CEP290 NM_025114</p> <p>CERKL NM_201548</p> <p>CLRN1 NM_174878</p> <p>CNGB3 NM_019098</p> <p>CRX NM_000554</p> <p>DFNB31 NM_015404</p> <p>EFEMP1 NM_001039348</p> <p>ELOVL4 NM_022726</p> <p>FSCN2 NM_001077182</p> <p>FZD4 NM_012193</p> <p>GPR98 NM_032119</p> <p>GUCA1A NM_000409</p> <p>GUCY2D NM_000180</p> <p>LCA5 NM_181714</p> <p>LRAT NM_004744</p> <p>LRP5 NM_002335</p> <p>MERTK NM_006343</p> <p>MFRP NM_031433</p> <p>MKKS NM_018848</p> <p>MYO7A NM_000260</p>	<p>NDP NM_000266</p> <p>NMNAT1 NM_022787</p> <p>NRL NM_006177</p> <p>OFD1 NM_003611</p> <p>OPA1 NM_015560</p> <p>OPA3 NM_025136</p> <p>PCDH15 NM_001142769</p> <p>PDE6B NM_000283</p> <p>PRPF3 NM_004698</p> <p>RAB28 NM_004249 NM_001017979</p> <p>RBP3 NM_002900</p> <p>RD3 NM_183059</p> <p>RGR NM_001012720</p> <p>RLBP1 NM_000326</p> <p>ROM1 NM_000327</p> <p>RP2 NM_006915</p> <p>RP9 NM_203288</p> <p>RPE65 NM_000329</p> <p>RPGRIP1 NM_020366</p> <p>RPGRIP1L NM_015272</p> <p>TIMP3 NM_000362</p> <p>TMEM126A NM_032273</p> <p>TOPORS NM_005802</p> <p>TULP1 NM_003322</p> <p>USH1C NM_005709 NM_153676</p> <p>USH1G NM_173477</p>
---	---	--

PRIMERA REVISIÓN

Cuando las exploraciones y pruebas previas nos indiquen un caso de enfermedad heredo-degenerativa retiniana o en casos dudosos a los 12 meses realizarán las siguientes pruebas:

- AV.
- Retinografía.
- CV no antes del año, ya que los cambios suelen ser del 14% anual.
- Pruebas electrofisiológicas: ERG no antes del año, ya que la pérdida por año está en torno al 16-18%, y tampoco pedirla si el ERG previo es plano.
- PEV.
- OCT en cada revisión, por la alta prevalencia de enfermedad macular quística (EMC) en la RP (aproximadamente un 38%).

Los casos que sigan sin ser concluyentes salen de protocolo, el resto seguirán el orden de revisiones que referimos a continuación.

SEGUNDA REVISIÓN

Al año de la primera, en ella se repetirán únicamente: AV, Retinografía, CV, OCT.

SIGUIENTES REVISIONES

Serán cada 2 años:

- La primera bianual: repetir el protocolo inicial.
- La siguiente bianual: solo AV, retinografía y CV.
- Cada 4 años hacer protocolo inicial completo. La cadencia de las visitas se puede modificar en función de la evolución del cuadro.

TRATAMIENTO

Dado que no existe evidencia científica de que ningún tratamiento sea efectivo en este tipo de patologías se procederá a dar las siguientes recomendaciones verbales:

- Vida sana. Evitar tóxicos
- Tomar dieta rica en verduras y frutas.

—Protegerse de la radiación solar con gafas de sol y gorros o sombreros.

—Se puede considerar la recomendación de ácido docosahexanoico (ADH), ácido graso omega 3 contenido en aceites de pescado, si bien no existe evidencias suficientes sobre su eficacia.

—Filtros de absorción selectiva para el control del deslumbramiento.

—Buena iluminación para la lectura.

—Si forma parte de un síndrome, el tratamiento de la enfermedad subyacente:

—Enfermedad de Refsum: dieta baja en ácido fitánico.

—Abetalipoproteinemia o enfermedad de Bassen-Kornzweig: vitamina A y E.

—Ataxia asociada a RP: vitamina E

—Síndrome de Usher: implante coclear.

SINDROMES ASOCIADOS

No superan el 15%, De ellos:

o75% (Usher) (sordera)

o23% USH tipo I

o52% USH tipo II

o12% Bardet-Biedl (polidactilia, hipogonadismo, retraso mental, distrofia renal)

o15% Otros

oLipofuscinosis.

oSd. de Senior-Loken (compromiso renal)

oSd. de Alstrom (sordera, obesidad, baja talla, diabetes, acantocitosis nigricans)

oSd. de Refsum (sordera, ictiosis, arritmia cardiaca, displasia epifisaria, neuropatía periférica)

oSd. de Noonan

oSd. de Alport (sordera)

oSd. de Hurler (sordera)

oDisplasia espondiloepifisaria congénita (sordera)

oAbetalipoproteinemia (retraso mental).

oSd. de Hallervorden-Spatz: degeneración cerebelosa progresiva, retraso mental moderado).

oSd. de Joubert (retraso mental moderado, movimientos anormales incluyendo apraxia congénita de oculomotores y desorden peroxisomal)

oSd. de Jeune (distrofia torácica asfixiante, distrofia renal)

oEnfermedad de Batten (inicio macular precoz y deterioro mental)

oSd de Kearns-Sayre (patología mitocondrial con Ataxia, miopatía...)

oSd. de Cocayne (retraso mental, piel sensible al sol con cáncer de piel).

Este protocolo ha sido planificado por el Servicio de Programas Asistenciales de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Extremeño de Salud con la colaboración de los Servicios de Oftalmología de los Hospitales de Mérida, Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres, Hospital Infanta Cristina de Badajoz, la Unidad de Genética Clínica del Hospital Materno-Infantil de Badajoz, y la Unidad de Genética del Hospital de Mérida.

Queremos expresar nuestro agradecimiento por la colaboración prestada a la Asociación de Afectados Retinosis Pigmentaria de Extremadura.

COORDINACIÓN

D Francisco Javier Félix Redondo. Servicio de Procesos Asistenciales de la Dirección General de Asistencia Sanitaria.

GRUPO DE TRABAJO:

Dra. Ana Isabel Sánchez de la Morena. Servicio de Oftalmología. Hospital de Mérida.

Dra. Elena Rodríguez Neyla. Servicio de Oftalmología. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres.

Dr. Fernando González González. Servicio de Oftalmología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Dr. Máximo Vicente Guillén Sánchez. Servicio de Neurofisiología. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

Dr. Enrique Galán Gómez. Unidad de Genética Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil / Perpetuo Socorro de Badajoz

Dr. Miguel Fernández-Burriel Tercero. Unidad de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Mérida.

Referencias

<https://sph.uth.edu/retnet/>. Consultado 29 Octubre de 2019).

https://portal.ses.care/gestor_documental?_20_folderId=386364&_20_viewEntries=1&_20_viewFolders=1&_20_struts_action=%2Fdocument_library%2Fview&_20_action=browseFolder&p_p_id=20&p_p_lifecycle=0&_20_entryStart=0&_20_entryEnd=20&_20_folderStart=0&_20_folderEnd=20

Fuster-García C, García-García G, Jaijo T, Fornés N, Ayuso C, Fernández-Burriel M, Sánchez-De la Morena A, Aller E, Millán JM. High-throughput sequencing for the molecular diagnosis of Usher syndrome reveals 42 novel mutations and consolidates CEP250 as Usher-like disease causative. *Sci Rep.* 2018 Nov 20;8(1):17113.

SORDOCEGUERAS: EL SÍNDROME DE USHER

Gema-García-García, Carla Fuster,
Belén García-Bohórquez, José M. Millán

La sordoceguera es el déficit combinado de visión y audición. La persona sordociega no puede apoyarse en la visión para reducir los problemas de audición ni apoyarse en la audición para reducir los problemas de visión. La prevalencia varía muchísimo según los diferentes estudios realizados y según lo que los autores entienden que puede definirse como sordoceguera ya que la definición de ésta varía en función del grado de hipoacusia y de resto visual que tenga la persona. En 1997, el Consorcio Nacional de sordocegueras de Canadá definió la sordoceguera en base al grado de audición y visión tal y como se describe en la Tabla 1.

Existen diferentes causas de sordoceguera, desde las ambientales (edad, meningitis, anoxia, prematuridad, encefalitis, daño cerebral traumático, etc.) hasta las genéticas

Dentro de las de causa hereditaria existen más de 50 síndromes que afectan al sistema visual y auditivo simultáneamente. Sin embargo, el síndrome de Usher es considerado como la causa más frecuente de sordoceguera de causa genética en humanos, siendo responsable de más del 50% de los individuos sordociegos. También está implicado en un 5% de todas las sorderas congénitas y en un 18% de los casos de retinosis pigmentaria (RP). La prevalencia de esta enfermedad varía según el estudio y está estimada en un rango de 3,2 a 6,2 por cada 100.000. En España se estima en un 4,2/100.000 nacidos vivos.

Históricamente el síndrome de Usher se ha dividido en tres tipos clínicos, todos manifestando hipoacusia neurosensorial asociada a una pérdida visual, debida a la RP. Además, en algunos casos aparecen problemas vestibulares. Los tres tipos son principalmente clasificados según la gravedad y progresión de la hipoacusia y la presencia o ausencia de alteración vestibular (Tabla 2).

Sin embargo, hay algunos pacientes en los que las manifestaciones clínicas no encajan exactamente con las características de los tres grupos definidos, clasificándose como síndrome de Usher atípico.

Síndrome de Usher tipo 1

El síndrome de Usher tipo 1 (USH1) es la forma más grave de la enfermedad y está caracterizado por hipoacusia neurosensorial congénita y estable, de carácter severo a profundo, con una audición residual solo en frecuencias bajas. Típicamente, estos pacientes pierden los restos de audición a lo largo de su primer año de vida, de forma que no serán capaces de desarrollar el habla, a menos que sean tratados con un implante coclear.

Además, el USH1 se caracteriza por una hiporreflexia vestibular. La afectación del aparato vestibular se refleja ya en el primer año de vida de los niños, presentando éstos un retraso en el desarrollo motor.

La pérdida visual en pacientes con síndrome de Usher está causada por RP, siendo el primer signo la falta de adaptación a la oscuridad, seguida de una distrofia retiniana que afecta inicialmente a los bastones, resultando en una “visión en túnel”. En los pacientes USH1 los primeros signos de ceguera nocturna aparecen en la primera década de vida y la RP suele ser diagnosticada a mediados de la segunda. Sin embargo, existen pacientes con un USH atípico, que presentan una RP lentamente progresiva y con un diagnóstico más tardío. En el curso de la enfermedad se desarrollarán anomalías en el fondo de ojo, con depósitos de pigmentos y estrechamiento de los vasos sanguíneos. Un estudio de 1995 mostró que las lesiones en la fovea son más prevalentes en USH1 comparado con USH2. Además, se observa

una alta frecuencia de cataratas en los tres tipos de síndrome de Usher.

Síndrome de Usher tipo 2

El síndrome de Usher tipo 2 (USH2) es el tipo clínico más frecuente y, en general, menos grave que el USH1. El grado de hipoacusia incrementa de moderada en frecuencias bajas, a severa en frecuencias más elevadas, tendiendo a permanecer estable. Aunque la pérdida auditiva es congénita, ésta puede ser detectada en una etapa más tardía, cuando los niños empiezan a presentar problemas en el desarrollo del lenguaje. No obstante, dado el grado de hipoacusia que padecen, son capaces de desarrollar el habla y poder comunicarse. Además, el grado de audición puede mejorar notablemente mediante el uso de audífonos. La función vestibular es normal, por lo que los niños no sufren alteraciones en su desarrollo motor.

Los síntomas de la RP se manifiestan habitualmente de forma más tardía en los USH2, generalmente en la segunda década de vida, es decir unos 6-8 años más tarde en comparación a los USH1. Sin embargo, la edad de inicio de la RP puede variar enormemente dentro de los USH1 y USH2, pudiendo haber solapamientos entre ambos tipos. Se ha sugerido que un diagnóstico más temprano de la RP en los casos USH1, comparado a los USH2, es debido que éstos padecen una sordera profunda combinada con una alteración de la función vestibular, por lo que los pacientes USH1 dependen más de su visión para su orientación. El rango y grado de la pérdida visual es muy variable inter e intrafamiliarmente, pero generalmente tiende a progresar de forma más lenta que los USH1.

Síndrome de Usher tipo 3

Los pacientes con síndrome de Usher tipo 3 (USH3), sufren una hipoacusia neurosensorial postlingual y progresiva, pudiendo aparecer desde la primera a la tercera década de vida. En etapas

iniciales el grado de pérdida auditiva es similar al USH2, con un mayor impacto en las frecuencias elevadas. La progresión es muy variable, pero en la mayor parte de los casos se llega a una sordera profunda. Los niveles de audición permanecen generalmente normales durante la etapa de adquisición del lenguaje, de forma que estos niños no tienen problemas para desarrollar el habla. La presencia de alteración en la función vestibular es variable, encontrándose en un 50% de los pacientes USH3. Raramente se observa una ausencia completa de la función vestibular, y no se sabe con certeza si la alteración progresa o no.

Genes y proteínas implicados en el síndrome de Usher

Acabamos de ver que el síndrome de Usher es heterogéneo clínicamente, pero también lo es a nivel genético, ya que cada tipo clínico puede a su vez dividirse en subtipos genéticos. Hasta el momento se han descrito 6 genes para el USH1, tres para el USH2 y un único gen para el USH3 (Tabla 3).

Además, en 2010, se describió la implicación del gen PDZD7 en el síndrome de Usher, bien en un modelo de digenismo junto al gen ADGRV1 o como modificador, agravando el fenotipo retiniano en pacientes con mutaciones en USH2A.

La publicación de estudios sobre la localización e interacciones de las proteínas codificadas por los genes Usher, ha puesto en evidencia la existencia de una red proteica constituida por estas proteínas, conocida como “interactoma Usher”. Esta red la encontraríamos tanto en la retina como en el oído interno, donde desempeñan un papel esencial para el correcto funcionamiento de ambos sistemas.

Diagnóstico molecular del síndrome de Usher

La secuenciación de nueva generación (NGS del inglés Next Generation Sequencing) ha supuesto una revolución en el diagnóstico de las enfermedades genéticamente heterogéneas.

La aplicación de un panel que incluye los 10 genes responsables de síndrome de Usher más 3 genes asociados (HARS, PDZD7, CEP250) ha permitido diagnosticar genéticamente a casi el 100% de los casos con síndrome de Usher tipo 1 y más del 80% de los casos tipo 2. El síndrome de Usher tipo 3 es frecuente en algunas poblaciones endogámicas como en Finlandia y entre los judíos Askenazi, pero es muy poco prevalente en España. Entre los casos tipo 1, el gen más frecuente es MYO7A que cuenta para más del 50% de los casos, le siguen en prevalencia, CDH23 y PCDH15. Para el tipo 2, el gen USH2A está implicado en casi el 80% de los casos. Esta distribución por genes es muy similar en todas las poblaciones europeas estudiadas (Figuras 1A y 1B).

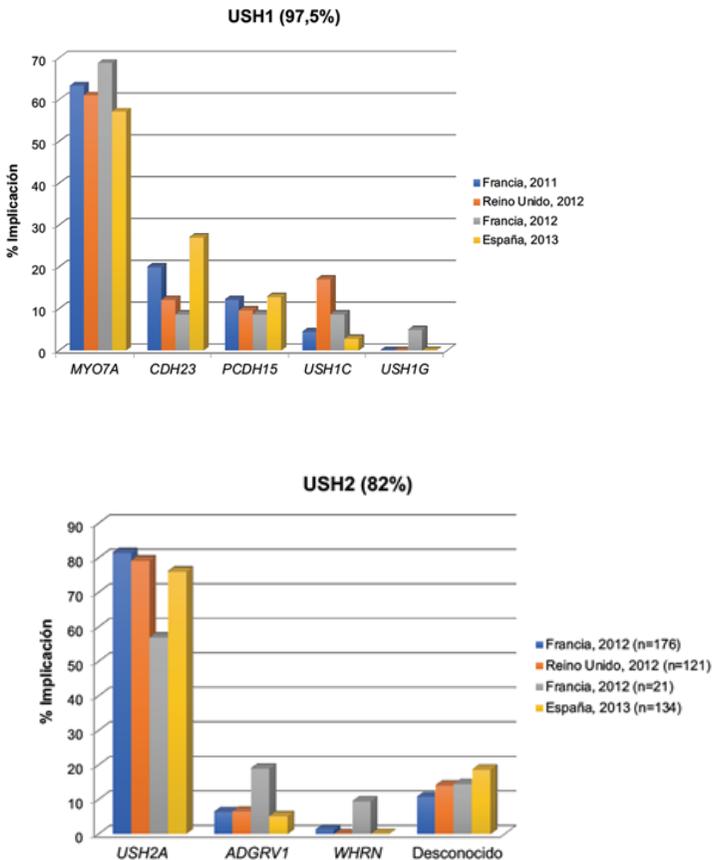


Figura 1B. Frecuencia de los genes responsables en el síndrome de Usher tipo 2.

Tratamientos para el síndrome de Usher

El síndrome de Usher afecta principalmente a los órganos de la visión y la audición. Actualmente, no existe ninguna cura para el síndrome de Usher. Sin embargo, se están desarrollando distintos tipos de estrategias para mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Tratamiento contra la hipoacusia

En la hipoacusia neurosensorial el órgano afectado es el órgano de Corti, situado en el oído interno. Dependiendo el grado de hipoacusia que presente el paciente, existen diferentes tipos de estrategias:

1. Audífonos: se suele usar en pacientes que padecen sorderas de leve a moderada (USH2). Este aparato electrónico permite la amplificación de los sonidos.

2. Implantes cocleares: se suelen utilizar en pacientes que presentan una sordera congénita profunda (USH1) o progresiva que deriva en profunda (USH3). Es un pequeño dispositivo electrónico que se implanta mediante cirugía y sustituye de manera artificial al órgano de Corti.

Perspectivas de terapia para la retinosis pigmentaria

La retinosis es una degeneración progresiva, para la que todavía no existe tratamiento. Sin embargo, las características anatómicas de la retina como son su accesibilidad y su barrera interna, que limitan la difusión de sustancias o vectores al resto del organismo, hacen que los avances en la terapia contra esta enfermedad sean muy prometedores.

Dependiendo el estadio de la enfermedad donde nos encontremos, las estrategias aplicables son distintas. En estadios tempranos, se puede llevar a cabo tanto la aplicación de factores que ralenticen el proceso de degeneración, como son los factores neurotróficos, como la terapia génica o implantes de retina. En

etapas finales, únicamente se podría aplicar los trasplantes de retina, debido al deterioro que presentan los fotorreceptores.

1.Terapias farmacológicas: se están ensayando moléculas neuroprotectoras como algunos factores neurotróficos que protegen a los fotorreceptores de los procesos de muerte celular que desencadena la RP. También se están ensayando fármacos que retrasan la degeneración de la retina como la minociclina, mioricina, dexametasona, anti-TNF α o el estabilizador de HIF-1 α DMOG. Estas terapias están dirigidas a tratar la RP independientemente de la mutación responsable. Por último, se ha ensayado un fármaco, PTC124, que es específico para mutaciones que dan lugar a una proteína truncada.

2.Terapia génica: se basan en la sustitución o reparación del gen que presenta la mutación, por lo tanto, es necesario conocer cuál es el gen mutado en cada paciente. Se están realizando estudios preclínicos mediante varias aproximaciones, reemplazamiento del gen mutado por uno normal, oligonucléotidos antisentido o edición génica mediante CRISPR.

Recientemente, se ha llevado a cabo un ensayo clínico con un lentivirus que contiene el gen MYO7A denominado SAR421869 en pacientes con mutaciones en dicho gen. Este ensayo se abandonó en septiembre de 2019, no por problemas de bioseguridad sino porque el patrocinador del estudio decidió no continuar con el desarrollo del producto. Ha comenzado otro para determinar la seguridad a largo plazo, tolerabilidad y actividad biológica del UshStat con características similares al anterior también para pacientes con mutaciones en MYO7A.

En 2018 comenzó un proyecto del programa Horizonte 2020 de la Unión Europea en el que participan la Fundación Jiménez Díaz de Madrid y el Hospital La Fe de Valencia y en el que se ensayará un tipo de terapia que se denomina terapia génica dual también para pacientes con mutaciones en el gen MYO7A.

Este mismo año, ha comenzado un ensayo clínico en fase I/II basado en la tecnología de oligonucléotidos antisentido para pacientes con síndrome de Usher tipo 2 y con mutaciones en el exón 13 del gen USH2A.

3. Terapia celular: No existe una terapia celular específica para el síndrome de Usher, pero sí hay estudios donde se usa la terapia

celular (comúnmente conocida como terapia con células madre) como aproximación al tratamiento de las distrofias de retina. Hay varios ensayos clínicos en marcha con células mesenquimales de médula ósea, de células troncales de cordón umbilical para la RP o de células embrionarias humanas derivadas a epitelio pigmentario de la retina. Los principales problemas para este tipo de terapia son encontrar un linaje celular o un tejido a partir del cual se puedan derivar las células que se desea reponer, los problemas que conllevan la desdiferenciación como la reprogramación de estas células troncales y la funcionalidad de las mismas.

4. Prótesis de retina: En las etapas finales de las DR apenas queda resto visual y ninguna de las terapias anteriores es útil. En estos casos, se está experimentando con cierto tipo de prótesis artificiales, cámaras que conectan directamente con microchips electrónicos implantados en la retina y que permiten al menos la percepción de luz y la distinción de algunas formas.

Bibliografía recomendada

Millán JM, et al. An update on the genetics of usher syndrome. *J Ophthalmol.* 2011; 2011:417217.

Besnard T, et al. Experience of targeted Usher exome sequencing as a clinical test. *Mol Genet Genomic Med.* 2014 Jan;2(1):30-43

Fuster-García C, et al. High-throughput sequencing for the molecular diagnosis of Usher syndrome reveals 42 novel mutations and consolidates CEP250 as Usher-like disease causative. *Sci Rep.* 2018 Nov 20;8(1):17113

DiCarlo JE, et al. Gene therapy and genome surgery in the retina. *J Clin Invest.* 2018 Jun 1;128(6):2177-2188.

Williams DS, et al. Gene therapy approaches for prevention of retinal degeneration in Usher syndrome. *Gene Ther.* 2017 Feb;24(2):68-71

Tabla 1. Definición de la sordoceguera en base al grado de audición y visión según el Consorcio Nacional de sordocegueras de Canadá

Grado de visión	Grado de audición				
	Audición normal	Duro de oído: leve (26-55 dB) a moderada (56-70 dB)	Sordera: severa a profunda (71-90 dB)	Sordera progresiva	Neuropatía auditiva
Visión normal	Normal para ambos	Discapacidad auditiva	Discapacidad auditiva	Depende del grado	Discapacidad auditiva
Baja visión AVMC: 20/70	Discapacidad visual	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera
Ceguera legal	Discapacidad visual	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera
Pérdida de visión progresiva	Depende del grado	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera
Discapacidad visual cortical	Discapacidad visual	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera	Sordoceguera

Tabla 2. Clasificación clínica del Síndrome de Usher.

	Síndrome de Usher tipo 1	Síndrome de Usher tipo 2	Síndrome de Usher tipo 3
Pérdida auditiva	Severa a profunda	Moderada a severa	Variable
	Congénita	Congénita	Postlingual
	Estable	Estable	Progresiva
Inicio de la RP	Antes de la pubertad	Después de la pubertad	Variable
Función vestibular	Arreflexia vestibular	Normal	Variable

Tabla 3. Loci, genes y proteínas identificados en el síndrome de Usher.

Tipo clínico	Locus	Localización cromosómica	Gen	Proteína
USH1	USH1B	11q13.5	<i>MYO7A</i>	miosina VIIa
	USH1C	11p15.1	<i>USH1C</i>	harmonina
	USH1D	10q22.1	<i>CDH23</i>	cadherina 23
	USH1F	10q21.1	<i>PCDH15</i>	protocadherina 15
	USH1G	17q25.1	<i>USH1G</i>	SANS
	USH1J	15q24	<i>CIB2</i>	calcium and integrin binding protein 2
USH2	USH2A	1q41	<i>USH2A</i>	usherina
	USH2C	5q14.3	<i>ADGRV1</i>	Adhesion G Protein-Coupled Receptor V1
	USH2D	9q32	<i>WHRN</i>	whirlina
USH3	USH3A	3q25.1	<i>CLRN1</i>	clarina 1

CAPÍTULO 5

ENFERMERMEDES DE RETINA

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTO INTRAVÍTREO Y SISTÉMICO EN RETINITIS PIGMENTOSA.

Johnny Di Pierdomenico, Diego García-Ayuso,
Marta Agudo-Barriuso, Manuel Vidal-Sanz, María-
Paz Villegas Pérez.

Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia,
(IMIB-Arrixaca) Murcia, Spain.

Introducción: La Retinosis Pigmentaria (RP) es la más frecuente de las enfermedades hereditarias de la retina según la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Se trata de una distrofia de la retina externa producida por la muerte progresiva de fotorreceptores (FR) por apoptosis que afecta inicialmente a los bastones y que termina dañando también a los conos lo que finalmente conduce a la ceguera legal de estos pacientes.

Las células microgliales son las células inmunes residentes del sistema nervioso central, incluyendo la retina. En las retinas sanas, estas células están localizadas en la capa de fibras nerviosas, en la capa de células ganglionares, y en ambas capas plexiformes. Después de una lesión o infección, las células microgliales se activan, cambian su morfología a ameboide y migran hacia la zona de afectada por la lesión/infección. Además, se cree que las células microgliales activadas contribuyen de manera activa a la degeneración de los fotorreceptores en enfermedades como la RP.

Actualmente se ha demostrado en varios modelos animales de degeneración retiniana el rescate morfológico y/o funcional de los fotorreceptores después del tratamiento con diferentes factores tróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro

(BDNF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (FGF2).

El objetivo de este estudio ha sido analizar los efectos neuroprotectores de diferentes factores neurotróficos inyectados intravítreos y/o de inyecciones intraperitoneales de minociclina durante el primer período de degeneración retiniana en dos modelos animales de retinosis pigmentaria con diferentes etiologías las ratas P23H-1 las ratas Royal College of Surgeons (RCS).

La cepa de rata P23H tiene una mutación autosómica dominante en el gen de la rodopsina que causa, primero, la degeneración de los bastones y, secundamente, de los conos. Las ratas del RCS sufren una mutación del gen MERKT, un receptor de tirosinasa quinasa necesario para que el epitelio pigmentario de la retina pueda fagocitar los segmentos externos de los fotorreceptores, que desencadena la degeneración simultánea de los bastones y de los conos. Es importante precisar que los mismos defectos genéticos que encontramos tanto en las P23H como en las RCS se pueden encontrar en los pacientes humanos con RP.

En los métodos de este estudio los animales recibieron un tratamiento que comenzó a los 10 días de edad (P10) para la cepa P23H-1 y a los 33 (P33) días edad para la cepa RCS. El tratamiento consistía en una inyección intravítrea (IVI) de diferentes factores neurotróficos (CNTF, bFGF o PEDF), inyecciones intraperitoneales (IP) diarias con minociclina o una combinación de ambos (IVI de bFGF e IP minociclina). Los animales fueron sacrificados a P21 (P23H-1) y a P45 (RCS), y se realizaron secciones trasversales en criostato de las retinas que fueron inmunodetectadas con anticuerpos contra C-arrestina, rodopsina o Iba1 para detectar los conos, los segmentos externos de los bastones y las células de microglía. Finalmente, todas las secciones se tiñeron con DAPI para marcar los núcleos celulares. Se evaluó cualitativamente la morfología de los segmentos externos de los fotorreceptores y se cuantificaron de forma semiautomática las células de microglía en todas las capas de la retina y las filas de núcleos DAPI+ en la capa nuclear externa (CNE).

Resultados: Comparado con los animales controles observamos que todos los tratamientos utilizados mejoraron la morfología de los segmentos externos de los fotorreceptores en ambos modelos. Sin embargo, solamente los tratamientos con bFGF y minociclina aumentaron significativamente y en proporciones similares la supervivencia de los fotorreceptores (número de filas de núcleos en la CNE). Además, observamos un efecto aditivo cuando se combinaban ambos tratamientos (minociclina + bFGF).

Al analizar el número de células microgliales presentes en las diferentes capas de la retina se observó que el antibiótico minociclina inhibe la migración de células de microglía desde las capas internas de la retina hacia las externas, mientras que el resto de los tratamientos no tuvieron efecto significativo en las células de microglía.

Conclusiones: El tratamiento combinado de bFGF y minociclina tiene un efecto neuroprotector, que es aditivo, cuando se administra a animales con degeneración hereditaria de los fotorreceptores. Esto indica que el mecanismo de protección celular de ambas sustancias es diferente, y posiblemente la vía de protección de la minociclina pase por la inhibición de las células de microglía

LA VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD DE FABRY: UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA

Irene San Román Monserrat, María Elena Rodríguez González-Herrero, Juan Román Gimeno Blanes y Andrea Sodi

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry es una rara enfermedad hereditaria por depósito lisosomal^(1,2,3) con afectación sistémica. Se origina cuando mutaciones en el gen GLA ocasionan una actividad deficiente de la enzima alfa galactosidasa A (AGA). Esto conduce al depósito generalizado de sustancias glicolípídicas no metabolizadas en múltiples órganos y sistemas. Destaca la afectación de los sistemas cardiovascular, renal, sistema nervioso (central y periférico), piel y sistema ocular. El depósito es precoz, extenso y progresivo y tiene especial predilección por los vasos de pequeño calibre. Provoca la insuficiencia prematura y, dejada a su historia natural, el fracaso de múltiples órganos⁽⁴⁻¹³⁾:

- Insuficiencia renal a partir de la segunda ó tercera década, inicialmente como proteinuria pero llegando a precisar diálisis en torno a los 50años. La insuficiencia renal terminal secundaria a nefropatía por enfermedad de Fabry, en ausencia de contraindicaciones, es indicación de trasplante renal y suele de hecho presentar mejor pronóstico que el trasplante indicado por nefropatía diabética ó hipertensiva, probablemente debido a la edad más joven de los pacientes afectados.

• Insuficiencia cardiaca por miocardiopatía hipertrófica de inicio tardío e insuficiencia cronotropa con arritmias y otras alteraciones

del sistema de conducción, todo lo cual se relaciona con muerte súbita de origen cardiaco, con frecuencia en adultos jóvenes en torno a la cuarta década.

- La devastadora aparición de ictus a edad joven, antes de los 50 años tanto isquémicos como hemorrágicos, con predilección por la circulación cerebral posterior, así como una forma característica de neuropatía periférica distal.

- La afectación de riñón, corazón y cerebro que suele presentarse en la edad adulta es precedida por denominadas manifestaciones clásicas de la enfermedad de Fabry. Estas manifestaciones son precoces, suelen estar presentes ya en la primera infancia y la adolescencia y se producen por depósito en piel, fibras nerviosas periféricas y sistema ocular:

- En vasos de la piel: de forma localizada, simulando angiomas, sobre todo en la región entre el ombligo y los muslos, son los denominados angiokeratomas de la “zona del bañador”. Pero también de forma difusa, por ejemplo a nivel facial, originando un aspecto facial con rasgos toscos, similares a los del gigantismo ó acromegalia.

- En las fibras nerviosas de menor tamaño que van a la piel originando dolor neuropático acral, en palmas y plantas (acroparestesias) y alteraciones en la sudoración con hipo e hiperhidrosis.

- Por último los glicolípidos no metabolizados se depositan también de forma clásica, extensa y precoz en el sistema ocular. Todo el sistema ocular está afectado en la enfermedad de Fabry.

Es clásica la afectación corneal, en forma de unas sutiles estriaciones en forma de espiral ó “bigote de gato” en el espesor de la córnea. Se denomina córnea verticillata y sólo es visible tras un examen cuidadoso con lámpara de hendidura, preferiblemente por un oftalmólogo entrenado. Hemos de decir que si bien es una afectación característica de la afectación ocular por la enfermedad de Fabry, debe diferenciarse de otras alteraciones corneales relacionadas por ejemplo con la toma de fármacos (amiodarona, fenotiacinas, cloroquina, tamoxifeno) ó con enfermedades oculares intrínsecas de la córnea (queratopatía en huracán¹⁴). No afecta a la agudeza visual. La importancia de estas alteraciones corneales radica en su valor diagnóstico: una

vez realizado el oportuno diagnóstico diferencial, el hallazgo de cornea verticillata en un paciente en el adecuado contexto clínico, obliga a descartar enfermedad de Fabry¹⁵.

- Se han descrito opacidades lenticulares y cataratas anteriores inespecíficas en pacientes con enfermedad de Fabry. La catarata posterior en rayo (“spoke-like”) se considera específica de la enfermedad de Fabry, aunque es infrecuente¹⁶.

- No obstante una buena parte de las manifestaciones de afectación ocular, y, en particular aquéllas que afectan a la retina, se relacionan con la ya mencionada afectación de la vasculatura de pequeño tamaño, esta vez a nivel ocular: es característica la tortuosidad de los vasos de pequeño calibre en todo el sistema ocular^(17,18,19). Así, encontramos tortuosidad de los vasos palpebrales, más evidente en el párpado superior, tortuosidad de los vasos conjuntivales y por último- como veremos con relevancia pronóstica- tortuosidad de los vasos de la retina, tanto arteriales como venosos. Michaud propuso recientemente el incremento de la tortuosidad de los vasos del párpado superior como un signo de oftalmopatía Fabry que debería ser rutinariamente evaluado. En su estudio de 2013⁽²⁰⁾ desarrolló un protocolo para la evaluación y clasificación de este signo. Clasificó la tortuosidad del párpado superior de nula a severa dependiendo de la presencia ó ausencia y de la extensión de vasos tortuosos en la superficie del párpado superior, y también dependiendo de la asociación con telangiectasia y/ó microaneurismas. Las anomalías de los vasos conjuntivales consisten en un aumento de la tortuosidad, a veces asociado a dilataciones aneurismáticas. Presumiblemente, el aumento de la tortuosidad de los vasos palpebrales, conjuntivales y retinianos es secundario a la pérdida de resistencia de la pared vascular a la presión hidrostática ejercida por el torrente sanguíneo, como consecuencia del depósito en las células del endotelio vascular de glicolípidos no metabolizados⁽¹⁸⁾. Debemos remarcar no obstante que el aumento de la tortuosidad vascular conjuntival no es un signo específico ni patognomónico de la oftalmopatía Fabry, pudiendo observarse en la enfermedad diabética ocular, la anemia de células falciformes el mieloma múltiple y otras enfermedades oculares y sistémicas.

Se han descrito otras manifestaciones infrecuentes de la oftalmopatía Fabry. Entre ellas se incluyen los desórdenes oclusivos retinianos ^(21, 22), la neuropatía óptica isquémica, la uveítis y la neovascularización coroidea ⁽²³⁾, y la quémosis conjuntival ⁽²⁴⁾. Estudios recientes publicados en Mayo de 2017 y Enero de 2018 encontraron linfangiectasia conjuntival en 11/13 pacientes (85%) con fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry. 12/13 pacientes (92%) tenían evidencia de ojo seco, sintomático en 9 de ellos y asociando linfedema en 10 ⁽²⁵⁾.

Por tanto existen distintos signos de oftalmopatía Fabry bien definidos e identificables. Así, podemos intuir que el sistema ocular actuaría como una excelente ventana para auxiliar al médico clínico en el diagnóstico precoz y estratificación pronóstica de los pacientes con enfermedad de Fabry. En esta intuición basamos el principal objetivo del trabajo que ahora presentamos.

OBJETIVOS

Con nuestro estudio perseguíamos dos objetivos:

1. Caracterización clínica exhaustiva a nivel sistémico y oftalmológico una gran familia con 10 portadores de la mutación p.M187R/ g7219 T>G en el gen GLA ⁽³⁰⁾.
2. Identificar posibles correlaciones entre los hallazgos clínicos oftalmológicos (con especial atención a la tortuosidad de los vasos retinianos) y el grado de severidad sistémica.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Una vez diagnosticado el caso índice se procedió al estudio en cascada de los familiares en primer grado que lo aceptaron, previo consentimiento informado. El estudio constaba de dos grandes partes: 1) Evaluación sistémica exhaustiva solicitando determinación de niveles de actividad enzimática de AGA en plasma y linfocitos en los familiares varones con sospecha clínica de enfermedad de Fabry tras dicha evaluación y estudio para detección de la mutación p.M187R/ g7219 T>G en aquéllos

varones con actividad de AGA baja. Para las mujeres con sospecha clínica de enfermedad de Fabry y en las portadoras obligadas se procedía directamente a estudio genético. 2) Evaluación oftalmológica exhaustiva evaluando tanto polo anterior como posterior con especial atención a la tortuosidad vascular retiniana que se examinaba desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Detallamos abajo los componentes de la evaluación sistémica y oftalmológica.

Evaluación sistémica

Se iniciaba con una anamnesis y exploración física dirigidas hacia signos y síntomas de enfermedad de Fabry, se obtenía una analítica general de sangre, incluyendo hormonas tiroideas y una analítica de orina con anormal y sedimento de orina.

Desde el punto de vista cardiológico se solicitaba electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico bidimensional. Si estaba indicado por las pruebas anteriores, en caso de hallazgos patológicos ó dudosos se solicitaba Holter y/ó resonancia cardíaca con gadolinio y/ó ergometría.

Desde el punto de vista nefrológico se solicitaba, además del ya mencionado análisis básico de orina y sedimento de orina, ecografía nefrourológica, medición de proteinuria en spot de orina y/ó orina de 24horas y si indicado por las pruebas anteriores se practicaba biopsia renal previo consentimiento informado.

Desde el punto de vista neurológico, en pacientes con clínica sugestiva de enfermedad cerebrovascular a la valoración ó previa, se solicitaba TAC encefálico simple y/ó resonancia magnética encefálica y audiometría. Si indicado por las pruebas anteriores se solicitaba: ecografía+doppler de troncos supraaórticos, ecocardiograma transtorácico si no hecho previamente. En pacientes con clínica sugestiva de acroparestesias se solicitaba electoneurograma.

Desde el punto de vista dermatológico se procedía a anamnesis e inspección dermatológica completa con especial atención a la “zona del bañador” para despistaje de angiokeratomas. En caso

de dudas diagnósticas ó si indicado por lo anterior se procedía a biopsia cutánea previo consentimiento informado.

Evaluación oftalmológica

—*Anamnesis oftalmológica* dirigida con especial atención a los tratamientos farmacológicos previos recibidos con potencial toxicidad corneal (amiodarona, flecainida, cloroquina, fenotiazinas, tamoxifeno) y hacia el diagnóstico diferencial con otras queratopatías (queratopatía “en huracán”) y otras enfermedades oculares ó sistémicas que pueden asociar signos oculares similares a los descritos en la oftalmopatía Fabry (por ejemplo, otras enfermedades que asocian tortuosidad vascular retiniana como enfermedad diabética ocular, la anemia de células falciformes el mieloma múltiple y otras enfermedades oculares y sistémicas).

—*Refractometría y medición de la agudeza visual con determinación de la mejor agudeza visual corregida. Medición de la presión intraocular*

—*Evaluación y Biomicroscopía del segmento anterior* con examen con lámpara de hendidura por oftalmólogo entrenado en detectar oftalmopatía Fabry, incluyendo inspección de la tortuosidad de los vasos del párpado superior y de los vasos conjuntivales: La inspección de la tortuosidad de los vasos del párpado superior fue llevada a cabo según el protocolo de Michaud de 2013₍₂₀₎. Se empleaba una cámara digital para la toma de imágenes del párpado superior utilizando inicialmente una iluminación difusa sobre un fondo claro y posteriormente se magnifican dichas imágenes. Se indicaba al paciente que cerrara los ojos. Se examinaba cuidadosamente la vasculatura de cada párpado superior del lado nasal al lado temporal. Se anotaba y documentaba gráficamente la presencia de cualquier tortuosidad ó microaneurisma. Una vez que se tomaban, magnificaban y analizaban las imágenes, se procedía la clasificación según la gravedad de los hallazgos, para lo que se empleó la clasificación propuesta por Michaud en 2013, reflejada en la tabla 1₍₂₀₎ (ver abajo tabla).

—*Biomicroscopía del segmento anterior (examen con lámpara de hendidura)*

La biomicroscopía del segmento anterior se iniciaba bajo una iluminación difusa, de baja a media intensidad, una magnificación baja y un ángulo de 45°. El objetivo era llevar a cabo un examen general del segmento anterior y evaluar la tortuosidad de los vasos conjuntivales. Posteriormente el haz de luz se dirigía hacia la región corneal con un ángulo de 30° a 45°. Focalizando el prisma en la región corneal se pretendía evaluar la presencia de cornea verticillata ó de otras opacidades corneales ó lenticulares. Se realizaba un examen de cada ojo.

—Retinografía

Se realizaba una retinografía bilateral centrada en la mácula de cada ojo del individuo previa inducción de midriasis con gotas de tropicamida al 1% (0'1ml cada 10 minutos). Se obtenían fotografías digitales del polo posterior y del área circundante mediante una cámara fundoscópica digital centrada en la mácula (VISUCAM PRO Zeiss) y se evaluaba de forma cualitativa la presencia y grado de tortuosidad de los vasos retinianos.

—Tomografía de Coherencia Óptica

La Tomografía de Coherencia Óptica se realizaba utilizando un tomógrafo de alta definición de dominio espectral (Zeiss Cirrus HD OCT model 5000) centrado en la mácula y el nervio óptico de cada ojo del individuo.

—Cuantificación asistida por ordenador de la tortuosidad de los vasos de la retina

Se emplearon los tres parámetros propuestos por Sodi et al en su trabajo de Acta Ophtalmologica de 2013(29): Suma de ángulos métricos (SOAM), Producto Ángulo Distancia (PAD) e Índice Triangular (el parámetro Distancia Relativa no alcanzó significación estadística en el trabajo arriba mencionado de 2013 de Sodi et al⁽²⁹⁾, por lo que sólo los otros tres parámetros fueron elegidos. Se llevó a cabo un análisis semiautomatizado de las imágenes digitalizadas en color de las retinografías. Se utilizó un software específicamente diseñado con este propósito. Un oftalmólogo especializado en oftalmopatía Fabry seleccionaba manualmente de cada retinografía los 5 vasos más tortuosos, y de éstos los 5 segmentos más tortuosos. Posteriormente, sobre

estos segmentos digitalizados operaba el software informático: de forma automática el software calculaba para cada punto del segmento previamente seleccionado un valor de SOAM, PAD y TI, aplicando una función matemática. De esa manera, se obtenía un solo valor de SOAM, PAD y TI para cada uno de los 5 segmentos. El valor de SOAM, PAD y TI definitivo para cada ojo resultaba de calcular la media de esos 5 valores, uno de cada segmento.

Como antes se ha mencionado, en caso de que el estudio anterior sistémico y oftalmológico sugiriera datos compatibles con enfermedad de Fabry se solicitaba el estudio de actividad de AGA en plasma y linfocitos en varones. Para los varones con actividad de AGA baja se solicitaba despistaje de la mutación p.M187R en GLA. En el caso de las mujeres con sospecha de enfermedad de Fabry se solicitaba directamente el estudio genético (en virtud al fenómeno de inactivación al azar del cromosoma X, la determinación de actividad de AGA puede dar resultados falsos negativos en las mujeres portadoras).

Respecto al estudio genético las muestras de DNA se obtenían de sangre periférica. Se secuenciaron los 7 exones del gen GLA para el caso índice, incluyendo las fronteras intrón/exón. En el caso de los familiares del probando, sólo se amplificaba el exón 4 para identificación de la mutación familiar ya conocida. Los resultados eran confirmados con una segunda muestra de sangre en todos los individuos.

En aquéllos pacientes con enfermedad de Fabry confirmada genéticamente, se utilizaban los datos recogidos de la evaluación sistémica y oftalmológica para el cálculo del Índice de Severidad de Mainz (MSSI) en sus variantes clásica y FOS, ambas compuestas por cuatro subíndices: subíndice de severidad general, subíndice de severidad cardiaca, subíndice de severidad renal y subíndice de severidad neurológico. De esta manera, tras la evaluación sistémica y oftalmológica y el cálculo del MSSI ya se disponía de datos cuantitativos para las dos variables principales en estudio: severidad sistémica, con el MSSI y tortuosidad vascular retiniana (TVR) con los valores de SOAM, PAD y TI para el ojo derecho de cada paciente.

Para el análisis estadístico de los datos en el caso de variables continuas se empleó la media \pm desviación estándar. Para las

frecuencias se empleó el porcentaje. Para la comparación entre variables continuas en varones y mujeres se empleó el test de Kruskal-Wallis. Para la correlación entre índice de Severidad de Mainz y parámetros de tortuosidad de los vasos de la retina se empleó el test de Pearson. Se empleó la correlación lineal para la identificación de predictores del MSSl. Se empleó el programa SPSS (versión 15.0; SPSS Inc, Chicago, IL) para el análisis estadístico. Se definió un valor de p de 0'05 para la significación estadística.

RESULTADOS:

Caso Índice:

El estudio familiar se inició a raíz del diagnóstico del caso índice. Se trataba de un varón que a los 50 años debutó con clínica de hemiparesia izq y síndrome vertiginoso bruscos siendo diagnosticado de ictus isquémico hemibulbar derecho. En el electrocardiograma se observó una fibrilación auricular de tiempo de evolución indeterminado con alteraciones asociadas de la repolarización y el ecocardiograma mostró una hipertrofia concéntrica de 16mm de espesor máximo con disfunción sistólica moderada. El paciente tenía antecedentes de hipertensión arterial de unos 15 años de evolución e insuficiencia renal crónica grado 3Aa2 (TFG-MDRD4: 47'8ml/min). En la ecografía abdominal se detectaron múltiples quistes parapiélicos bilaterales asintomáticos. El paciente también refería disnea de esfuerzo, vértigo ocasional, dolor neuropático acral recurrente en miembros así como crisis de dolor abdominal recurrente y broncoespasmo episódico en su juventud. A la exploración física se detectaron angiokeratomas labiales y telangiectasias periumbilicales, la audiometría demostró hipoacusia neurosensorial de predominio para frecuencias agudas y el examen oftalmológico oftalmopatía Fabry, incluyendo cornea verticillata, tortuosidad vascular retiniana y opacidades corneales inespecíficas.

Su madre y dos tíos maternos habían fallecido a los 64, 52 y 70 años respectivamente después de una larga enfermedad asociando insuficiencia cardíaca y/ó renal. Su abuela, su madre y el tío materno más joven habían presentado muerte súbita,

recuperada sólo en el caso de éste último. Dos tíos maternos precisaron hemodiálisis por insuficiencia renal terminal, uno de ellos recibió trasplante renal, falleciendo a los 69 años, 12 años después del trasplante. Este paciente, según recordaban algunos familiares presentaba rasgos faciales “toscos”, pseudoacromegaloides.

Ante el cuadro clínico descrito se sospechó el diagnóstico de enfermedad de Fabry y se solicitó el estudio de confirmación diagnóstica pertinente: A nivel bioquímico se obtuvo una actividad enzimática de AGA baja en plasma de 9. Previo consejo genético el estudio genético detectó una mutación patogénica por cambio de sentido (missense) en homocigosis en el exón 4 del gen GLA no previamente descrita en la literatura: p.M187R/ g7219 T>G en el gen GLA(30). Una vez confirmado el diagnóstico de enfermedad de Fabry se propuso iniciar tratamiento enzimático sustitutivo con agalsidasa beta bisemanal en perfusión iv lo que el paciente aceptó.

Estudio familiar:

4 varones y 15 mujeres presentaban la nueva mutación. Se diagnosticó enfermedad cardíaca, renal y neurológica a los 42, 29 y 39 años respectivamente como media en varones y a los 5, 56 y 46 años en mujeres. La media de inicio fue 20 años frente a 42.

Presentaban miocardiopatía 9/19. Se identificó onda delta indicativa de vía accesoria en un varón y 2 mujeres. Una mujer sufrió parada cardiorrespiratoria (fibrilación ventricular, a los 61 años). Dos mujeres y un varón murieron súbitamente (63, 64 y 57 años, respectivamente). El subscore cardíaco del Mainz Severity Score Index (MSSI) fue grave en hombres y mujeres mayores de 40 años. Presentaron enfermedad renal temprana 4/15 (26%). Dos varones precisaron diálisis. Un varón murió a los 69 años pese a trasplante cardiorenal .

• Segmento anterior ocular:

12 individuos fueron examinados (2 varones / 10 mujeres). 12/12 (100%) tenían afectación del segmento anterior, presentando además el 100% cornea verticillata. 7/12 (59%) asociaban tortuosidad de los vasos del párpado superior y 10/12 (83%) asociaban tortuosidad de los vasos conjuntivales. 4/12 (33%)

mostraban catarata subcapsular posterior no “spoke-like”, con características similares a la catarata senil pero siendo 3 de los 4 individuos menores de 60 años.

- Segmento posterior ocular:

Se evaluó a 12 individuos (2 varones y 10 mujeres). El 75% (9/12) presentaban tortuosidad de los vasos de la retina. Los vasos perimaculares se encontraban afectados de manera predominante. Se observó una correlación estrecha entre los resultados del ojo izquierdo y el ojo derecho en los parámetros de tortuosidad obtenidos ($r: 0'88$ $r: 0'89$ y $r: 0'93$ para Suma de Ángulos métricos, Producto Ángulo Distancia e Índice Triangular respectivamente).

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la tortuosidad de los vasos retinianos y la severidad sistémica medida por el Índice de Severidad de Mainz. Dicha correlación existía entre MSSI-renal, MSSI-neurológico y MSSI-general y tortuosidad, pero no para MSSI-cardiológico. La Suma de Ángulos Métricos del ojo derecho era un predictor independiente del MSSI-general en presencia de la edad.

DISCUSIÓN

Los hallazgos del segmento anterior ocular de la familia descrita sugieren que la mutación p.M187R/g7219 T>G asocia una severidad elevada, no sólo a nivel sistémico, sino también en lo que se refiere a la queratopatía por enfermedad de Fabry, tanto en varones como en mujeres. Esto confirma la hipótesis de Lyon(26-28) en los individuos portadores de la mutación. Se encontró cornea verticillata en el 100% de los pacientes explorados, tanto varones como mujeres. Varios casos eran individuos con enfermedad sistémica franca y edad por encima de 40 años pero se encontró también en pacientes jóvenes pauci ó asintomáticos, incluyendo varias mujeres jóvenes ó muy jóvenes (de 7, 8, 17, 19 y 26 años). Ello sugiere una posible relación entre la mutación descrita y el depósito precoz de glicolípidos a nivel corneal. Se confirmó la presencia del signo descrito por Michaud en 2013(20)

de tortuosidad vascular en párpado superior en varios miembros de la familia, así como tortuosidad conjuntival en un porcentaje aún superior a la tortuosidad vascular retiniana.

No se identificaron cataratas en rayo típicas de la enfermedad de Fabry, pero varios individuos presentaban cataratas de características similares a la catarata senil por debajo de los 60 años (54, 59 y 47 años respectivamente). Todas tenían una localización subcapsular posterior. Estos datos nos llevan a especular acerca de una posible relación entre la enfermedad de Fabry y la aparición de cataratas a edad precoz.

En cuanto a la evaluación del segmento posterior, la tortuosidad de los vasos retinianos era un signo altamente prevalente, presente en el 75% de los individuos, varones y mujeres. Afectaba tanto a arteriolas como a vénulas. La localización fue predominantemente perimacular. Este hecho no se había descrito previamente en la literatura y debería ser objeto de atención y nuevos estudios. Los índices de tortuosidad clasificaron a los pacientes Fabry con la mutación p.M187R en GLA correctamente de acuerdo con su nivel de tortuosidad. Esto confirma la reproducibilidad de la metodología aplicada, que fue por primera vez desarrollada por Sodi et al en 2013(29). Por otra parte, se confirma que el empleo de esta metodología puede ser entrenada tanto por el equipo médico (en las etapas de retinografía de las áreas con mayor tortuosidad cualitativa y aplicación del software) y de enfermería (para aquellas etapas en las que el juicio clínico del oftalmólogo no es imprescindible, aplicación del software).

Sin embargo consideramos que el hallazgo más relevante consistió en que el grado de tortuosidad vascular retiniana predijo adecuadamente el grado de Índice de Severidad de Mainz en nuestra población. De hecho se observó una correlación estadísticamente significativa entre la tortuosidad de los vasos retinianos y la severidad sistémica medida por el Índice de Severidad de Mainz (MSSI). Dicha correlación existía entre MSSI-renal, MSSI-neurológico y MSSI-general y tortuosidad, pero no para el MSSI-cardiológico. La asociación entre parámetros de tortuosidad vascular y severidad renal y neurológica sugiere una fisiopatología similar de daño microvascular para la nefropatía Fabry y la enfermedad vascular cerebral. Consideramos que el

hecho de que ésta correlación sí se observara para los subíndices neurológico y renal pero no el subíndice cardiaco podría tener un sentido fisiopatológico: tanto la nefropatía Fabry como la enfermedad ictal cerebral asociadas a la enfermedad de Fabry tienen una fisiopatología vascular. Concretamente una nefropatía glomerular proteinúrica y una enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso. Sin embargo la cardiopatía de la enfermedad de Fabry es fundamentalmente una miocardiopatía, predominantemente hipertrófica concéntrica, que con frecuencia asocia cardioneuropatía y muerte súbita cardiaca. Pero no suelen presentar enfermedad vascular coronaria ni cardiopatía isquémica, al menos no como el fenómeno fisiopatológico primario de la afectación cardiológica. De hecho, cuando estos pacientes presentan angina suele deberse a la exagerada hipertrofia de fibras musculares que lleva a provocar una insuficiencia relativa de flujo coronario, aún con coronarias sin lesiones significativas. Quizá por ello los parámetros de afectación vascular ocular (tortuosidad vascular retiniana) y renal / neurológica sí se correlacionan de manera directa, pero no existía correlación con el subíndice cardiaco de MSSI.

CONCLUSIONES:

La mutación c.7219T>G/p.M187R en el gen GLA está asociada con un fenotipo de enfermedad de Fabry particularmente maligno tanto para varones como para mujeres por encima de 40 años a nivel sistémico y ocular. La queratopatía era particularmente llamativa, con imágenes muy abigarradas de cornea verticillata incluso a edades pediátricas. El hallazgo de queratopatía severa incluso a edades pediátricas refuerza la importancia de la evaluación oftalmológica como un escalón crucial en el diagnóstico de la enfermedad de Fabry.

Con nuestro estudio se revalida la medición de la tortuosidad de los vasos de la retina como un método fiable para la comparación de hallazgos oftalmológicos, tanto entre pacientes portadores de la misma mutación como entre pacientes que portan distintas

mutaciones. Éste método puede ser entrenado por todo el equipo de Oftalmología, incluyendo al personal de enfermería.

Destaca especialmente la correlación directa observada entre tortuosidad de los vasos retinianos y la edad / Índice de Severidad de Mainz. Esta correlación apunta a un papel de la tortuosidad de los vasos de la retina como marcador no invasivo de severidad sistémica en la enfermedad de Fabry. Por tanto, la retinografía periódica de los pacientes con enfermedad de Fabry, de manera similar a como se realiza de manera rutinaria para los pacientes con retinopatía hipertensiva o diabética podría tener un papel esencial en la estratificación pronóstica de los pacientes con enfermedad de Fabry. La asistencia por ordenador de dichas retinografía periódicas podría aumentar aún más su rendimiento.

1 (nula)	No tortuosidad ni vasos anormales identificados	Ninguna
2 (baja)	Vasos dilatados, prominentes NO tortuosos en <50% de la superficie palpebral	Ninguna
3 (moderada)	Vasos dilatados y <u>tortuosos</u> afectando a >50% de la superficie palpebral. Puede verse telangiectasia	Presente (al menos 1 vaso tortuoso)
4 (severa)	Vasos dilatados y tortuosos que se extienden del extremo nasal al extremo temporal palpebral. Telangiectasia evidente	Presente (2 ó más vasos tortuosos)

Tabla 1. Clasificación tortuosidad vascular párpado superior Michaud (2013)

1. 2014 Report on the State of the Art of Rare Diseases Activities in Europe-Part I: Overview of Rare Disease Activities in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2014 July 1 [cited 2015 Sep 20]; Disponible en: URL: <http://www.eucerd.eu>
2. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data”, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, Number 1 : Listed in alphabetical order of diseases. 2015 July 1 [cited 2015 Sep 20];
3. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis* 2010 Aug ; 33(4):387-96.
4. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de LA, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004 Mar; 34(3):236-42.
5. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Caceres G, Martinez P, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr* 2010 May; 156(5):828-31.
6. Banikazemi M. Fabry Disease in Pediatric patients. In: Elstein D AGBM, editor. London: Springer; 2010.
7. Oqvist B, Brenner BM, Oliveira JP, Ortiz A, Schaefer R, Svarstad E, et al. Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jun; 24(6):1736-43.
8. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, III, Brady RO, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004 Sep; 66(3):978-82.
9. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005 Nov 19; 366(9499):1794-6.
10. Aryana A, Fifer MA, Ruskin JN, Mela T. Short PR interval in the absence of preexcitation: a characteristic finding in a patient with Fabry disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008 Jun; 31(6):782-3.
11. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Luscher TF, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011 Mar; 97 (6):485-90.
12. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005 Sep 15; 96(6):842-6.
13. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009 Jan 27; 87(2):280-5.
14. Dua HS, Gomes JA. Clinical course of hurricane keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2000 Mar; 84(3):285-8.

- 15.Sodi A. The eye in Fabry disease. Fabry disease. Elstein D, Altarescu G, Beck M. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York ISBN 978-90-481-9033-12010. p. 299-306.
- 16.Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease--pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2003 Dec; 92(443):46-53.
- 17Font RL FB. Ocular Pathology in Fabry disease. Histochemical and electron microscopic observations. *Am J Ophthalmology* 1972; 73(3):419-30.
- 18.Kylstra JA et al. The relationship between retinal vessel tortuosity, diameter, and transmural pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 24:477-80.
- 19.Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet* 2003 Sep; 24(3):129-39.
- 20.Michaud L. Vascular tortuosities of the upper eyelid: a new clinical finding in fabry patient screening. *J Ophthalmol* 2013; 2013:207573.
- 21.Andersen MV, Dahl H, Fledelius H, Nielsen NV. Central retinal artery occlusion in a patient with Fabry's disease documented by scanning laser ophthalmoscopy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 Oct; 72(5):635-8.
- 22.Dantas MA, Fonseca RA, Kaga T, Yannuzzi LA, Spaide RF. Retinal and choroidal vascular changes in heterozygous Fabry disease. *Retina* 2001; 21(1):87-9
- 23.Sodi A, Bini A, Mignani R, Minuti B, Minchuni U. Choroidal neovascularization in a patient with Fabry's disease. *Int J Ophthalmol* 2009 Oct 29 (5): 435-37.
- 24.Fabry disease and chemosis. *Edwards JD, Bowers KS, Brooks DB, Walter A. Cornea* 2009 Feb 28 (2): 224-27.
- 25.Sivley MD, Wallace EL, Warnock DG, Benjamin WJ. Conjunctival lymphangiectasia associated with classic Fabry disease. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jan; 102 (1):54-58
- 26.Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961 Apr 22; 190:372-3.
- 27.Harper PS. Mary Lyon and the hypothesis of random X chromosome inactivation. *Hum Genet* 2011 Aug; 130(2):169-74.
- 28.Hong B, Reeves P, Panning B, Swanson MS, Yang TP. Identification of an autoimmune serum containing antibodies against de Barr body. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2001 Jul 17; 98(15): 8703-8.
- 29.Sodi A, Guarducci M, Vauthier L, Ioannidis AS, Pitz S, Abbruzzese G, et al. Computer assisted evaluation of retinal vessels tortuosity in Fabry disease. *Acta Ophthalmol* 2013 Mar; 91 (2):e113-e119.
- 30.Irene San Roman-Monserrat, Victoria Moreno-Flores, David López-Cuenca, Elena Rodríguez- González-Herrero, Encarna Guillén-Navarro, Beatriz Rodríguez-González-Herrero, Marisol Alegría-Fernández, Gabriela Poza-Cisneros, Juan A. Piñero-Fernández, Javier Sornichero- Martínez, Juan R. Gimeno-Blanes. Comprehensive clinical evaluation of a large Spanish family with Anderson-Fabry disease, novel GLA mutation and severe cardiac phenotype. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(11):497-504

EFFECTOS SOBRE EL GROSOR MACULAR CENTRAL DE UNA INYECCIÓN DE CÉLULAS MONONUCLEARES DE MÉDULA ÓSEA AUTÓLOGA EN PACIENTES CON RETINOSIS PIGMENTARIA

José Antonio Villa Carpes, María Elena Rodríguez
González-Herrero, Roberto Martínez Díaz y Rosa
María Reigadas López

MÉTODO

Ensayo clínico prospectivo controlado con placebo, fase I-II, aleatorizado, paralelo, doble ciego. Criterios de inclusión: pacientes con retinosis pigmentaria con mejor agudeza visual corregida 20/70 o inferior y pérdida del campo visual inferior al 30% en el momento de reclutamiento. El tratamiento se aleatorizó con un ordenador externo, de forma que cada paciente recibió una única inyección intravítrea de células madre de médula ósea (0,1 ml) en un ojo (ojo experimental) y una inyección subconjuntival de suero salino balanceado (BSS, 0,1 ml) en el otro ojo (ojo control). Los resultados objetivos han sido analizados con múltiples métodos, incluyendo agudeza visual, campo visual, microperimetría, examen con lámpara de hendidura, examen de fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica y electroretinograma, que se llevaron a cabo antes de la inyección intravítrea y en 7 citas subsiguientes durante un periodo de seguimiento de 1-3 años.

RESULTADOS

Se incluyeron 8 pacientes (5 mujeres, 3 hombres) . La media de edad fue 37 ± 11 (rango 19-54). Analizando un total de 16 ojos, 8 controles y 8 tratados, los resultados fueron los siguientes:

Se observó una tendencia de descenso del grosor del subcampo central macular en 5 ojos controles (pendiente promedio de descenso de 10,83) Fig.1.

Además se apreció una tendencia de descenso en 1 ojo tratado (pendiente de descenso 22,33) Fig. 2, en otro ojo tratado la pendiente fue nula ($y = 0$) Fig.2.

En otro grupo de pacientes se observó una tendencia de aumento del grosor del subcampo central macular en 3 ojos controles (pendiente promedio de líneas de tendencia de 5,65) Fig.3; y 6 ojos tratados (pendiente promedio de tendencia de 2,64), Fig. 4.

La pendiente de aumento del grosor de subcampo central macular en ojos controles 1,72 veces superior a los ojos tratados a lo largo del tiempo. Del total de ojos tratados con edema macular ($n=3$); se observó la resolución del edema macular en dos de ellos, mientras que otro se mantuvo inalterado. En los dos casos de resolución de edema macular se observa una tendencia de mejoría de la integridad macular en 1 de ellos con fijación cualitativa estable, mientras que en otro la tendencia es próxima a cero (0,06).

DISCUSIÓN

La tendencia de disminución del grosor macular central más frecuente en ojos controles podría estar en relación con la evolución normal de la Retinosis Pigmentaria (tendencia a atrofia en la región subfoveal en las fases finales de la enfermedad por afectación de los conos). Por otra parte la tendencia de aumento del grosor del subcampo central macular que es mayor en ojos controles que en ojos tratados (1,72 veces superior) podría implicar que la inyección intravítrea de células madre podría aminorar el edema macular en algunos de estos pacientes.

En 3 pacientes tratados con edema macular, este edema desapareció de forma mantenida a lo largo del seguimiento de 2-3 años en 2 pacientes. Además, en un paciente la mejoría anatómica se correlacionó con la tendencia de mejoría de parámetros de sensibilidad macular medida con MAIA (Integridad macular del ojo tratado y Umbral promedio del Ojo tratado). Mientras que en el otro paciente no se apreció dicha mejoría, en probable relación con el daño macular previo que ya existía, pues los parámetros de sensibilidad macular (Integridad macular del ojo tratado y Umbral promedio del Ojo tratado) se encontraban severamente comprometidos (Fig.5). Los ojos controles de dichos pacientes presentaban también edema macular que permaneció inalterable a lo largo del seguimiento.

CONCLUSIONES

La inyección intravítrea de células madre derivadas de médula ósea autóloga podría asociarse en algunos casos a una modificación del grosor macular. En algunos pacientes hemos observado disminución del edema macular con mejoría en parámetros de sensibilidad macular.

El número de pacientes es limitado, por lo que se precisa mayor número de pacientes para extraer conclusiones sólidas extrapolables a la práctica clínica general.

FIGURAS

Fig.1 Ojos controles con tendencia de descenso del grosor del subcampo central



Fig.2. Ojos tratados con tendencia de descenso del grosor del subcampo central.

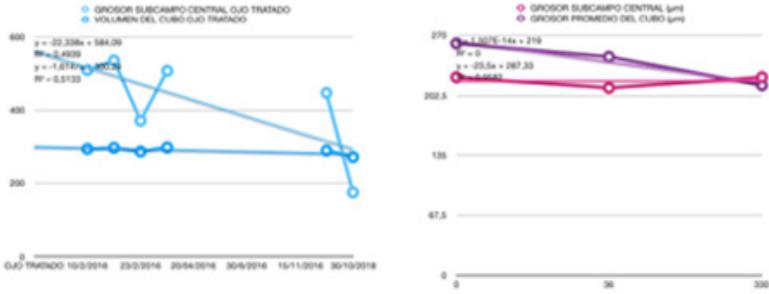


Fig.3 Ojo controles con tendencia de aumento del grosor del subcampo central macular.

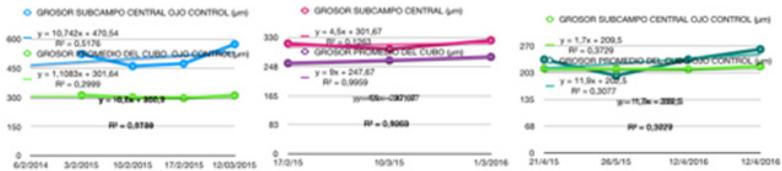


Fig. 4 Ojo tratados con tendencia de aumento del grosor del subcampo central macular.

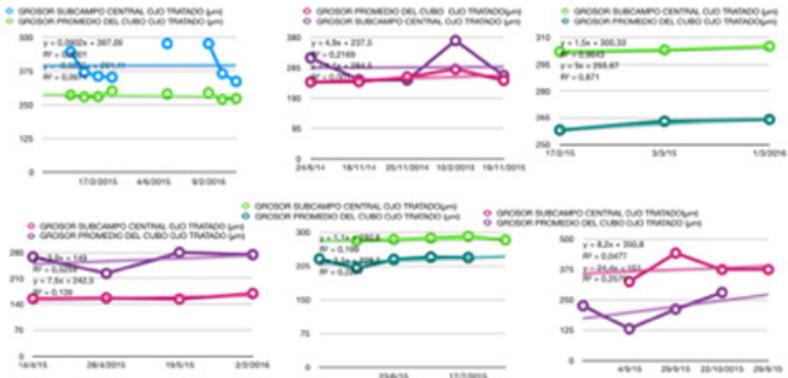


Fig.5. Parámetros de sensibilidad macular medidos con MAIA.



RETIMUR

